



Septembre 2024

Feuille de route scientifique de l'I-SITE NExT

univ-nantes.fr

« Définir les nouvelles priorités et les nouvelles ambitions de l'I-site NExT »

Frédéric Jacquemin, vice-président Innovation et partenariats, I-site

La labellisation définitive de l'I-site NExT, en mars 2022, a permis à Nantes Université, ses établissements membres et ses partenaires, de renforcer et d'inscrire durablement la stratégie du projet autour de deux axes scientifiques d'excellence : l'Industrie du futur et la Santé du futur. Depuis, l'I-site NExT a poursuivi son développement et consolidé sa dynamique en engageant de nouveaux projets structurants, en nouant de nouveaux partenariats et en accompagnant fortement la communauté scientifique dans le développement de ses activités de recherche.

L'I-site NExT est aussi un projet ouvert sur le monde et vers le monde. Dans une société en perpétuelles mutations et évolutions, il est apparu nécessaire d'ouvrir une réflexion afin de redéfinir les orientations scientifiques du projet à l'aune de ces nouveaux enjeux et en cohérence avec la stratégie nationale portée par France 2030.

Ces derniers mois, une démarche collective de consultation et de réflexion s'est donc engagée avec toute la communauté scientifique nantaise, mais aussi avec l'ensemble des acteurs du territoire, afin de définir les nouvelles priorités et les nouvelles ambitions de l'I-site NExT pour les années à venir. Cette trajectoire permet de positionner notre établissement, et tout le territoire nantais, comme un acteur majeur de la nécessaire transformation de la société.

Notre feuille de route scientifique, co-construite, constitue un document de référence qui oriente notre stratégie, nos choix, nos futurs investissements pour une université internationalement reconnue sur ses deux axes d'excellence, ancrée sur son territoire et résolument ouverte et durable.

Je tiens à remercier l'ensemble des contributeurs et contributrices, membres et partenaires de Nantes Université, pour leur participation active à ce travail collectif. Nous pouvons compter sur nos forces en recherche, formation et innovation pour relever les défis d'aujourd'hui et préparer le monde de demain.

Sommaire

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introduction | 4 |
| 1.1 | Le diagnostic du site | 4 |
| 1.2 | La co-construction de la feuille de route | 6 |
| 1.3 | La structuration de la feuille de route | 7 |
| 2 | Axe Industrie du Futur | 8 |
| 2.1 | Ingénierie océanique | 8 |
| 2.2 | Fabrication innovante et décarbonée | 19 |
| 3 | Axe Santé du futur | 25 |
| 3.1 | Contexte et enjeux socio-économiques de l'axe Santé | 25 |
| 3.2 | Comprendre et prédire | 29 |
| 3.3 | Traiter et réparer | 35 |
| 3.4 | Réadapter et prévenir | 42 |
| 3.5 | Conclusion : vers une nouvelle génération d'Instituts de Recherche Translationnelle pour la Santé du futur | 48 |
| 4 | Thématiques transverses | 50 |
| 4.1 | Contexte et enjeux | 50 |
| 4.2 | Ambitions du site nantais | 51 |
| 4.3 | Périmètre des thématiques transverses Santé – Industrie | 52 |
| 4.4 | Résultats de recherche visés à 5-10 ans | 58 |
| 4.5 | Moyens nécessaires | 61 |
| 5 | Annexes | 63 |
| 5.1 | Disciplines académiques mobilisées | 63 |

1 Introduction

La feuille de route scientifique de l'I-SITE NExT dessine la trajectoire des activités de recherche pour les années à venir. Cette feuille de route articule les objectifs à long terme et identifie les axes prioritaires de développement. Elle reflète l'engagement de l'I-SITE à promouvoir l'excellence scientifique, l'innovation et l'impact sociétal, en offrant une vision claire et ambitieuse.

Cette feuille de route a été élaborée en s'appuyant sur une méthodologie en deux étapes :

- La réalisation d'un diagnostic de Nantes Université
- La co-construction du contenu de la feuille de route avec les communautés concernées (membres et partenaires de l'I-SITE)

1.1 Le diagnostic du site

Une analyse de plusieurs indicateurs et classements sélectionnés durant la phase de cadrage a été menée sur l'ensemble des membres de Nantes Université¹, en intégrant l'ensemble des disciplines scientifiques présentes sur ce périmètre sans prise en compte du périmètre scientifique de NExT ni de la précédente feuille de route. Dans ce diagnostic, l'objectif a été de disposer d'une vision d'ensemble des forces en présence afin d'établir la nouvelle feuille de route à 10 ans de l'I-SITE NExT.

Les indicateurs sélectionnés et validés par l'ensemble des membres ont permis d'observer à la fois l'excellence scientifique, afin d'identifier les forces vives, les disciplines émergentes et enfin leur positionnement sur le continuum innovation. Cela a permis de disposer d'une vision à 360 degrés.

Les données et sources suivantes ont été utilisées :

Recherche

- **Reconnaisances individuelles**
 - Classement de Stanford (carrière et single year)
 - Distinctions, prix et bourses
- **Reconnaisances collectives**
 - Classements internationaux (Shanghai, Leiden, THE)
 - Projets européens
 - Projets nationaux

Innovation

- Brevets
- Thèses CIFRE
- Laboratoires communs (pas seulement au sens des LabCom)
- Chaires
- Start-ups (toutes et pas seulement celles lauréates de l'EIC ou d'I-Lab)

➤ Sources d'information :

- Des métriques sur lesquelles Erdyn a collecté l'information source : Stanford, Shanghai, Leiden, THE, IUF, ERC, projets EURATOM et du PCRD (via CORDIS), projets nationaux (via ScanR), brevets (via Questel Orbit). Ces données (sur les dix dernières années) ont été extraites lors de la réalisation de la V1 du diagnostic, en avril 2023.

¹ Nantes Université, Centrale Nantes, CHU de Nantes, INSERM, Beaux-arts Nantes Saint-Nazaire, Ecole nationale supérieur d'architecture, IRT Jules Verne

▮ Des métriques pour lesquelles l'information source a été fournie par les partenaires de l'I-SITE : CIFRE, chaires, laboratoires communs, start-ups. Données sur les cinq dernières années.

- Une analyse bibliométrique réalisée par Nantes Université sur le domaine de la santé et dont les résultats ont été utilisés

Pour certaines analyses (classement de Stanford et projets européens) nous avons par ailleurs calculé des indices de spécialisation (sur le même modèle que ceux utilisés par l'OST²) afin d'identifier, au-delà des forces en nombre de projets ou de chercheurs, des singularités nantaises.

Enfin, une typologie des disciplines a été menée en utilisant les résultats de ces différentes métriques par la méthode des K-Means. Elle comporte quatre classes, dont trois regroupent les domaines d'excellence et éléments distinctifs du site.

- Trois variables permettent de déterminer l'excellence scientifique et quatre sont utilisées sur le continuum innovation :
 - ▮ Recherche : indices de spécialisation de Stanford sur les classement single year et carrière, prix et distinctions individuels.
 - ▮ Innovation : Chaires, CIFRE, laboratoires communs, start-ups.
- Pour le Stanford, nous avons retenu dans cette typologie les indices de spécialisation afin d'identifier des disciplines distinctives à Nantes par rapport aux tendances mondiales.
- Les résultats des travaux bibliométriques ne sont pas intégrés dans la classification par K-Means en raison de la trop grande corrélation avec le classement de Stanford.

| Disciplines qui se distinguent très fortement sur les distinctions individuelles et fortement sur les CIFRE | Disciplines qui se distinguent très fortement sur les indices de spécialisation du Stanford (carrière et single year) et fortement sur les laboratoires communs | Disciplines qui se distinguent très fortement sur toutes les métriques innovation et sur les distinctions individuelles |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Business & Management ➤ Cardiovascular System & Hematology (classification du Stanford) ➤ Law ➤ Endocrinology & Metabolism ➤ Energy ➤ Fluids & Plasmas ➤ Genetics & Heredity ➤ Information Systems ➤ Solid mechanics ➤ Clinical research ➤ Engineering sciences ➤ Sociology, demography | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Acoustics ➤ Biomedical Engineering ➤ Civil Engineering ➤ Dermatology & Venereal Diseases ➤ Design Practice & Management ➤ Emergency & Critical Care Medicine ➤ Industrial Engineering & Automation ➤ Information & Library Sciences ➤ Ocean Engineering and Marine Resources | <ul style="list-style-type: none"> ➤ General & Internal Medicine ➤ Process engineering ➤ Immunology ➤ Oncology & Carcinogenesis |

² [Indicateurs et méthodes | Hcéres \(hceres.fr\)](https://www.hceres.fr/indicateurs-et-methodes)

| Disciplines qui se distinguent très fortement sur les distinctions individuelles et fortement sur les CIFRE | Disciplines qui se distinguent très fortement sur les indices de spécialisation du Stanford (carrière et single year) et fortement sur les laboratoires communs | Disciplines qui se distinguent très fortement sur toutes les métriques innovation et sur les distinctions individuelles |
|---|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mathematical Physics ➤ Operations Research | |

Ces analyses ont confirmé l'excellence du site sur les deux thématiques de l'I-SITE NEXT : Santé et Industrie. Elles ont également fait ressortir une singularité nantaise forte sur le domaine de l'ingénierie biomédicale, passerelle possible entre les deux grands axes de NEXT et qui plaide pour le développement d'approches transversales. Conformément au cahier des charges, la méthodologie suivie a également permis de faire ressortir, en plus des forces historiques du site nantais (oncologie, génie civil, génie océanique...) des émergences remarquables comme la gastro-entérologie, les sciences de gestion et plus largement les sciences sociales, la traumatologie et médecine d'urgence...

Sur la base de ces différentes analyses, des axes thématiques ont été identifiés, premières bases d'échanges à affiner avec les acteurs concernés.

1.2 La co-construction de la feuille de route

La feuille de route de l'I-SITE NEXT a été élaborée dans le cadre d'une méthodologie participative, impliquant la communauté dans la construction de la feuille de route scientifique. Cette approche a permis d'une part de compléter les éléments du diagnostic par la vision « de l'intérieur » et la connaissance de l'écosystème par les acteurs nantais et également d'assurer la mobilisation de la communauté dans la phase de mise en œuvre.

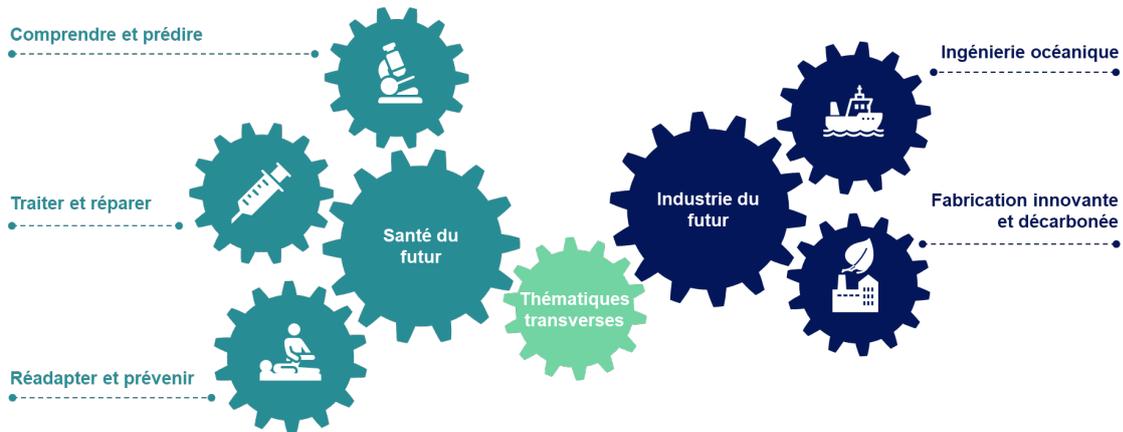
La méthodologie pour construire cette feuille route s'est inspirée de la construction de roadmaps technologiques pour que la mise en œuvre de la feuille de route scientifique contribue à la construction d'un futur durable. Ainsi, les réflexions ont été organisées autour de six questions principales présentées ci-dessous :



Démarrée en septembre 2023, la co-construction a mobilisé les communautés Industrie et Santé des membres et partenaires de l'I-SITE jusqu'en mars 2024. La composition des ateliers est indiquée en annexe (cf. 5.2). Les travaux se sont organisés autour des deux axes d'excellence de l'I-SITE, Santé du futur et Industrie du futur, et

également d'une réflexion sur les thématiques transversales pour identifier les croisements qui peuvent exister entre les deux domaines d'excellence de l'I-SITE, certains sujets pouvant donner lieu à des approches croisées mettant en synergie toutes les forces du site.

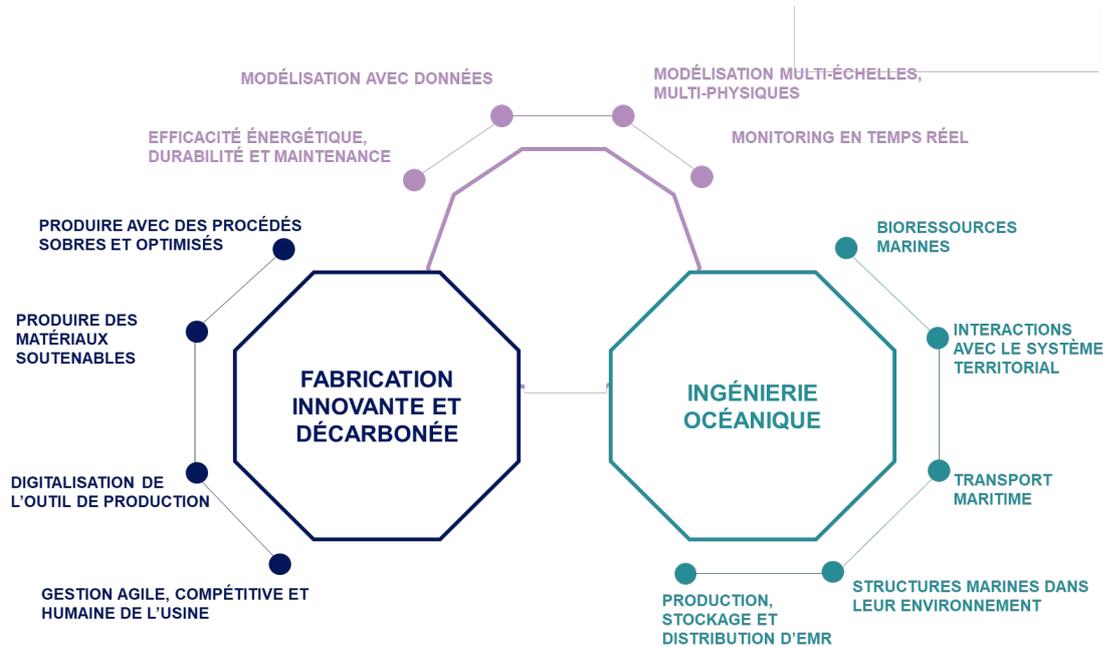
1.3 La structuration de la feuille de route



2 Axe Industrie du Futur

Dans une tradition établie de collaboration recherche-industrie, et sur la base de l'excellence scientifique dans des domaines que sont le génie des procédés et la caractérisation des matériaux, le génie mécanique, le génie industriel, le génie civil, le génie océanique et l'hydrodynamique, l'énergie, la robotique, la modélisation numérique, la simulation et l'optimisation, NExT développe les deux axes suivants :

- Ingénierie océanique
- Fabrication innovante et décarbonée



2.1 Ingénierie océanique

2.1.1 Contexte et enjeux socio-économiques

L'**ingénierie océanique** s'inscrit dans la tendance globale et de long terme de développement de « l'économie bleue », tendance porteuse d'enjeux et de défis majeurs. Ces enjeux constituent autant de questions posées à la communauté scientifique qui devra, pour y répondre, adopter des approches pluridisciplinaires et désilotées.

Visant à utiliser de manière soutenable et responsable les mers, les océans et les ressources marines, en favorisant la croissance économique, la création d'emplois et la protection de l'environnement, l'économie bleue désigne l'ensemble des activités économiques liées aux océans, aux mers et au littoral. L'économie bleue représente environ 1,5% du produit intérieur brut français, fournit 525 000 emplois, soit 1,8% des emplois nationaux³ et recouvre des secteurs variés, tels que les produits de la mer au sens large (incluant l'extraction de matériaux marins), le transport maritime et la construction navale, la production d'énergies marines, le tourisme littoral et tous les autres usages du système littoral... L'économie bleue est à ce titre considérée comme un levier important pour le développement durable et la lutte contre le dérèglement climatique.

³ Secrétariat général de la mer, 2022. « L'économie bleue en France »

Malgré l'immensité des océans, cet intérêt croissant des acteurs socio-économiques pour l'économie bleue engendre un nombre croissant de **conflits d'usage** concernant l'espace maritime. Alors que les usages se développent (pêche, aquaculture, éolien ou photovoltaïque offshore, exploitation des ressources minérales ou biologiques, tourisme...), l'augmentation du nombre d'aires marines protégées restreint les possibilités. La recherche d'une plus grande sobriété dans l'utilisation de l'espace maritime est donc indispensable, dans un contexte démocratique et de débat public. Il est dès lors nécessaire d'unifier la connaissance sur ces usages et leurs impacts (articulation des différents impacts en particulier), et de rendre les données utilisables par tous (métadonnées, suivi dans le temps).

Parmi ces usages, l'espace maritime proche du littoral est utilisable aux fins de production d'**énergies marines renouvelables (EMR⁴)**, qu'il convient d'insérer sans heurt en synergie avec les différents usages de la mer tout en maîtrisant l'impact environnemental. Les EMR sont porteuses d'enjeux majeurs pour la transition énergétique : il s'agit notamment de réduire les coûts de ces technologies pour les accompagner vers la maturité et *in fine* d'augmenter la capacité installée. Pour l'industrie, les EMR constituent un gisement potentiel d'emplois pérennes à haute valeur ajoutée et sont porteuses d'espoirs en matière de structuration de filières exportatrices.

Eu égard plus spécifiquement aux **bioressources marines**, les enjeux environnementaux et économiques sont majeurs. Si la décarbonation des transports se traduit pour les transports de surface (terre, mer) notamment par l'électrification et l'utilisation de l'hydrogène, les contraintes techniques et la maturité des technologies font que l'aviation (longs courriers en particulier) devra encore pendant plusieurs décennies utiliser le kérosène comme principal carburant, kérosène issu du pétrole aujourd'hui, progressivement complété puis remplacé par le **biokérosène**. Dans ce contexte, les bioressources marines constituent potentiellement un **atout économique** pour les territoires littoraux, comme le pétrole a pu l'être au XX^{ème} siècle pour les pays dont le sous-sol en regorgeait. Et comme le pétrole, les bioressources marines peuvent être valorisées bien au-delà de l'énergie : molécules d'intérêt (chimie, pharmacie, alimentation...), création de **boucles vertueuses** (économie circulaire) ...

Représentant près de 3% des émissions de gaz à effet de serre au niveau mondial, le **transport maritime** est quant à lui confronté à l'enjeu de sa décarbonation, et plus généralement à la réduction de son empreinte environnementale. Selon l'Organisation Maritime Internationale (OMI), la transition énergétique du transport maritime sera réalisable en actionnant deux leviers principaux : l'efficacité énergétique et le changement d'énergie. Les nouvelles technologies contribueront à la réponse (écoconception, technologies sobres, mix énergétique plus efficient, carburants moins carbonés...), mais les doctrines d'emploi des flottes de navires et l'optimisation des opérations complèteront l'arsenal des solutions d'avenir.

Le facteur technique commun de l'économie bleue réside dans ce qui est communément appelé « **structures marines** », qu'il s'agisse des navires, des structures offshore pour la production et la conversion de l'énergie, des digues ou encore des structures nécessaires pour l'aquaculture ou la production de bioressources marines, sans oublier les balises, phares et feux... Ces structures jouent un rôle crucial dans l'économie bleue, leur durabilité, leur coût et leur impact environnemental sont donc porteurs d'enjeux majeurs.

- Le « fil rouge » de la feuille de route de la thématique *ingénierie océanique* réside donc dans les apports de l'écosystème scientifique nantais à la compréhension de l'économie bleue sous toutes ses formes et à son développement soutenable

⁴ Par extension de l'acception habituelle des EMR, nous incluons ici l'éolien offshore dans le périmètre

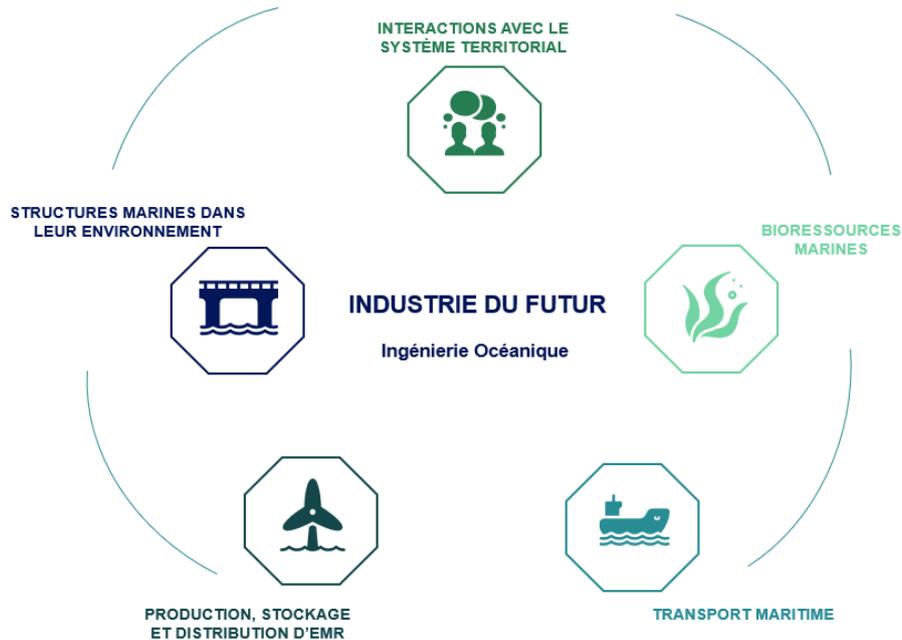
2.1.2 Ambitions du site nantais

Forte de ses atouts (cf. diagnostic), la communauté scientifique du site nantais impliquée sur l'ingénierie océanique a formulé des ambitions claires et réalistes ; ces ambitions ancrées dans la réalité actuelle visent à amplifier les dynamiques intrinsèques et celles rendues possibles par l'I-SITE NExT pour faire du site universitaire et métropolitain Nantes – Saint Nazaire la référence mondiale d'intégration sur l'ensemble du continuum Recherche / formation initiale, continue et internationale / innovation / entrepreneuriat dans le domaine de l'ingénierie océanique :

- Se maintenir et gagner des places dans le classement de Shanghai concernant la discipline « Marine/ocean engineering », dans lequel nous venons d'entrer (octobre 2023)
- Consolider la place actuelle de leader français et devenir une référence mondiale sur trois domaines cœur de l'ingénierie océanique : l'éolien en mer, les EMR et la décarbonation du transport maritime
- S'imposer comme un territoire de référence mondial dans le domaine des microalgues en progressant significativement dans la montée en TRL (notamment sur le segment 2-6) de la science fondamentale et appliquée, en passant par des démonstrateurs, jusqu'aux nouveaux procédés, produits et usages. Se positionner parmi les meilleurs de la recherche scientifique dans le domaine des microalgues, en particulier concernant la production de biocarburants de 3^{ème} génération et positionner AlgoSolis comme référence mondiale (en intégrant des classements tels que Leiden, Stanford...)
- Réussir l'intégration des SHS dans la thématique de l'ingénierie océanique et des biotechnologies marines (acceptabilité sociale, modèles économiques, droit et réglementaire, conflits d'usage...)
- Développer l'interdisciplinarité et la collaboration
 - Interdisciplinarité « de proximité » au sein de la thématique sciences pour l'ingénieur
 - Interdisciplinarité « élargie » (bénéficiant de la dynamique de site) entre les thématiques ingénierie et santé (deuxième grand axe de l'I-SITE) pour se positionner comme pionnier dans le domaine de l'utilisation des microalgues en santé humaine et animale (incluant l'alimentation)
 - Etablir des collaborations stratégiques renforcées avec les universités - centres de recherche - experts mondiaux dans le domaine de l'ingénierie océanique
- Concrétiser l'ancrage territorial et l'articulation avec les priorités régionales (microalgues, EMR...)

2.1.3 Périmètre de la thématique Ingénierie océanique

Cinq grands sujets de recherche composent et structurent le périmètre de l'Ingénierie océanique :



2.1.3.1 Structures marines dans leur environnement

Des activités de recherche complémentaires et variées sont constitutives du sujet « structures marines dans leur environnement » hydro- et aérodynamique. Au début de leur cycle de vie, la caractérisation de la ressource sur les sites de production permet de faire les bons choix techniques et d'implantation.

La capacité à modéliser les structures dans leur environnement, leur réponse hydro-aéro-élastique en opération et leur survivabilité aux événements extrêmes sont cruciales pour la conception de ces structures. L'optimisation des ancrages est aussi clé pour améliorer les facteurs de dimensionnement actuellement utilisés, et donc leur coût et leur empreinte environnementale (matière première, fabrication, mise à poste, démantèlement...).

L'optimisation du fonctionnement des structures par le contrôle/commande et l'utilisation des données massives mesurées est aussi une thématique déterminante pour leur capacité à produire ou opérer. La modélisation et l'optimisation des opérations en mer fait également l'objet d'activités de recherche de haut niveau, impliquant notamment la robotique sous-marine. Afin d'augmenter la durabilité des structures marines, des outils pour leur suivi en service sont à élaborer.

Dans le contexte d'évolution du trait de côte, des travaux seront menés sur le suivi et la prévention de l'érosion des digues côtières, ainsi que sur la caractérisation et la valorisation des sédiments.

2.1.3.2 Bioressources marines

Le développement de procédés permettant la valorisation de la bioressource marine vise à rendre possible son exploitation durable, minimisant les impacts sociétaux et environnementaux tout en répondant aux contraintes des applications visées.

La recherche en physiologie et sur le métabolisme des microalgues, ainsi que le développement de nouveaux procédés de culture et de valorisation des microalgues sont au cœur du projet scientifique. Il découlera de ces avancées des progrès continus et l'intégration des connaissances dans la modélisation multi échelle de la cellule au procédé.

L'apport de la communauté scientifique permettra de progresser dans l'écoconception et l'exploitation raisonnée des bioressources marines et aussi agricoles, avec l'enjeu du respect de la biodiversité, et

d'identifier de nouvelles applications industrielles ainsi qu'en santé humaine et animale, alimentation, biocarburants, produits biosourcés et chimie verte.

Le développement du concept de bioraffinerie optimisera l'exploitation de la biomasse en minimisant les impacts environnementaux, avec en particulier le monitoring et le contrôle avancés des bioprocédés.

La valorisation biologique d'effluents industriels (CO₂, traitement d'eaux usées...) constitue également un enjeu clé de la bioéconomie et mobilise les disciplines scientifiques communes au sujet bioressources marines.

2.1.3.3 Production, stockage et distribution des énergies marines renouvelables

Le génie électrique est au cœur de cette thématique, ainsi que les disciplines scientifiques en lien avec le stockage et le transport de l'énergie : modélisation multiphysique des batteries, des stockages d'énergie en sous-sol, des câbles d'énergie.

Le périmètre couvre en outre le contrôle/commande, l'optimisation de la production et le raccordement au réseau (smartgrids) des sources de production d'EMR, par essence intermittentes. Le stockage de l'énergie en mer est aussi étudié, ainsi que sa conversion, par exemple les électrolyseurs en milieu marin dont la robustesse est un verrou clé.

2.1.3.4 Transport maritime

La décarbonation du transport maritime est au cœur des recherches de la communauté scientifique nantaise sur cette thématique. Elle se traduit par des travaux sur la propulsion vélique et les nouveaux carburants, incluant l'adaptation des infrastructures portuaires aux nouveaux carburants (GNL, hydrogène...). L'optimisation de la consommation et le retrofit des navires ainsi que la robustesse des piles à combustible et des batteries en milieu marin complètent le spectre des recherches réalisées aux fins de décarbonation.

Dans une dimension plus numérique, le sujet du navire instrumenté, produisant des données massives (dont l'analyse par des outils adaptés basés sur l'IA, sera utile pour améliorer, optimiser, prédire, ... voire tendre vers un jumeau numérique), le navire (voire la flotte) autonome, ou encore l'étude des collisions de navires conduisent à des recherches de haut niveau.

Grâce à l'apport des SHS (économie, géographie...), les sujets de l'optimisation technico-économique des stratégies de flottes décarbonées, et de la dé-massification, sobriété, reconfiguration des hinterlands, adaptation des structures portuaires sont abordés.

2.1.3.5 Interactions avec le système territorial

Les liens des quatre sujets précédents (structures marines, bioressources, énergies marines renouvelables et transport maritime) avec les territoires (contenu local...) constituent un champ de recherche interdisciplinaire d'intérêt.

Mobilisant les sciences humaines et sociales, l'analyse du dynamisme des activités humaines en mer (données, droit...) sera réalisée. Les modalités de partage de l'espace maritime dans les situations de co-usage et multi-usage (acceptation, planification, conflits, droit, changement climatique...) seront appréhendées. Les impacts seront évalués, en particulier les impacts cumulés. Il en découlera le développement d'outils nouveaux de suivi environnemental : modalités, enjeux...

2.1.4 Résultats de recherche visés à 5-10 ans

Les enjeux scientifiques décrits précédemment se concrétiseront par des résultats de recherche significatifs à horizon cinq et dix ans. De manière non exhaustive sont listés quelques résultats attendus et déclinés en 3 types :

- Connaissances amont
- Nouveaux outils et méthodes
- Ruptures technologiques et d'usage

Pour une meilleure lisibilité, les résultats visés sont rattachés ci-dessous à l'un des 5 sujets de la feuille de route, mais beaucoup présentent des potentialités transversales à plusieurs sujets (ex : modèles de comportement à la houle, modélisation des opérations en mer...):

2.1.4.1 Connaissances amont

- Structures marines dans leur environnement
 - ▣ Amélioration de la modélisation du comportement des structures en mer en s'appuyant sur l'intelligence artificielle
- Bioressources marines
 - ▣ Modèles de transfert radiatif génériques permettant la prédiction du transfert de lumière au sein de milieux biologiques complexes (milieu dense, morphologies de cellules non sphériques, structures en colonies...)
 - ▣ Compréhension de l'influence du transfert radiatif sur la croissance et la synthèse naturelle d'hydrocarbures chez la microalgue coloniale *Botryococcus* en vue d'une production solaire
 - ▣ Identification du potentiel des bioressources marines pour la formulation de biomatériaux et matériaux biosourcés compatibles en santé humaine
 - ▣ Modèles de connaissance permettant de prédire la réponse métabolique et l'adaptation physiologique de microalgues sous conditions de stress solaire variables
 - ▣ Modèles hybrides IA-Mécanistique pour l'optimisation en temps de réel du fonctionnement de photobioréacteurs solaires intensifiés
- Transport maritime
 - ▣ Identification de différentes technologies de capture et/ou valorisation du CO₂
- Interactions avec le système littoral
 - ▣ Etude des formes émergentes de co-usage et de multi-usage
 - ▣ Jalons d'une approche intégrée des effets cumulés
 - ▣ Emergence de nouvelles problématiques de recherche à l'interface entre la Chaire maritime (SHS) et l'ingénierie océanique
 - ▣ Compréhension des grands ressorts de l'acceptation ou de conflits de projets industriels en mer, compréhension des voies de blocage et de conciliation, en articulation avec les démarches de planification spatiale marine

2.1.4.2 Nouveaux outils et méthodes

Il est nécessaire *in fine* de disposer d'outils et méthodes multi-échelles et multi-physiques encore inexistantes, ce qui implique de renforcer puis combiner démarches théoriques, numériques et expérimentales, sciences de l'ingénieur et sciences du vivant, afin de faire le lien entre les différents modèles numériques déterministes et statistiques, les essais sur prototype en laboratoire ou bassin et les dispositifs réels en mer.

Les principaux résultats attendus à 5-10 ans sont présentés ci-dessous (là encore, la liste ci-dessous ne se veut pas exhaustive).

- Structures marines dans leur environnement
 - ▣ Site expérimental pour l'étude du comportement des digues en mer

- ▣ Prédiction en bassin d'essais du comportement des structures flottantes dans leur environnement (houle-vent) sur des temps statistiquement caractéristiques
- ▣ Représentation expérimentale des efforts atmo-aérodynamiques sur une structure marine via Software-In-the-Loop
- ▣ Modélisation numérique haute-fidélité des interactions entre un corps flottant soumis à des efforts aérodynamiques et une houle multidirectionnels
- ▣ Modèles de comportement incluant des fusions de données de simulations numériques / expérimentales sur maquette / mesurées sur des structures marines opérationnelles
- ▣ Développement de la capacité à tester des choix optimaux de conception / maintenance de structure sur la base de données recueillies à la suite d'essais en bassin et d'opérations en mer
- Bioressources marines
 - ▣ Capteurs métaboliques de nouvelle génération pour le monitoring avancé de la production optimisée de molécules d'intérêt issues de bioressources marines
 - ▣ Capteurs logiciels pour le suivi en ligne de marqueurs métaboliques de microalgues en conditions de production, y compris solaires
 - ▣ Modèles de prédiction de conditions météorologiques à l'échelle locale sur des horizons de temps courts (1 heure à 2 jours) pour le contrôle de bioprocédés solaires
 - ▣ Modèles métaboliques prédictifs en vue de la maîtrise de la production en photo-bioréacteurs
 - ▣ Jumeaux numériques pour la production contrôlée de microalgues en photo-bioréacteurs
 - ▣ Jumeaux numériques de chaînes de traitement intégrées de bioressources marines
 - ▣ Système intégré de criblage moyen-débit de la biodiversité pour l'identification de souches d'intérêt industriel
 - ▣ Outils avancés de conduite optimale du fonctionnement de photo-bioréacteurs solaires en présence des aléas climatiques (optimisation de la conversion solaire, gestion de la thermique dans le système de culture)
 - ▣ Outil d'aide à la décision basé sur des modèles prédictifs pour l'optimisation du traitement d'eaux usées (eaux usées industrielles, urine de bâtiments) par des microalgues.
- Production, stockage et distribution des EMR
 - ▣ Bancs d'essais pour reproduire les conditions d'utilisation des électrolyseurs en milieu marin, en termes de composition d'eau de mer, mais aussi de contraintes mécaniques, de température
 - ▣ Modélisation multi-mécanique haute-fidélité (atmo-aéro-hydro-élastique + ancrages) des éoliennes offshore
 - ▣ Modèles numériques et essais sur banc d'organes de stockage thermodynamique de l'énergie et leur développement qui conduiront à la création d'un démonstrateur physique
 - ▣ Jumeau numérique d'un parc complet d'éoliennes flottantes permettant d'en simuler le comportement dans des conditions environnementales (houle, vent, courant) réalistes sur une étendue de 50 km² pendant 3h : mouvements des éoliennes, optimisation du contrôle des turbines pour minimiser le coût global de production, interaction avec le réseau électrique et le système de stockage.
- Transport maritime
 - ▣ Moyens expérimentaux pour tester des opérations en mer (dynamic positioning, solutions de levage mécanisées)
 - ▣ Instrumentation et suivi en service des matériaux, éléments de navire, flotteurs

- ❖ Optimisation sur banc d'essais et par modélisation numérique d'un moteur marin utilisant un biocarburant innovant
- ❖ Modèle technico-économique intégré pour le transport maritime
- ❖ Modèle prédictif de la consommation et du comportement du navire, incluant les nouvelles motorisations décarbonées, l'assistance vélique, la prédiction court terme de son environnement (houle, vent, courant), sur la base de l'instrumentation embarquée (assimilation de données) du navire et de données environnementales en temps réel
- ❖ Émulateurs optimisés (contrôle / commande) de propulseurs véliques pour essais en bassin et jumeau numérique
- ❖ Modèle d'écoconduite en route et portuaire incluant une optimisation hydro-aéro-moteur
- ❖ Capacité à tester des choix de conception / maintenance optimaux sur la base d'essais en bassin et de données d'opérations en mer
- ❖ Modèle de routage avec propulsion hybride et validation sur une flotte instrumentée
- Interactions avec le système littoral
 - ❖ Plateforme pleinement fonctionnelle de suivi de la dynamique des activités humaines en mer, selon les principes de la science ouverte
 - ❖ Méthode d'évaluation des effets cumulés

2.1.4.3 Ruptures technologiques et d'usage

- Structures marines dans leur environnement
 - ❖ Qualification de solutions bas carbone, économiques et durables pour les flotteurs
 - ❖ Flotteurs à impact carbone minimisé
- Production, stockage et distribution des EMR
 - ❖ Modélisation multi-mécanique haute-fidélité (atmo-aéro-hydro-élastique + ancrages) des éoliennes offshores
 - ❖ Mono-cellule d'électrolyseur opérationnelle en milieu marin
 - ❖ Système performant (stack) opérationnel offshore
 - ❖ Systèmes de production EMR optimisés pour des conditions environnementales de plus en plus hostiles
 - ❖ Nouveau concept de systèmes de production EMR "conscients" de leur environnement (prédiction / monitoring vent, vague, courant, sillage, avifaune, autres usages de l'espace) et résilients. Ces nouvelles technologies conduiront par exemple à la mise en œuvre de POC / démonstrateur d'éolienne flottante autonome (positionnement dynamique, stockage...)
- Bioressources marines
 - ❖ Technologie de photo-bioréacteur solaire intensifié AlgoFilm pour la production à grande échelle de biomasse microalgale à très faible impact environnemental
 - ❖ Outil d'aide à la décision pour une gestion optimale du fonctionnement de photo-bioréacteurs intensifiés en présence des aléas climatiques (optimisation en temps réel de la conversion solaire, gestion de la thermique dans le système de culture)
 - ❖ Procédés de bioraffinerie pour la conversion optimisée de biomasse microalgale en biocarburants liquides (biodiesel, bioéthanol, biokérosène)

- ▮ Nouvelles technologies pour la photo-bioproduction GMP de polymères biologiques à comportement visqueux
- ▮ Méthodes innovantes de purification et polissage de fractions métaboliques extraites de microalgues
- ▮ Premier démonstrateur de chaîne de production d'actifs santé issus de microalgues à échelle pilote
- ▮ Démonstrateur du potentiel de la microalgue *Botryococcus* pour la production simultanée en photo-bioréacteurs intensifiés d'hydrocarbures et synthons pour l'énergie et la chimie verte
- ▮ Nouvelle technologie de photo-bioréacteurs pour la production industrielle d'actifs thérapeutiques issus de microalgues (cGMP)
- Transport maritime
 - ▮ Démonstrateur pleine échelle de capture de CO₂ d'un moteur marin et modélisation numérique associée
 - ▮ Démonstrateur et modélisation numérique des stockages innovants des e-carburants
- Interactions avec le système littoral
 - ▮ Accompagnement des formes innovantes et bottom-up de co-usage et de multi-usage

2.1.5 Moyens nécessaires

2.1.5.1 Moyens techniques

Des moyens techniques à la hauteur des ambitions seront indispensables pour atteindre les résultats de recherches visés. Certains de ces moyens, exceptionnels par leurs fonctionnalités et leur portée, constitueront de véritables « totems » distinctifs pour le site nantais.

Les bassins du LHEEA devront être adaptés pour être capable de modéliser des opérations marines avec plusieurs structures (coût de plusieurs centaines de k€). L'adaptation des **bancs moteurs** du LHEEA permettra également de tester des biocarburants (environ 200 k€). Il est prévu de développer (ingénieurs et post-docs) un **outil intégratif expérimental/numérique** de comportement des structures en mer dans leur environnement (méthodologie numérique-expérimentale, paramétrage commun, fusion de données, base de données, IA).

Un moyen technique structurant, **une plateforme de production de microalgues** dédiée santé (production d'actifs en environnement GMP pour essais cliniques), verra le jour grâce à l'extension du démonstrateur HEALTH-PHASE (budget global estimé à 4 M€). La plateforme AlgoSolis sera complétée par des photo-bioréacteurs solaires instrumentés (métrologie avancée, capteurs métaboliques) avec commande prédictive météorologique, et leur jumeau numérique associé seront également réalisés (200 k€ environ), complétés par des capacités de calcul pour les outils de modélisation type Monte Carlo pour la prédiction micro-météo locale.

La recherche sur les énergies marines renouvelables nécessite des moyens techniques représentatifs des conditions réelles à des coûts (investissement, fonctionnement) abordables. Une **plateforme proche de la côte** (coût d'accès modeste) permettra le test de briques technologiques tels les robots, les capteurs, les composants instrumentés... (100-120 k€ d'installation + 20-25 k€/an). Un banc de caractérisation thermomécanique à échelle réduite des **câbles d'énergie** (~100 k€), des équipements bancs tests adaptés à l'électrolyse de l'eau de mer (20 k€) et des équipements bancs tests générateurs d'air marin seront également nécessaires.

La recherche sur la propulsion vélique nécessite des moyens de test et de qualification lourds, en particulier un site d'essais terrestre pleine échelle de qualification de systèmes de propulsion vélique, dont le coût d'investissement est de l'ordre de plusieurs M€. Les moyens des bassins d'essais du LHEEA (échelle modèle) devront être adaptés (200 k€) pour tester des navires embarquant de la propulsion vélique (SIL...). Ces moyens seront complétés par un outil numérique, un modèle complet de comportement du navire intégrant

l'hydrodynamique, l'aérodynamique, y compris la propulsion vélique, et la motorisation (nouveaux carburants), ainsi que par un outil de modélisation technico-économique visant à optimiser les choix de flottes de navires en vue de décarbonation (nouveaux carburants, optimisation de route, etc.).

La plateforme de suivi de la dynamique des activités humaines en mer, décrite plus haut en tant que résultat de recherche visé à dix ans, deviendra une infrastructure clé du site nantais. Les autres moyens techniques en soutien de la thématique « interactions avec le système territorial », consisteront essentiellement en des outils numériques d'accès à l'information et d'analyse : plateforme numérique donnant accès aux données voire aux modèles disponibles pour réduire le temps d'accès, détecter des manques (à titre d'illustration : une base de données du coût de l'énergie sur dix ans et un modèle prédictif, une base de données de sols sous-marins, une plateforme de suivi environnemental...).

2.1.5.2 Partenariats et collaboration

Nous distinguons deux grandes familles de collaborations et partenariats, entre parties prenantes du site nantais et avec des acteurs extérieurs au site. Si certaines modalités de collaboration sont éprouvées, d'autres en revanche proposent des approches innovantes adaptées aux enjeux identifiés.

2.1.5.2.1 Collaborations internes au site académique nantais

Des collaborations seront renforcées :

- LHEEA/GeM/LS2N autour du jumeau numérique hydro/aéro/structurel (y compris ancrages) et du contrôle/commande des structures EMR
- IMN/ LTEN équipe Auvity et/ou CEA Tech (et/ou équipe non encore identifiée)

Les outils collaboratifs (interdisciplinaires et inter-institutionnels) seront maintenus et développés, notamment autour de la *Chaire maritime*⁵, qui devra être consolidée et étendue aux autres SHS, et des projets collaboratifs ouverts dans leur forme sur les thématiques en émergence, du type « AMI Ingénierie-Santé » (thèse, renforcement technique, ... selon le besoin). De même sera encouragé et renforcé le continuum recherche (porté par Nantes Université), collaboration (portée par la fondation NU), valorisation (portée par Capacités, Centrale Innovation, les incubateurs du site et Ouest-Valorisation). Des projets incitatifs laboratoire-entreprise avec subvention et co-investissement industriel (post-doc d'animation + budget d'appui avec effet de levier) pourront faire partie du dispositif.

Un dispositif qui n'est certes pas spécifique à l'ingénierie océanique et qui engendrera des synergies inter-laboratoires consistera en le financement de programmes R&D sur plateformes : d'une durée typique de deux à quatre ans et ciblés sur des verrous bien identifiés, par exemple la métrologie avancée pour bioréacteurs. Chacun de ces projets pourrait être financé à hauteur de 100 k€/an environ.

Dans le même ordre d'idées, les problématiques nécessitant des horizons temporels plus longs pourraient être adressées par des projets interdisciplinaires d'une durée typique de 6 ans avec un jalon intermédiaire et un financement conditionnel de la seconde phase.

Il est à noter que l'écosystème collaboratif est structuré par un outil clé : WEAMEC (WEst Atlantic Marine Energy Community), qui regroupe une trentaine d'établissements et de laboratoires dont Centrale Nantes, Nantes Université, l'IRT Jules Verne, le CEA Tech, l'Université Gustave Eiffel...

2.1.5.2.2 Collaborations internationales

Il s'agira tout d'abord de consolider l'implication des chercheurs nantais dans les réseaux académiques existants (ex. MSPRN, Marine Spatial Planning Research Network). Des projets collaboratifs internationaux ciblés type IRP (thèses avec séjours longs à l'étranger) d'une durée compatible avec les cursus Master-Doctorat (cinq à sept ans) seront initiés. Enfin, des dispositifs devront être élaborés pour pouvoir accueillir dans de

⁵ <https://chairemaritime.univ-nantes.fr/>

bonnes conditions et sur des longues durées (six mois à deux ans) des experts mondiaux, ou détacher à l'étranger des chercheurs du site.

Les collaborations internationales pourront prendre la forme d'un programme structuré d'envergure sur une thématique générique type valorisation de bioressources marines incluant Ingénierie, Santé, SHS avec volet recherche (thèses...), animation et rayonnement international (organisation congrès...).

2.1.5.3 Moyens humains, organisation, management

Les moyens humains décrits ci-dessous selon leur finalité, implication directe dans les activités de recherche, mise en œuvre des plateformes et moyens techniques, animation des démarches :

- Moyens humains directement impliqués dans les activités de recherche : stages masters, thèses ou post-docs environnés, chercheurs statutaires. Une attention particulière sera portée
 - Au fléchage des stages, thèses ou post-docs sur des cursus Master-Doctorat inter-laboratoires ciblant des thématiques identifiées sur plusieurs années pour des résultats à dix ans
 - Aux thèses ciblées "outil méthodologique" communes à deux ou plus partenaires de l'I-SITE (ex : modèles de transfert radiatif, outils de prédiction de micro-météo locale, ...)
 - Aux thèses co-dirigées (ex : LTEN, CEA Tech) avec recouvrement temporel pour des programmes de recherche de cinq ans
 - Aux thèses dans le champ des SHS, positionnées sur les questions transverses
 - ...
- Personnel de soutien : ingénieurs de recherche, ingénieurs d'études... En cohérence avec la description des moyens techniques figurant ci-avant, la réalisation de la feuille de route sera conditionnée par la mobilisation de personnels adéquats pour :
 - L'instrumentation et le suivi en service des matériaux et structures (dont flotteurs)
 - L'appui aux plateformes (ex : AlgoSolis)
 - La mise en œuvre du site d'essais terrestre échelle 1 pour la propulsion vélique
 - La pérennisation/capitalisation des outils logiciels développés dans les laboratoires
 - L'appui à la plateforme de suivi des activités humaines en mer
 - ...
- Personnel pour l'animation des démarches
 - Ingénieur de recherche ou post-doc pour la R&D collaborative public-privé sur la thématique biocarburants sur plateforme
 - Ingénieur de recherche ou post-doc pour l'animation d'une thématique Santé - Ingénierie - Microalgues
 - ...

2.2 Fabrication innovante et décarbonée

2.2.1 Contexte et enjeux socio-économiques

La transition vers une économie durable est devenue impérative à l'échelle mondiale, en réponse aux défis pressants du changement climatique. Au cœur de cette transformation se trouve la nécessité de repenser les méthodes de fabrication industrielle pour les rendre à la fois innovantes, attractives et décarbonées.

L'industrie est responsable de 20% des émissions de GES en France et vise à l'horizon 2050 de les diviser par cinq⁶. 69% de la consommation énergétique des industries est dédiée aux procédés thermiques ; c'est en développant de nouvelles méthodes d'électrification des procédés, des méthodes de valorisation de la chaleur fatale ou en concevant des nouveaux outils de gestion optimisée de l'énergie que nous pourrions répondre aux objectifs de la décarbonation.

La productivité industrielle est un autre enjeu. Les avancées scientifiques et technologiques constituent des leviers en réponse à cet enjeu. La fabrication additive, l'automatisation, l'intégration de l'intelligence artificielle, ou plus globalement la digitalisation de l'outil de production, sont encore actuellement identifiés comme des leviers essentiels afin d'accroître l'efficacité des processus de production tout en réduisant l'impact environnemental.

Un troisième enjeu réside dans l'attractivité des emplois industriels pour les employés. De nombreux emplois industriels sont en effet en tension, les carrières industrielles n'attirant en effet plus les candidats qui leur préfèrent des emplois dans les services. Les conditions de travail et plus généralement le bien-être au travail sont clés pour restaurer cette attractivité, sauf à consentir à dépendre de produits manufacturés importés de pays à bas coût de main d'œuvre et dans lesquels les droits humains fondamentaux ne sont pas toujours respectés.

- Le « fil rouge » de la feuille de route de la thématique réside donc dans les apports de l'écosystème scientifique nantais au développement de nouvelles connaissances, outils et équipements structurants pour porter l'industrie au plus haut niveau d'excellence, de sobriété et de durabilité

2.2.2 Ambitions du site nantais

Les ambitions de la communauté des chercheurs du site nantais s'inscrivent dans une volonté de s'affirmer et devenir une référence dans ce domaine de recherche.

- Être en position de **leadership européen** sur des thématiques spécifiques telles que le manufacturing, le génie industriel, la maîtrise énergétique des procédés de fabrication, les matériaux multifonctionnels et leurs applications, ou encore les technologies de stockage thermique haute température pour l'industrie
- Développer **la visibilité** du site nantais et les **collaborations** internes au site et externes
 - Créer un réseau de collaborations autour de la thématique « Matériaux & procédés composites » et leurs applications
 - Entrer dans une feuille de route européenne concernant les infrastructures de recherche
 - Développer les collaborations industrielles

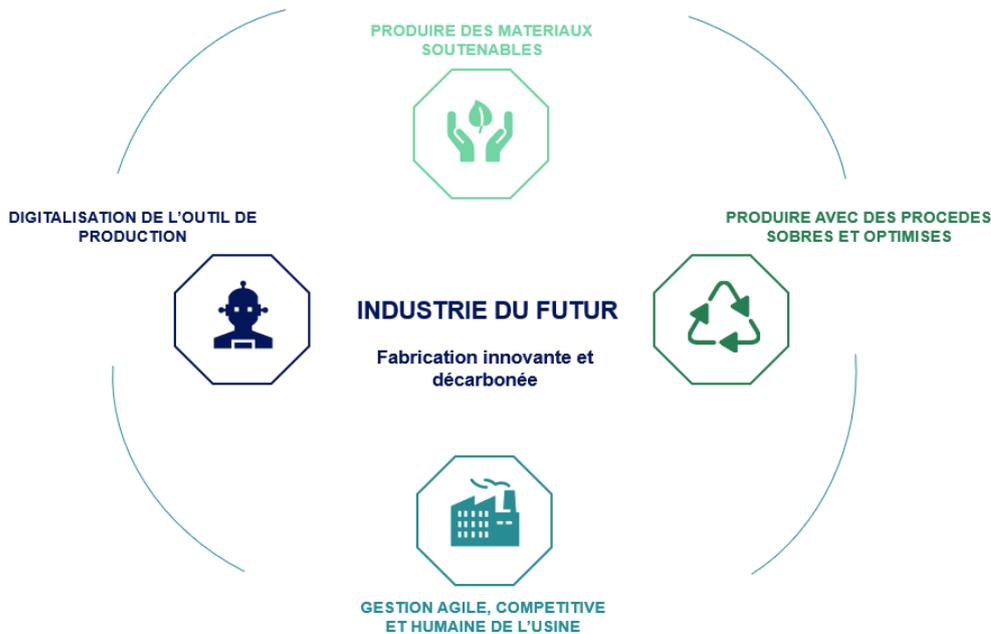
⁶ Source : <https://www.usinenouvelle.com/article/dossier-production-decarboner-s-impose.N2099161>

- Créer un groupement intégrant les SHS (aménagement de l'espace, design...) sur la thématique des « compromis et systèmes »

Disposer d'équipements emblématiques et des technologies de pointe reconnus. Les actions s'appuieront sur un réseau de plateformes technologiques existantes, réseau qui a vocation à être complété par de nouveaux équipements permettant d'adresser les domaines clés de l'Industrie du futur.

2.2.3 Périmètre de la thématique Fabrication innovante et décarbonée

Quatre grands sujets de recherche structurent et composent le périmètre de la *Fabrication innovante et décarbonée* :



2.2.3.1 Produire des matériaux soutenables

Produire des matériaux soutenables à faible empreinte environnementale, permettant une gestion raisonnée de la ressource et répondant aux enjeux auxquels est confronté le monde industriel, est au cœur de la recherche sur cette thématique.

La production de matériaux biosourcés est un sujet de recherche central pour la communauté scientifique du site nantais. Cette recherche se traduit notamment par des travaux sur le carbone biogénique (fixé par la plante suite à la photosynthèse) et son utilisation dans la production de matériaux biosourcés, s'inscrivant dans une dynamique de reconsidération du sourcing matériau. L'évaluation, la disponibilité de gisements qu'ils soient nouveaux ou non, sera un facteur influant sur la recherche de cette thématique. Les travaux concernant les matériaux soutenables portent également sur la production de matériaux hybrides et multifonctionnels, et agiles, et leurs intégrations dans des sous-systèmes avancés (capteurs, actionneurs), porteurs d'innovation afin de s'adapter et répondre aux enjeux de décarbonation de l'industrie.

La dimension économique (répercussions sur le coût des produits, rapport qualité/coûts) dans un contexte de transition climatique, ainsi que l'efficacité (tenue en service en conditions environnementales sévères) sont deux aspects essentiels, intégrés et largement pris en compte dans les travaux de recherche.

La valorisation de matériaux recyclés est un élément phare rassemblant toutes les disciplines de la thématique *Fabrication innovante et décarbonée* et constitue un réel levier dans la production de matière alternative contribuant à la réduction des émissions de GES (on peut citer par exemple les matériaux de construction type ciment dont la production est un vecteur très fort d'émissions de GES).

2.2.3.2 Produire avec des procédés sobres et optimisés

Les travaux de recherche sur les « procédés sobres et optimisés » sont variés et complémentaires. Les équipes travaillent notamment sur le développement et l'optimisation des différents procédés tels que la fabrication additive (menant au développement de nouveaux produits), les matériaux composites, l'enlèvement de matière, la synthèse en flux, la synthèse et la formulation de matériaux composites organiques par des procédés verts, le bio printing ou encore le recyclage. La variabilité de la performance du procédé ainsi que sa flexibilité (low tech, mobilité, adaptation) sont deux sujets de recherche sur lesquels la communauté scientifique nantaise est également active.

Les nouveaux procédés de fabrication mobilisent également la recherche sur le développement de nouveaux outils de production tels que la robotique industrielle, des outils de simulation (calcul intensif, multiphysique) ou encore des systèmes embarqués.

Enfin, afin de contribuer à répondre aux enjeux environnementaux, les travaux portent sur l'amélioration de l'efficacité énergétique des procédés, en particulier sur la gestion des chaleurs fatales et le stockage des énergies.

2.2.3.3 Gestion agile, compétitive et humaine de l'usine

La transformation des usines et de la production, dans un contexte de crise environnementale, est au cœur de la thématique *Fabrication innovante et décarbonée*.

Ce périmètre couvre l'aspect impact environnemental de la production industrielle, c'est pourquoi la communauté scientifique du site nantais en fait un verrou clé de sa recherche. Sont notamment étudiés l'impact des usines sur les territoires (design régénératif dans une dimension territoriale qui profite à tous : homme et nature), l'ACV (analyse du cycle de vie) et l'écoconception, l'évaluation de la durabilité, la gestion énergétique (approche allant du composant élémentaire, aux dispositifs et aux réseaux/systèmes), les procédés de tri, tout cela dans un contexte d'évolution des normes et de la réglementation.

La gestion des connaissances, l'articulation de la collaboration homme & robot, l'agilité des systèmes d'information permettront d'optimiser la gestion humaine des usines, en particulier pour en renforcer l'attractivité pour les employés.

2.2.3.4 Digitalisation de l'outil de production

La transformation numérique des outils de production est un enjeu majeur, au cœur de la trajectoire d'évolution de l'industrie. La communauté scientifique du site nantais met ses travaux sur les capteurs et les réseaux de communication (capteurs de fabrication, à base de matériaux électro-actifs, réseaux de capteurs, antennes capteurs, communications coopératives, propagation en milieux complexes, IoT, électronique et systèmes embarqués, architectures sûres, fiables et basse consommation, etc.) au cœur de sa recherche concernant cette thématique. Ces outils permettant l'optimisation et une meilleure visualisation des opérations fait l'objet de nombreuses recherches depuis plusieurs années maintenant. In fine, le développement de jumeaux numériques de systèmes de production est envisagé.

Les recherches portent également sur l'intelligence artificielle (IA embarquée, IA connectée) et ses implications permettant de recueillir des données et d'optimiser la production de manière simple, rapide et durable. Cette dernière est en lien avec la recherche réalisée par la communauté scientifique sur la réalité augmentée, le Deep Learning, le monitoring ou encore les systèmes d'information.

2.2.4 Résultats de recherche visés à 5-10 ans

Les enjeux scientifiques décrits précédemment devront se concrétiser par des résultats de recherche significatifs à horizon cinq et dix ans. De manière non exhaustive sont listés quelques résultats attendus.

- Connaissances amont
- Nouveaux outils et méthodes
- Ruptures technologiques et d'usage

Pour une meilleure lisibilité, les résultats visés sont rattachés ci-dessous à l'un des 4 sujets de la feuille de route, mais beaucoup présentent des potentialités transversales à plusieurs sujets.

2.2.4.1 Connaissances amont

- Produire avec des matériaux soutenables
 - Caractérisation et modélisation des couplages multiphysiques et multi-échelles en conditions de fabrication
 - Instrumentation et méthodes inverses pour l'identification des propriétés
 - Eco-procédés pour la mise en œuvre de matériaux biosourcés
- Produire avec des procédés sobres et optimisés
 - Modèles multiphysiques des ressources et intrants (matériaux, fluides, énergies, ressources humaines...) pour les procédés industriels
- Gestion agile, compétitive et humaine de l'usine
 - Nouvelles méthodologies d'intégration/interaction homme/robot
- Digitalisation de l'outil de production
 - Emergence de nouvelles approches intégrées (sciences de l'ingénieur, sciences humaines et sociales) pour la modélisation de l'outil de production
 - Digitalisation des usines : compréhension des potentialités et de l'acceptabilité

2.2.4.2 Nouveaux outils et méthodes

- Produire avec des matériaux soutenables
 - Jumeaux numériques décrivant le comportement des matériaux
 - Utilisation de l'intelligence artificielle pour prédire l'impact des transitions (climatiques...) sur la qualité et la quantité des gisements de matières premières territoriales, pour optimiser les procédés et les fonctionnalités, pour digitaliser l'outil de production et la maintenance préventive
 - Système intégré de criblage des ressources pour identifier les meilleurs compromis : coûts environnementaux et économiques
- Produire avec des procédés sobres et optimisés
 - Modèles de prédiction, analytique et numérique, des matériaux
 - Développement d'outils et méthodologies nécessaires au pilotage industriel écolo-efficient
- Gestion agile, compétitive et humaine de l'usine
 - Développement d'outils d'évaluation de l'impact des organisations industrielles sur l'aménagement du territoire
- Digitalisation de l'outil de production
 - Optimisation de la production par intelligence artificielle sur des données expérimentales obtenues par un ensemble de capteurs (T, vision, rhéologie ...) via des systèmes de communications sans fil

- ▮ Jumeau numérique de l’outil de production pour avoir en temps réel la vision de l’outil de production afin de d’anticiper les évènements

2.2.4.3 Ruptures technologiques et d’usage

- Produire avec des matériaux soutenables
 - ▮ Démonstrateur de ligne de recyclage plastique gérant la variabilité
 - ▮ Preuve de concept concernant les matériaux recyclables et/ou hybrides biosourcés
 - ▮ Plastiques techniques issus des microalgues
 - ▮ Procédés soutenables d’électronique biosourcée
- Produire avec des procédés sobres et optimisés
 - ▮ Procédés de fabrication additive permettant de contrôler architecture et microstructure et pour atteindre des fonctionnalités non atteignables par des procédés 2D (miniaturisation, etc.)
 - ▮ Outils de production optimisés énergétiquement et associés à des éléments de stockage/valorisation de l’énergie - contexte haute température (procédés métalliques/composites)
- Gestion agile, compétitive et humaine de l’usine
 - ▮ Systèmes robotisés, capteurs, et systèmes communicants de production adaptés aux environnements variables
 - ▮ Robots industriels innovants, dont démonstrateurs de robots industriels conscients de leur environnement
- Digitalisation de l’outil de production
 - ▮ Démonstrateur d’environnements communicants représentatifs d’une usine digitalisée
 - ▮ Outils numériques matériau-procédé-produits multiphysiques, intégrant la variabilité de la ressource

2.2.5 Moyens nécessaires

2.2.5.1 Moyens techniques

Afin d’atteindre les résultats de recherche détaillés ci-dessus, le site nantais doit disposer de moyens techniques à la hauteur des ambitions.

Il convient en premier lieu de procéder à l’acquisition d’équipements pour la mise en forme et la caractérisation de matériaux, pour leurs tests fonctionnels électroniques, pour la robotique (bases de données industrielles, système connecté de données, TIRREX) ou encore pour l’évaluation des communications du futur en environnements complexes (lignes de production, centres de stockage, de tri, de recyclage). La recherche sur la production de matériaux soutenables a également besoin d’une ligne de production par type de matériaux, ce qui lui permettra d’optimiser cette production. Le besoin porte également sur les équipements de caractérisation *in situ* afin de développer des procédés de fabrication additive permettant de contrôler l’architecture et la microstructure des matériaux. La communauté scientifique aura également besoin de disposer de nouveaux démonstrateurs (financement de preuves de concept afin de tester des technologies FoF / Factoring of the Future sur de vrais cas d’usage industriels).

Globalement, la communauté scientifique du site a besoin d’un renforcement des plateformes expérimentales. Un moyen technique structurant pour le site nantais sera donc déployé : il s’agit d’un démonstrateur type *micro-usine / usine laboratoire* permettant d’accueillir une grande variété de solutions expérimentales de production sobre et optimisée (optimisation énergétique en particulier) de capteurs (notamment sans fil), et de digitalisation de l’outil de production, de réseaux de communications adaptés aux environnements spécifiques des usines de demain.

- Cette « usine de recherche » pourrait devenir un des totems scientifiques du site académique nantais. Une option pour cette usine est d'extrapoler et renforcer la plateforme MAPE existante.

2.2.5.2 Partenariats et collaborations

Afin de pouvoir réaliser ses projets de recherche, la communauté scientifique du site nantais aura également besoin d'un accompagnement dans le montage et le dépôt de projet (appels à projets équipement par exemple) mais également dans le suivi de projet, notamment les projets collaboratifs de grande ampleur.

2.2.5.2.1 Collaborations internes au site académique nantais

La création et le développement d'outils collaboratifs comme les chaires devra être renforcé en mettant en place des dispositifs plus longs (5 ans), des cofinancements, afin de faciliter l'engagement industriel.

Ces collaborations au sein du site passeront également par le développement de laboratoires passerelles de chimie, de nouvelles collaborations interdisciplinaires entre les matériaux, l'électronique et l'informatique pour la digitalisation de la production et le développement et la création de nouveaux réseaux de doctorants MSC ou encore de nouvelles collaborations avec des Ecoles Universitaires de Recherche (EUR/Graduate schools) et des écoles doctorales.

Afin de pouvoir atteindre les résultats de recherche souhaités, les chercheurs de la communauté auront besoin de s'appuyer sur les clusters NExT (Faistos, Mad4AM, Delphi) et pourront également participer à des PEPR (programmes et équipements prioritaires de recherche - TOTEM, 5G, IA, TASE, ...)

2.2.5.2.2 Collaborations internationales

La communauté de chercheurs de la thématique a besoin de développer son réseau et ses collaborations internationales. Ses collaborations prendront les formes suivantes :

- Mise en place de cotutelles internationales
- Accueil de chercheurs internationaux de haut niveau sur de longues durées (6 mois- 1 an)
- Développement des mobilités sortantes sur de longues durées (supérieur à 6 mois)

2.2.5.3 Moyens humains

Les moyens humains listés ci-dessous sont divisés en deux catégories, ceux directement impliqués dans les activités de recherches et ceux en support.

- Moyens humains directement impliqués dans les activités de recherche :
 - Financement de thèses
 - Renforcement des personnels en poste permanent
 - Postes d'ingénieur de recherche en CDI afin de renforcer l'attractivité
 - Mise en place de « thèses courtes » (1 an) cf. EUR
 - Equipes interdisciplinaires (géographes, data scientists, géologues) mutualisées entre plusieurs laboratoires de la thématique
- Personnel de soutien
 - Personnel dédié aux plateformes (formation, exploitation, gestion, maintenance)
 - Personnel de communication (dédié aux laboratoires et plateformes)
 - Service en charge de la partie administrative des projets européens

➤ Gouvernance : mise en place d'un comité stratégique

3 Axe Santé du futur

3.1 Contexte et enjeux socio-économiques de l'axe Santé

3.1.1 Contexte : la recherche translationnelle en tant que signature de l'axe Santé

Depuis de nombreuses années, le site nantais a su construire un savoir-faire en termes de recherche translationnelle en appliquant en clinique les découvertes issues de la recherche fondamentale en laboratoire dans le but d'améliorer la santé humaine et de favoriser des changements concrets dans la pratique médicale. Ceci s'est notamment traduit par la création de plusieurs instituts de recherche au début des années 2000 comme l'ITUN (Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie), l'institut du thorax (pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires, métaboliques et respiratoires), l'IMAD (Institut des Maladies de l'Appareil Digestif), par l'obtention de deux LabEx (IRON et IGO), d'un EquipEx (ArronaxPlus) ou plus récemment par la labellisation (à 2 reprises) du SIRIC (Site de Recherche Intégrée sur le Cancer) ILIAD. Ces structures de recherche intégrée permettent une collaboration étroite entre les chercheurs des unités de recherche et les cliniciens et personnels de recherche clinique des CIC (Centres d'Investigation Clinique), mais aussi avec les partenaires industriels, pour le développement de solutions thérapeutiques innovantes. L'objectif ultime de cette structuration est d'accélérer à chaque étape les processus de développement et d'implémentation de nouvelles interventions médicales visant à améliorer la prévention, le diagnostic, le traitement des maladies et la réadaptation des patients. A l'image des instituts nantais, la structuration de NExT qui regroupe en tant que fondateurs de l'I-SITE les principaux acteurs de la recherche en santé, à savoir l'université (NU), l'Inserm et le CHU (CHUN), est un atout majeur pour mener une recherche translationnelle d'excellence. Ce d'autant plus que les projets de recherche en santé de NExT peuvent également s'appuyer sur le soutien de partenaires comme le CNRS, l'INRAE, l'école nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation Oniris VetAgroBio et l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO). La création de l'I-SITE NExT permet également de renforcer les collaborations déjà existantes entre l'axe Santé du futur et les structures de recherche de l'axe Industrie du futur comme Centrale Nantes ou l'IMT Atlantique (cf section sur les thématiques de recherche transverses).

3.1.2 Enjeux : inventer et implémenter la médecine de demain

Les enjeux de santé publique sont divers et soumis à des changements importants en lien notamment avec le vieillissement de la population et l'augmentation de la prévalence des handicaps. En France, une personne sur cinq a plus de 65 ans ou plus (21,3%) et cette proportion ne cesse d'augmenter depuis plus de 30 ans. Cette situation se traduit par un poids sans cesse croissant des maladies chroniques (incluant les cancers) dans le système de soins : d'ici à 2030 les maladies chroniques seront la cause de 70% du nombre total des décès et de 56% des maladies dans le monde. A cela s'ajoutent les difficultés en termes de démographie médicale avec d'importantes disparités pour l'accès aux soins ; les modifications des modes de vie (nutrition, sédentarité, exposition à des polluants, urbanisation, etc...) favorisant le développement de ces maladies chroniques (maladies métaboliques, maladies inflammatoires, cancers, allergies, infertilité...). En parallèle, le développement continu de la recherche a conduit à d'importantes innovations dans le traitement et la prise en charge des maladies ou handicaps, comme la thérapie cellulaire et génique, dans les biomatériaux, dans la robotique, dans le numérique et dans la production et le traitement des big data (dont données « Omics ») ou encore l'intelligence artificielle.

Le principal enjeu pour nos sociétés est de construire la médecine de demain, centrée autour du patient, qui saura concilier découvertes fondamentales et innovations technologiques pour créer des parcours de soins

personnalisés. Ces nouveaux parcours de prévention et/ou de soins intégreront une meilleure caractérisation du risque et une amélioration de la prise en charge des maladies réfractaires aux traitements conventionnels.

L'acceptation sociétale de cette médecine du futur doit également être questionnée, en ce qui concerne notamment la médecine de précision et les stratégies de prévention personnalisée du risque. Pour répondre à ces défis, l'interdisciplinarité est indispensable, avec dans le cadre de NExT, la construction d'interactions avec les sciences humaines et sociales (déterminants socio-économiques de la santé, épistémologie, philosophie, éthique, droit, transformation et acceptation des pratiques médicales...) et l'Industrie du futur (mathématiques, physique, chimie, santé numérique, matériaux, fabrication additive, robotique, génie des procédés...). La création de thématiques de recherche transverses Santé-Industrie s'inscrit spécifiquement dans cette dynamique.

3.1.3 Structuration globale de la recherche de l'axe Santé du futur

Le site nantais a su construire des thématiques d'excellence en santé autour d'équipes internationalement reconnues qui seront les démonstrateurs des nouvelles approches développées dans le cadre de cette feuille de route. Parmi ces thématiques médicales, on peut notamment citer :

- L'oncologie et l'oncohématologie
- La médecine nucléaire
- L'immunologie et les maladies chroniques inflammatoires
- Les maladies cardiovasculaires, métaboliques et nutritionnelles
- La médecine 4R (Réparer, Remplacer, Régénérer, Reprogrammer)
- Les biothérapies

Au-delà du renforcement de ces thématiques d'excellence, l'objectif de cette feuille de route est de renforcer les synergies entre les équipes de recherche dans le cadre d'une approche intégrée des mécanismes physiopathologiques communs aux différentes thématiques médicales (par exemple : immunologie et oncologie, immunologie et métabolisme, inflammation et maladies cardiovasculaires, etc...) et d'un partage de technologies autour de l'élaboration et de l'implémentation d'une médecine 5P (médecine préventive, personnalisée, prédictive, participative et basée sur les preuves).

Cette structuration transversale entre les équipes de recherche de l'axe Santé a également pour objectifs de consolider des thématiques en développement, comme par exemple : l'infectiologie (avec un lien fort avec l'immunologie), le lien alimentation-santé dans le cadre d'une approche « One Health » et de soutenir l'émergence de nouvelles thématiques comme la biologie du développement, l'étude du mouvement humain ou l'épidémiologie.

Il est important de souligner que ces thématiques s'intègrent pour la plupart dans les axes de recherche translationnelle et clinique du CHU de Nantes que sont : i) *Inflammation, Transplantation, Infectieux* pour l'immunologie, les maladies chroniques inflammatoires (notamment neuro-digestives) et la Médecine 4R; ii) *Thorax, Neurovasculaire* pour les maladies cardio-neurovasculaires et métaboliques; iii) *Hématologie, Cancérologie, Médecine Nucléaire* pour l'oncologie, l'oncohématologie et la médecine nucléaire; iv) *Populations, Territoires, Vulnérabilités* pour les thématiques émergentes autour de l'épidémiologie, de la psychiatrie, de la médecine participative centrée sur le patient et des parcours de soins.

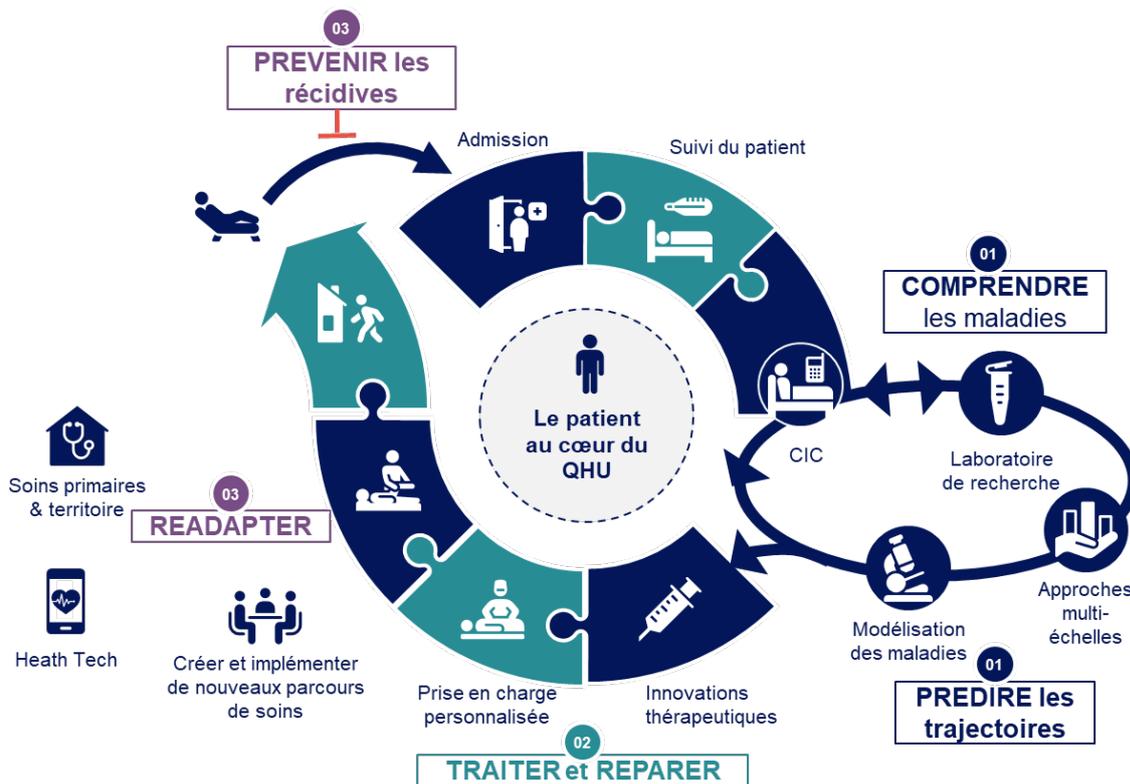
De plus, en termes de formation et d'attractivité, la plupart de ces thématiques de recherche peuvent s'appuyer sur des parcours de formation master-doctorat, appelés cursus Master-Doctorat (CMD), au sein de l'EUR/ Graduate School Health Sciences and Technologies. C'est le cas des CMD I³ (Immunologie et Immuno-Intervention), OHNU (Oncologie, Hématologie et Médecine Nucléaire), InnoCARE (Innovation for Cardiovascular, Metabolic and Respiratory diseases), M4R (Réparer, Remplacer, Régénérer et Reprogrammer) et MICAS (Microbiote, Intestin, Cerveau, Alimentation, Santé). L'objectif de ces GPs est d'assurer une formation internationale par et pour la recherche en lien étroit avec les unités de recherche du site.

La mise en place et le développement de cette approche transversale et intégrée entre les thématiques médicales va nécessiter une consolidation des liens entre recherche fondamentale et clinique (travail sur échantillons, accès aux données patient...), amenant la feuille de route à inclure un cadrage rigoureux des partenariats entre les établissements de santé fondateurs (CHUN) et partenaires (ICO) de NExT et les EPST (Inserm, CNRS, INRAE), dans le cadre de Nantes Université.

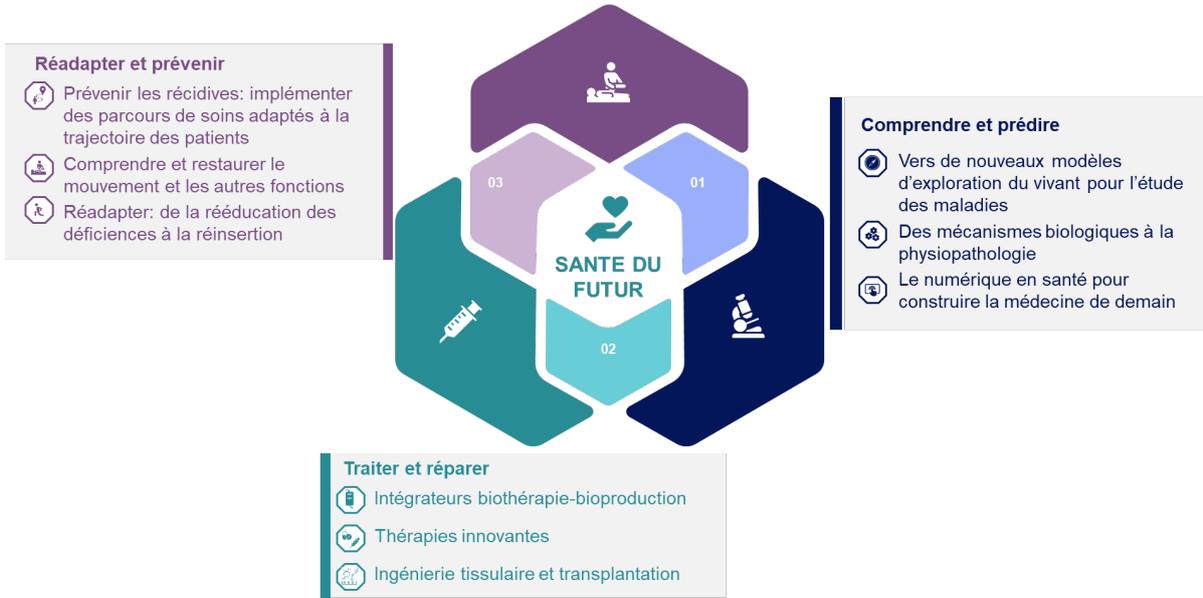
Afin de répondre au mieux aux grands enjeux de la médecine de demain et dans une volonté de structuration des forces en santé du site nantais, l'axe Santé du futur va s'organiser autour de 3 thématiques de recherches synergiques qui ont l'avantage de s'appliquer à l'ensemble des pathologies médicales :

1. *Comprendre et prédire*
2. *Traiter et réparer*
3. *Réadapter et prévenir*

Le schéma ci-dessous synthétise le positionnement de chacune des thématiques autour de la prise en charge du patient.



La figure ci-dessous donne une vision d'ensemble du périmètre des différentes thématiques :



3.2 Comprendre et prédire

Nous pensons qu'il est stratégique pour le site de renforcer la recherche fondamentale interdisciplinaire afin d'identifier de nouveaux mécanismes physiopathologiques à la base des maladies, ainsi que de nouveaux mécanismes de résistance aux traitements.

L'objectif de cette thématique de recherche est une compréhension approfondie des mécanismes biologiques permettant de déchiffrer les processus moléculaires, cellulaires et tissulaires qui sous-tendent le développement des maladies, la réponse aux traitements et donc le devenir des patients (notion de trajectoire des maladies). Cette approche de recherche fondamentale permet une meilleure classification des maladies et ouvre la voie à des innovations thérapeutiques. Une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'hétérogénéité moléculaire des maladies, incluant les mécanismes de résistance aux traitements, est également un prérequis pour développer une médecine de précision qui vise à prédire les trajectoires individuelles de santé pour personnaliser les traitements et le suivi des patients dans une ambition de médecine 5P. Cette approche prédictive nécessite l'intégration de données provenant de diverses sources, telles que les dossiers médicaux électroniques, les données massives en santé (SNDS) ; les données issues des approches de génomique, de transcriptomique, de protéomique, de métabolomique et de fluxomique ; les données d'imagerie et de radiomique ; et d'autres informations clinico-biologiques pour établir une image holistique de la santé d'un individu et de la trajectoire des maladies.

3.2.1 Ambitions du site nantais

Nous souhaitons promouvoir l'innovation en recherche fondamentale en identifiant de nouveaux mécanismes physiopathologiques – cellulaires autonomes ou inter-cellulaires – à la base des maladies et de leur résistance aux traitements actuels.

Pour cela et afin de favoriser les collaborations interdisciplinaires nous souhaitons renforcer les développements méthodologiques en nous appuyant sur des clusters de chercheurs et des plateformes technologiques de pointe. Cela concernera notamment les organoïdes humains et autres modèles ex vivo, les modèles animaux innovants, les techniques de bio-imagerie, les techniques d'analyses « single cell » et la biologie spatiale, ou encore les vésicules extra-cellulaires (EVs).

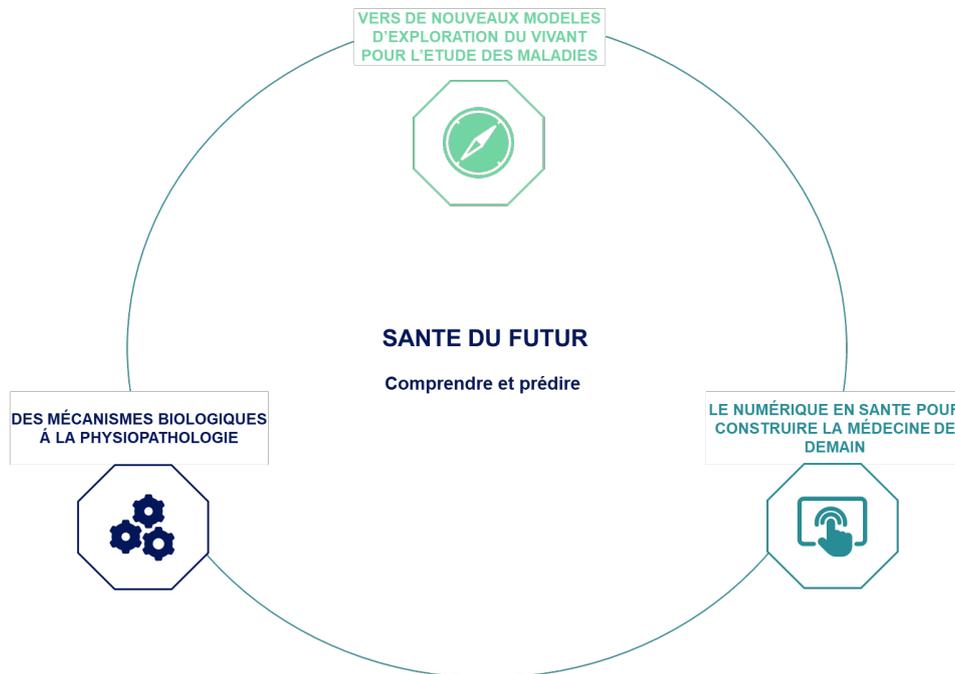
Dans une perspective d'implémentation d'une médecine 5P, notre ambition est de faire du site nantais un leader national et une référence internationale dans le domaine de la santé numérique. Au-delà des collaborations avec les chercheurs de l'axe Industrie du futur, cela nécessitera : i) le développement - notamment pour le suivi en ambulatoire des patients - et la mise en commun des entrepôts de données de santé hospitaliers des partenaires de l'I-SITE NEXt (CHUN et ICO) ; ii) la mise en qualité des données et l'interopérabilité des infrastructures numériques (GLICID, GALAC, DACAS) ; iii) l'apport de calculateurs dédiés, adaptés aux besoins du site et suffisamment dimensionnés ; et iv) la capacité à recourir à des solutions de cloud souverain pour se conformer au cadre éthique et juridique exigeant de protection des données, en lien avec les associations de patients.

Pour valider cette ambition, des modèles de jumeaux numériques seront développés comme aide à la prédiction et à la prévention du risque de récurrence des maladies et seront implémentés dans de nouveaux parcours de soins, en lien avec la thématique de recherche PREVENIR. Notre objectif à 10 ans est d'avoir développé et validé cinq jumeaux numériques permettant l'amélioration de la prise en charge des maladies, incluant les thématiques du cancer, des maladies cardio-neurovasculaires et métaboliques, et les maladies inflammatoires ou infectieuses.

Notre ambition corollaire est de faire de Nantes un centre de référence pour la formation aux nouveaux métiers du numérique en santé (interface industrie-santé, double parcours).

3.2.2 Périmètre de la thématique *Comprendre et prédire* : des bases physiopathologiques à la médecine 5P.

Le périmètre de la thématique est représenté dans le schéma ci-dessous :



3.2.2.1 *Des mécanismes biologiques à la physiopathologie : Comprendre pour Prédire*

L'identification de nouveaux mécanismes physiopathologiques est une étape indispensable à une meilleure compréhension des maladies, à l'identification de leurs trajectoires et à un meilleur ciblage de leurs traitements.

Cette thématique regroupe les chercheurs et cliniciens de l'ensemble des unités de recherche du site nantais, chacune apportant son expertise dans un domaine spécifique de la compréhension des mécanismes biologiques du vivant. Comme souligné plus haut, la création de clusters interdisciplinaires de chercheurs permettra de lever des verrous autour des thématiques suivantes :

- Biologie du développement : mécanismes de différenciation et de plasticité cellulaires au cours du développement, modulation des trajectoires développementales par des facteurs environnementaux avec le concept des origines développementales de la santé (DOHAD)
- Génétique et approches multi-omiques, de la cellule à l'organe et au patient
- Immunologie, infectiologie et inflammation
- Métabolisme et vieillissement
- Communications inter-cellulaires et inter-organes, vésicules extracellulaires
- Mécanismes de résistance : antitumorale (survie et prolifération cellulaire aberrante au cours de la progression tumorale, des métastases, des traitements et de l'échappement à la surveillance immunitaire innée et adaptative) et antimicrobienne
- Interaction hôte-pathogène, microbiotes
- Mécanismes radiobiologiques et immunologiques de réponse aux rayonnements ionisants, radiolyse

3.2.2.2 Vers de nouveaux modèles d'exploration du vivant pour l'étude des maladies : Modéliser pour comprendre et prédire

Un des enjeux est de pouvoir modéliser les maladies afin de mieux prendre en compte leur hétérogénéité, de mieux prédire leurs trajectoires ainsi que leurs réponses aux traitements. Pour répondre à ce défi, nous comptons développer de nouveaux modèles d'études afin de lever certains verrous technologiques et les implémenter au sein des plateformes, afin qu'ils puissent bénéficier à l'ensemble des membres du site.

Nos objectifs pour les 5 à 10 ans à venir vont se concentrer autour du développement :

- Des techniques d'analyse à l'échelle de la cellule unique dites « **single cell** », notamment pour l'étude des pathologies associées à des altérations somatiques (cancers, maladies génétiques, ...). Ces techniques incluent les **analyses multi-omiques** (génétiques, épigénétiques, transcriptomiques, métabolomiques et protéomiques), combinées à des techniques de **biologie spatiale** (multiplexage : analyse des données multi-échelles, caractérisation moléculaire non supervisée) permettant d'accéder aux informations spatiales des événements moléculaires et cellulaires. L'intérêt de cette approche est de s'appliquer aussi bien aux cancers (hétérogénéité tumorale, communications intra- et inter cellulaires) qu'aux maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, métaboliques, inflammatoires ou neurodégénératives...).
- D'**organoïdes humains** qui représentent des modèles d'études pertinents pour analyser l'organe pathologique ou les tumeurs (tumoroïdes) comme pseudo-organes. Les organoïdes permettent également de tester les réponses aux traitements dans une optique de médecine 5P. Ce type d'approche nécessite le renforcement des connaissances et des outils en biologie du développement (en lien avec la plateforme pour cellules iPS).
- De la **fabrication additive**, la **biofabrication** avec les organ-on-chip, les systèmes microphysiologiques (microfluidique) et la bioimpression de tissus complexes.
- De **modèles animaux innovants** permettant l'analyse corps entier des mécanismes physiopathologiques : poisson zèbre (en cours d'installation sur le site) ; rongeurs (souris, rats) incluant des modèles transgéniques et « humanisés » ; gros animaux (carnivores domestiques, primates, porcs, miniporcs) en développant le concept de « patients animaux » pour lequel l'expertise d'ONIRIS et du LGA (Laboratoire Grands Animaux) est un plus pour le site.
- De **l'imagerie multimodalité** pour la production de radionucléides innovants et la fabrication de nouveaux radiopharmaceutiques visant à explorer divers processus moléculaires.
- **Du phénotypage fonctionnel à haut débit** chez l'homme avec les plateformes pour les analyses multi-omiques (génomique, métagénomique, transcriptomique, protéomique, lipidomique, métabolomique et fluxomique), l'immunophénotypage, les cinétiques *in vivo* (cinétiques de lipoprotéines, clamps hyperinsulinémiques), le patch-clamp automatique.

3.2.2.3 Le numérique en santé pour construire la médecine 5P de demain

Afin de pouvoir prédire la trajectoire des maladies, il faut être en mesure de collecter un nombre important de données cliniques, biologiques, d'imagerie et même d'ordre socio-économique et ce de façon longitudinale. Le principal verrou dans cette approche de médecine 5P est la massification des données en santé et la capacité à analyser l'ensemble de ces données grâce à des modèles mathématiques et statistiques adaptés. Nous pouvons bénéficier sur le site du lien avec les équipes du LS2N pour lever ces verrous.

➤ Approches multimodales

Concernant les approches multimodales, nous sommes en mesure de collecter le type de données suivantes :

- **Données de phénotypage à partir de cohortes de patients suivis au CHUN et à l'ICO** : suivi longitudinal pour certaines maladies, biocollections, entrepôts de données de santé (EHR, TAL) ; données psychométriques avec questionnaires de qualité de vie (PRO)

- ▮ Exploitation de **données longitudinales multi-échelles** de vie réelle (*Real-World Data*) à partir de cohortes populationnelles (CONSTANCES, UK-BioBank) ou via le SNDS
- ▮ Données d'imagerie : approches **théranostique** et **radiomique**
- ▮ Recueil et exploitation de données environnementales de contamination par les polluants d'origine anthropique : **exposome**

Pour intégrer et interpréter l'ensemble de ces données multi-échelles, nous devons : (1) mettre en place des entrepôts numériques dédiés, (2) développer des méthodes et des normes de gestion des données et (3) proposer des algorithmes, des modèles et des stratégies informatiques adéquats pour intégrer et interpréter les données de manière holistique et non biaisée.

➤ **Interopérabilité des données, sécurité et confidentialité**

La gestion des données de santé sensibles tout en garantissant leur interopérabilité avec les référentiels de données de recherche est une condition indispensable pour envisager une prédiction des trajectoires des patients basée sur l'intelligence artificielle (IA). Pour cela, nous développerons (1) de nouvelles solutions adaptées à l'accès et à l'utilisation de données de santé et/ou de données sensibles pour la recherche ; (2) des méthodes d'annotation et d'indexation systématiques de sources de données distribuées à grande échelle ; (3) des approches d'apprentissage fédéré pour l'analyse de données distribuées (multisites et multiclouds). Notre objectif est de concevoir et de déployer une infrastructure de données **FAIR** (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) combinant des ensembles de données cliniques et de recherche, garantissant la confidentialité des données issues du patient/sujet tout en favorisant une science plus ouverte et reproductible.

➤ « **Data mining** » des bases de données ; traitement automatique du langage (TAL)

Un travail méthodologique et technologique considérable est encore nécessaire pour extraire des informations exploitables/réutilisables à partir des dossiers médicaux électroniques (EHR : Electronic Health records). Depuis 2020, nous avons développé des méthodes d'extraction de données – notamment via des approches de TAL pour l'extraction automatique d'informations cliniques à partir des EHR, visant à mettre en œuvre un "circuit de données" complet avec la Clinique des Données (C2D) du CHU de Nantes. Notre objectif est d'améliorer la prise de décision en enrichissant les scores de prédiction des risques avec des données extraites des EHR.

➤ **Analyse d'images médicales / Traitement statistique des signaux et des images / Apprentissage automatique**

De nouvelles approches en traitement automatique d'images et de signaux à différents stades de l'évolution de la maladie permettent de prédire la trajectoire des maladies. Notre objectif est de développer l'analyse de données longitudinales et multimodales par l'exploitation systématique de signaux médicaux ou d'images.

➤ **Intégration de données multi-échelles / Modélisation de systèmes biologiques**

L'intégration des données, la modélisation informatique des maladies et la prédiction des résultats nécessitent de nouvelles approches basées sur des modèles mathématiques - y compris des approches basées sur l'IA - pour traiter des quantités toujours croissantes de données disponibles. Nous développerons (1) des approches basées sur les graphes pour l'intégration statistique d'ensembles de données hétérogènes (multi-omiques) ; (2) des bases de données de connaissances utilisant la représentation graphique à l'aide d'ontologies pour l'intégration sémantique de données multi-sources ; (3) une modélisation mécanistique des systèmes biologiques basée sur les réseaux à partir de données multi-échelles. Notre objectif est de modéliser notamment la trajectoire du patient vers une issue donnée en capturant la cascade de mécanismes biologiques impliqués dans les étapes intermédiaires. Des ponts méthodologiques pourront être envisagés avec les travaux de modélisation multi-échelle analysant la diffusion des agents pathogènes et les réponses de l'hôte pour une représentation épidémiologique des systèmes.

3.2.3 Résultats de recherche visés à 5-10 ans

3.2.3.1 Nouveaux mécanismes biologiques

La compréhension approfondie des mécanismes biologiques est une opportunité pour découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux biomarqueurs de maladies, qui seront développés respectivement dans les thématiques de recherche TRAITER et PREDIRE.

Nous envisageons d'identifier 3 nouvelles cibles thérapeutiques et 5 nouveaux biomarqueurs transposables en clinique dans les 10 ans.

3.2.3.2 Nouveaux outils et méthodes

Nous souhaitons développer les outils suivants au cours des 5 prochaines années :

- Modèles « single-cell »
- Modèles organoïdes : auto-assemblés ou bioprinting avec des biomatériaux supports, microfluidique, procédés de fabrication (optimisation)
- Edition génomique (CRISPR/Cas9) haut débit pour les analyses de génomique fonctionnelle in vitro (organoïdes) et in vivo (modèles animaux)
- Nouveaux calculateurs et serveurs informatiques permettant le stockage et l'intégration de données pour les analyses multi-échelles
- Modèles prédictifs multiparamétriques par apprentissage machine
- Nouvelles approches mathématiques et statistiques pour l'analyse et la prédiction des trajectoires des maladies
- Gestion de partage des données en Sciences Ouverte pour favoriser les approches de médecine 5P

3.2.3.3 Ruptures technologiques et d'usage

- Les **organoïdes** comme modèles d'étude fonctionnels de référence pour la modélisation des maladies (alternative à certains modèles animaux dans une optique de réduction de l'expérimentation animale)
- Les **patients animaux** et la recherche clinique vétérinaire comme nouvelle approche éthique de l'exploration des maladies et thérapies chez l'animal pertinentes pour l'homme.
- Les **jumeaux numériques** comme nouvel outil d'aide à la pratique médicale et à la médecine 5P
- L'**imagerie multimodalités et multi-traceurs** pour prédire l'efficacité thérapeutique
- La **médecine de trajectoire** avec un **monitoring longitudinal** des patients via des agents conversationnels et/ou des outils de télésanté pour le recueil des données en vie réelle

3.2.4 Moyens nécessaires

3.2.4.1 Moyens techniques

- Accompagner les initiatives d'investissement dans des **équipements lourds**, facteurs de ruptures technologiques comme par exemple les séquenceurs pour la génomique, les microscopes pour la biologie spatiale, les TEP grand champ, TEP-IRM pour une imagerie de précision et IRM à très haut champ et forte résolution
- Avoir des **appareils d'imagerie dédiés à la recherche clinique** pour les approches multimodales chez le patient, afin de résoudre le problème d'accès aux machines dans le cadre du soin.
- Avoir des **plateformes d'exploration clinique** dédiées au sein du CIC sur le nouveau QHU pour les approches de phénomique.

- Avoir des **espaces dédiés pour le numérique en santé au sein du QHU** avec possibilité de coworking entre chercheurs, cliniciens, ingénieurs, et data-managers, permettant un accès fluide et interopérable entre les données issues de la recherche et du soin.

3.2.4.2 *Partenariats et collaboration*

- Obtenir des appels d'offre de type **RHU** ou **IHU** qui sont des outils efficaces pour développer des effets leviers en termes de financement et d'attractivité pour les industriels sur les thématiques phares du site.
- Rempoter des projets européens qui positionnent les équipes sur la scène européenne et internationale.
- Renforcer notre participation dans les programmes nationaux de type **PEPR** (participation d'ores et déjà au PEPR Santé Numérique).
- Développer les **partenariats recherche avec les industriels** sur le modèle de la Chaire NExT avec Siemens pour l'imagerie, du centre d'excellence NIKON pour la bio-imagerie ou de l'I-Démo MEDITWIN avec Dassault Systèmes pour les jumeaux numériques en Santé.

3.2.4.3 *Moyens humains, organisation, management*

- Développer et pérenniser les **RH en bio-informatique et bio-analyses** avec le recrutement sur les sites et équipes qui le nécessitent.

3.3 Traiter et réparer

L'objectif de cette thématique est de développer des solutions thérapeutiques innovantes et personnalisées, notamment dans le domaine des biothérapies (immunothérapies, thérapies géniques et cellulaires, vésicules extracellulaires [EVs]...), des nouveaux radiopharmaceutiques/radiothérapeutiques (radiothérapie interne vectorisée et approches théranostiques) ou des interactions hôte-pathogènes (microbiotes).

Concernant la médecine régénératrice, cela concerne les approches basées sur l'ingénierie tissulaire associant des cellules avec des matrices extracellulaires synthétiques (en lien étroit avec les biothérapies), les biomatériaux de structure (bioprothèses, implants, cœur artificiel) et les technologies de fabrication additive et de biofabrication.

En parallèle, nous ambitionnons de développer des procédés de bioproduction permettant de produire ces biothérapies à grande échelle, ainsi que des méthodes analytiques innovantes permettant de caractériser ces nouveaux produits thérapeutiques complexes, et cela afin de préparer leur transfert chez le patient et leur arrivée sur le marché de la médecine de demain.

La thématique 2 *Traiter et réparer* se déroulera en parfaite synergie avec la thématique 1 *Comprendre et prédire*, notamment pour :

- **Identifier** et évaluer de nouvelles cibles thérapeutiques à partir d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques
- **Tester** ces nouvelles thérapeutiques sur les modèles de maladie développés au sein de la thématique 1 (organoïdes et tumoroides notamment)
- **Évaluer** leur efficacité clinique via les modèles de prédiction développés dans la thématique 1

Les recherches de la thématique 2 *Traiter et réparer* pourront s'appuyer sur les approches développées dans la thématique 3 *Réadapter et prévenir*, notamment pour évaluer la synergie d'approches thérapeutiques basées sur la réhabilitation du mouvement et les biothérapies dans la cadre par exemple des maladies neuromusculaires et ostéoarticulaires qui font l'objet de développements dans les laboratoires de la thématique 2.

La thématique *Traiter et réparer* s'appuiera également sur la multidisciplinarité du site nantais (sciences du numérique, chimie, robotique, génie des procédés...) et les collaborations avec l'axe Industrie du futur.

Cette thématique de recherche regroupe plusieurs unités de recherche du site nantais, chacune apportant sa spécificité et son expertise dans un domaine spécifique tels que :

- Génétique et approches multi-omiques, de la cellule à l'organe et au patient
- Thérapie génique et vecteurs viraux, édition de gènes
- Thérapie cellulaire
- Immunothérapies innovantes et cellules CAR-T
- Vésicules extracellulaires et exosomes
- Biomatériaux et ingénierie tissulaire
- Transplantation d'organes, bioprothèses
- Interaction biothérapies-microbiotes
- Etudes précliniques, évaluation de l'efficacité et de l'immunogénicité des biothérapies développées
- Développement de bioprocédés et mise en production à large échelle
- Développement de méthodes analytiques permettant la caractérisation des biothérapies et l'identification des spécifications permettant leur autorisation chez le patient

3.3.1 Ambitions du site nantais

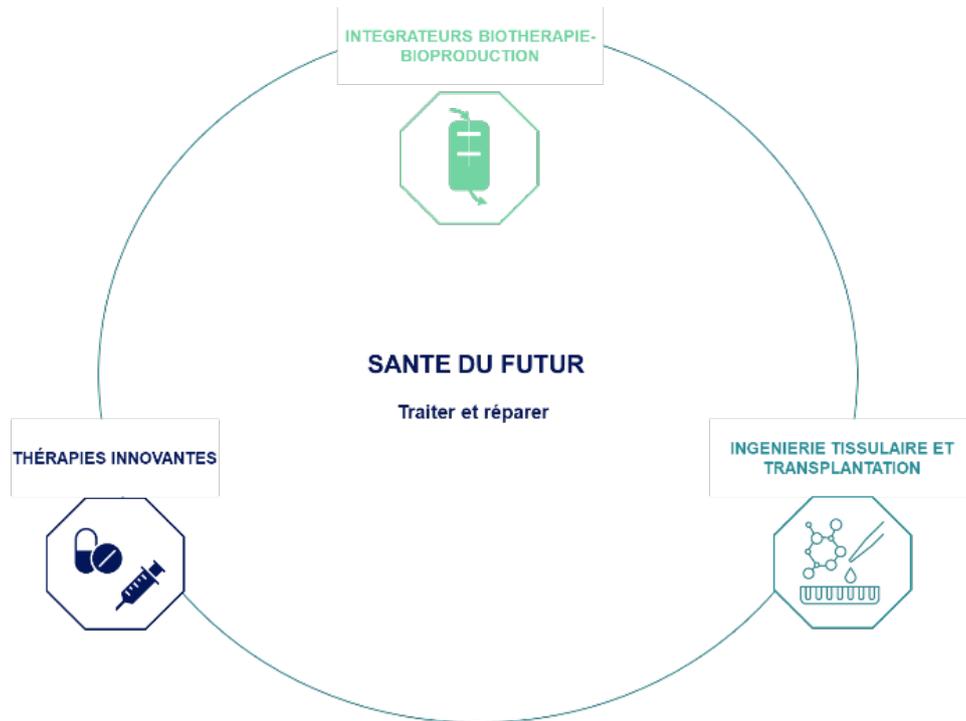
À l'horizon de 5-10 ans, le site nantais aspire à occuper une place prépondérante sur la scène nationale et internationale dans le domaine des biothérapies, de la bioproduction et de la médecine 4R en catalysant la recherche, le développement et la mise en œuvre de solutions médicales novatrices.

Nous ambitionnons notamment de :

- Devenir un centre de référence dans le domaine des **immunothérapies** avec la mise sur le marché de 5 candidats médicaments à 10 ans
- Disposer de **vecteurs innovants propriétaires génériques** pour la thérapie génique et l'édition de gènes
- Développer une **lignée cellulaire productrice propriétaire** pour la production de vecteurs viraux à grande échelle d'ici 5 ans
- Développer des **procédés de purification hautement spécifiques** et à grande échelle pour les vecteurs viraux d'ici 5 à 10 ans
- Développer deux nouveaux produits de thérapie génique/édition de gène et les mener jusqu'aux premiers essais cliniques pour **les maladies rétiniennes** d'ici 10 ans
- Développer des méthodes innovantes de caractérisation des biothérapies
- Développer de nouvelles **approches de prévention du rejet de greffe** du rein et du poumon en transplantation jusqu'au marché
- Réussir l'implantation d'un nouveau **cœur artificiel total** d'ici 5 à 10 ans
- Obtenir de nouvelles indications de **radiothérapie interne vectorisée (RIV)** avec de nouveaux traceurs dans plusieurs types de cancers ou d'hémopathies malignes. C'est le cas notamment pour l'alphathérapie avec pour ambition de conduire les premiers essais cliniques avec l'**astate**
- **Cibler le(s) microbiome(s)** par des approches biotiques dans la prise en charge des infections (pneumopathies notamment), de l'antibiorésistance, des maladies chroniques et de leur réponse (efficacité vs toxicité) aux traitements
- Développer de nouvelles approches thérapeutiques basées sur les **vésicules extracellulaires (EVs)**

3.3.2 Périmètre de la thématique *Traiter et réparer*

Le périmètre de la thématique est représenté dans le schéma ci-dessous :



3.3.2.1 *Intégrateurs en Biothérapie-Bioproductions*

Un enjeu majeur pour le déploiement chez les patients des thérapies innovantes, notamment en thérapie génique, est leur production à grande échelle. Les vecteurs viraux utilisés pour le transfert de gène sont en effet des thérapeutiques biologiques complexes dont la production pose un certain nombre de défis scientifiques et technologiques : (i) la montée en échelle et la conformité aux exigences de bonnes pratiques de fabrication de médicaments, (ii) la qualité et l'homogénéité des vecteurs viraux produits, ce qui nécessite le développement de méthodes de caractérisation intégratives, (iii) le coût et l'impact environnemental des bioprocédés, et (iv) l'absence de propriété intellectuelle en France sur les cellules productrices notamment.

C'est dans ce cadre que le Centre de production de vecteurs (CPV) au sein du laboratoire TaRGeT déploie sa stratégie scientifique. Il a été l'un des 6 intégrateurs industriels labellisés par le grand défi national en bioproduction 2019-2022, puis reconnu à nouveau comme l'un des 8 intégrateurs nationaux de la stratégie d'accélération des biothérapies du plan France 2030. Cet intégrateur déploie une stratégie interdisciplinaire pour développer des bioprocédés plus efficaces et moins coûteux jusqu'à la grande échelle (avec un lien avec plusieurs laboratoires de l'axe « Industrie du futur » comme le CEISAM, le GEPEA et le GEM, robotisation : nouveaux procédés de fabrication, LS2N...). L'intégrateur travaille également avec plusieurs industriels et biotechs du domaine afin d'optimiser les solutions et équipements nécessaires (comme Sartorius pour les procédés upstream, Pall pour les procédés downstream...) et afin de préparer le transfert de procédés à grande échelle vers des structures industrielles de bioproduction de type CDMO (Contract Development Manufacturing Organisations) capables d'aller jusqu'à la production de lots commerciaux pour le marché du médicament.

3.3.2.2 *Thérapies innovantes*

L'innovation thérapeutique au sein de l'axe Santé du futur concernera différents domaines de recherche, en lien avec le développement d'approches et d'outils complémentaires qui offriront aux cliniciens les options thérapeutiques les mieux adaptées à chaque patient.

On peut citer notamment :

- Les **Vecteurs viraux** et « viral like particles » pour la thérapie génique *ex vivo* et *in vivo* et pour l'édition de gènes
- Les **immunothérapies** : oncologie, oncohématologie, immuno-infectieux (pneumopathies), maladie inflammatoires chroniques (MICI, ostéoarticulaires), prévention et traitement du rejet
- La radiothérapie interne vectorisée (RIV) et les **approches théranostiques** : nouveaux vecteurs et radiothérapeutiques, radionucléides innovants et alphathérapie notamment à l'astate (SIRIC ILIAD, RHU OPERANDI, LabEx IRON), nouvelles indications (leucémies, tumeurs solides réfractaires), équipements disponibles : ARRONAX 70MeV, IK18, CIMA, IMRAM, BeaQuant et alpha caméra pour la dosimétrie alpha
- La **Nanomédecine** avec le développement de nouveaux outils pour la libération locale et prolongée d'agents thérapeutiques
- Les **thérapies cellulaires** (CAR-T cells, cellules souches) et acellulaires (**EVs**) des hémopathies et cancers ; des maladies ostéoarticulaires, immuno-inflammatoires, neurodégénératives et métaboliques
- L'identification de nouveaux candidats médicaments en ciblant des **interactions protéine-protéine** en suivant des approches rationnelles fondées sur la modélisation moléculaire (projet régional PIRAMID porté par le CEISAM)
- La **photopharmacologie** qui consiste à modifier chimiquement des ligands, issus de criblage à haut débit, pour leur conférer une sensibilité à la lumière. Des développements ont lieu notamment pour moduler l'activité électrique cardiaque via ces approches, en implantant des sources lumineuses sur les zones d'intérêt
- La manipulation du **microbiote** par les thérapies biotiques (prébiotiques/probiotiques/transplantation fécale) dans les maladies chroniques et inflammatoires notamment

Pour pouvoir mener une recherche translationnelle d'excellence, la thématique 2 bénéficie de l'appui et de l'expertise : i) de l'unité de thérapie cellulaire et génique (UTCG) pour la production de lots cliniques qui sont délivrés conformes aux Bonnes Pratiques de fabrication (BPF), permettant de garantir leur qualité (certification ISO 9001 depuis 2003), sécurité et traçabilité. L'UTCG possède un savoir-faire appliqué à plusieurs types cellulaires : lymphocytes, cellules dendritiques, kératinocytes, fibroblastes, chondrocytes, myoblastes, cellules embryonnaires, iPS et cellules fœtales, avec également une production de vecteurs CARs. C'est l'une des deux seules structures hospitalières de bioproduction en thérapie cellulaire à être autorisée pour la production de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) expérimentaux, conférant une forte attractivité du site auprès des partenaires industriels ; ii) du Centre d'Investigation Clinique en Biothérapie (CBT 0503) ; qui associe spécifiquement chercheurs, cliniciens et industriels autour du suivi de protocoles de recherche clinique dans le domaine des biothérapies et dispose des autorisations administratives et réglementaires pour mener ce type d'essais cliniques et iii) le centre de Boisbonne (Oniris) qui est un centre internationalement reconnu pour les Thérapies Génique et Cellulaire d'animaux modèles de pathologies humaines.

Il bénéficie également d'un Centre Labellisé de Phase Précoce : le CLIP² ILIAD, porté par le GCS IréCAN (CHU de Nantes, ICO et CHU d'Angers), labellisé depuis 2019 par l'INCa. Les CLIP² sont des centres investigateurs spécialisés dans les essais cliniques précoces (phase I, phase I-II) de nouveaux médicaments. Le CLIP² ILIAD fait partie des 16 CLIP² labellisés jusqu'en 2024 et se place parmi les 7 présentant la double labellisation pour son activité en cancérologie adulte et en cancérologie pédiatrique, un domaine particulièrement délaissé par les essais précoces.

3.3.2.3 Ingénierie tissulaire et transplantation

Pour répondre à la pénurie d'organes transplantables, l'ingénierie tissulaire s'est peu à peu imposée comme une alternative cliniquement pertinente. Elle se situe au carrefour des sciences de l'ingénieur et des sciences biologiques et médicales et fait appel à l'utilisation de biomatériaux, de facteurs biologiques variés et/ou de cellules dans le but de reconstruire des tissus ou organes malades ou lésés. Ces 10 dernières années ont vu d'importants progrès dans notre connaissance des interfaces milieux biologiques/matériaux qui ont permis le développement des techniques d'impression 3D permettant la fabrication « personnalisée » d'organes bioartificiels à des fins d'implantation ou utilisés comme outils de modélisation in vitro de maladies pour le screening d'agents thérapeutiques. Parallèlement à ces développements en sciences de l'ingénieur, nos connaissances de la biologie des cellules souches et notamment leur utilisation à des fins thérapeutiques ont conduit à leur utilisation dans de nombreuses applications. On peut citer notamment :

- **Bioprinting** pour les biomatériaux et les organes (bio)artificiels (organoïdes), avec le développement d'approches microfluidiques
- **Biomatériaux** implantables / injectables / organiques / inorganiques notamment dans le domaine des maladies inflammatoires du squelette
- Amélioration de la **biocompatibilité** avec l'utilisation de biomatériaux personnalisés, par exemple pour la reconstruction de pertes de substance de la face (fente labio-palatine ou mandibule)
- Développement de **dispositifs biomédicaux connectés** pour l'analyse des données, le monitoring, la surveillance ou le traitement
- Nouveaux modes de conservation des greffons
- Nouvelles bioprothèses valvulaires visant à diminuer les mécanismes de rejet conduisant à la dégénérescence fonctionnelle
- Etude de l'interaction fluides-parois (rhéologie) pour le développement de nouveaux **stents intravasculaires** et de **bioprothèses valvulaires** (collaboration LHEEA)

3.3.3 Résultats de recherche visés à 5-10 ans

3.3.3.1 Nouveaux outils et méthodes

- L'apport de l'**IA** et l'apprentissage machine comme outils pour accélérer le **design de nouveaux vecteurs** (choix des ligands, des récepteurs cellulaires ciblés, des résidus à modifier...)
- **Caractérisation des biothérapies** par une approche multi-échelle : génomique par des méthodes de séquençage à haut débit, de protéomique (sécrétome), métabolomique...
- Apport de la **biologie spatiale** en ingénierie tissulaire pour l'analyse des organes reconstruits ou modifiés génétiquement par l'administration in vivo de vecteurs viraux, par des appareils d'imagerie de haute résolution
- Méthodes de **patterning de matériaux** (lithographie, two photons), maîtrise des propriétés physicochimiques des matériaux

3.3.3.2 Ruptures technologiques et d'usage

- Les approches multi-échelles et les **jumeaux numériques** i) dans la médecine 4R pour la modélisation et le traitement des maladies, et ii) en bioproduction pour le suivi et le contrôle qualité en ligne des procédés de bioproduction à grande échelle
- Mieux intégrer et contrôler les mécanismes immuno-inflammatoires pour améliorer la **biocompatibilité** dans les stratégies de médecine régénératrice avec des biomatériaux
- Utilisation des **thérapies à base d'ARN** pour la médecine régénératrice

- Les nouveaux **systèmes cellulaires et acellulaires de bioproduction** de thérapies innovantes plus sûrs et moins coûteux (synthèse d'ADN et de plasmides de production, cellules végétales...)

3.3.4 Moyens nécessaires

3.3.4.1 Moyens techniques

- Développer une plateforme de bioproduction de banques cellulaires allogéniques
- Développer une plateforme de bioproduction AAV à grande échelle semi-robotisée et propriétaire (cellules productrices et colonnes de purification propriétaires)
- Amplifier la filière bioproduction de molécules biologiques (intégrateur national CPV, UTGC et ONIRIS)
- Créer une plateforme multimodale (multi-omiques) pour le site, couplée à une plateforme bio-informatique (en lien avec la thématique *Comprendre et prédire*)
- Créer une plateforme de fabrication additive pour l'ensemble du site nantais en lien avec l'Industrie du futur (Centrale Nantes)
- Acquisition d'un nouveau cyclotron dédié à la production d'astate

3.3.4.2 Partenariats et collaboration

Les partenariats industriels sont clés au sein de cette thématique, notamment pour le développement clinique des nouvelles cibles thérapeutiques et/ou procédés de bioproduction. Cela concerne aussi des start-ups développées par des chercheurs du site, qui continuent de collaborer avec les équipes de recherche. Il est important pour atteindre les ambitions du site de poursuivre, renforcer et développer ces partenariats.

On peut citer comme exemples :

- Pour la **thérapie génique** : Sanofi (projet WiDGeT financé par la stratégie d'accélération biothérapies), Pfizer (pour la myopathie de Duchenne), Pfizer UCB et BioMérieux (myopathie de Duchenne et nouveau réseau européen ERDERA pour créer une alliance Européenne pour les maladies rares), Sartorius et PALL pour la bioproduction, Clean cells (CDMO) ou encore la start-up Coave Therapeutics (anciennement HORAMA) pour les maladies oculaires héréditaires
- Pour les **biomatériaux** et **l'ingénierie tissulaire** avec HTL Biotechnology (production de polymères), Biomatlante (greffes osseuses synthétiques) ou GOLIVER Therapeutics (médecine régénératrice du foie)
- Pour la **RIV** et le **théranostique** : Novartis, Telix Pharmaceuticals, Bayer, Curium, Atonco...
- Pour le projet de **cœur artificiel** : Procope Medicals
- Pour la manipulation du microbiome et les **approches biotiques** : Biofortis

L'intégration des équipes de cette thématique au sein de réseaux scientifiques nationaux et européens contribue à renforcer la dynamique de recherche, avec notamment :

- Une intégration au sein de 2 PEPR nationaux en lien avec les biothérapies et la bioproduction : BBTI (Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes) ; SAMS (Systèmes Alimentaires, Microbiome et Santé) et du PEPR sur la résistance aux antibiotiques avec les réseaux PROMISE et Antibioideal. On peut citer aussi le RHU OPERANDI pour la RIV
- On note également l'implication forte dans des réseaux européens notamment via les projets HAP-2 et HOMI-LUNG dans le domaine des pneumopathies sévères et du microbiome respiratoire, et Posture, Maxibone, Orthounion, Respine, Ipspine, NanoImplant dans le domaine de la Médecine 4R des tissus squelettiques, UPGRADE et ERDERA dans le domaine de la thérapie génique et édition de gènes
- Sur le site, la médecine 4R bénéficie d'une structuration autour du RFI Bioregate depuis 2016

3.3.4.3 Moyens humains, organisation, management

- Créer un **département universitaire d'ingénierie biomédicale** (cf les universités étrangères) couvrant la formation et la recherche en ingénierie appliquée à la santé (Biothérapie, Bioproduction, matériaux, fabrication additive...)
- Intégrer les parcours de masterisation (Biothérapies et Médicaments de Thérapie Innovante, Contrôle Qualité des Produits de Santé, Bioproduction en santé) aux moyens de bioproduction pour une utilisation clinique
- Favoriser l'intégration des plateformes aux infrastructures nationales (IBISA) et les inscrire dans les infrastructures nationales et européennes (feuille de route MESRI)
- Renforcer les RH en bio-informatiques et traitements des données multi-échelles (en lien avec la thématique 1 *Comprendre et prédire*)
- Renforcer les RH en génie des bioprocédés

3.4 Réadapter et prévenir

L'objectif de cette thématique de recherche, qui est plus émergente sur le site, est de développer une approche globale centrée sur le patient permettant d'aller du parcours de soins au parcours de vie. Cette approche englobe ainsi le continuum de prise en charge, de la phase aiguë (réanimation par exemple) à la phase chronique (retour à domicile, retour aux activités et au travail, gestion du handicap). Cet objectif de réadaptation du patient intègre les soins et la recherche, chaque période de prise en charge pouvant favoriser l'émergence de nouvelles connaissances, ainsi que des stratégies innovantes de soins et de filières.

Dans le cadre d'une approche de médecine 5P nous souhaitons également développer une approche de médecine préventive en visant dans un premier temps à prévenir les récives et les rechutes des maladies chroniques (prévention secondaire et tertiaire), en identifiant au mieux les trajectoires à risque (en lien avec la thématique 1 *Comprendre et prédire*). Dans un second temps, nous souhaitons bénéficier de la structuration mise en place pour élargir nos approches à la prévention primaire en lien notamment avec les acteurs des soins primaires, et aussi la pédiatrie dans le cadre de la DOHAD (période des 1000 premiers jours).

L'un des plus grands défis de la médecine 5P est de traduire les découvertes scientifiques en parcours de soins. Cela est dû en partie à la multiplicité des acteurs dans ce domaine, qui rend difficile la coordination des soins autour du patient. Nous voulons profiter de cette feuille de route pour fédérer les acteurs nécessaires à l'implémentation de parcours de soins innovants, à savoir: (1) les médecins généralistes et les acteurs des soins primaires déjà regroupés au sein du pôle fédératif de soins primaires ; (2) les personnels paramédicaux dédiés impliqués dans les parcours de soins ambulatoires ; (3) l'unité d'évaluation médico-économique du CHU de Nantes ; (4) les établissements publics administratifs en charge de la santé : Agence régionale de santé (ARS) de la région Pays de La Loire, Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) ; (5) des laboratoires de recherche comme SPHERE (UMR 1246), spécialisé dans les essais randomisés en grappes, les interventions complexes et la psychométrie ; (6) des partenariats stratégiques, notamment avec l'EHESP (Ecole des hautes études en santé publique), spécialisée dans la mise en œuvre des politiques de santé publique ; et (7) les associations de patients dans le cadre d'une médecine participative.

3.4.1 Ambitions du site nantais

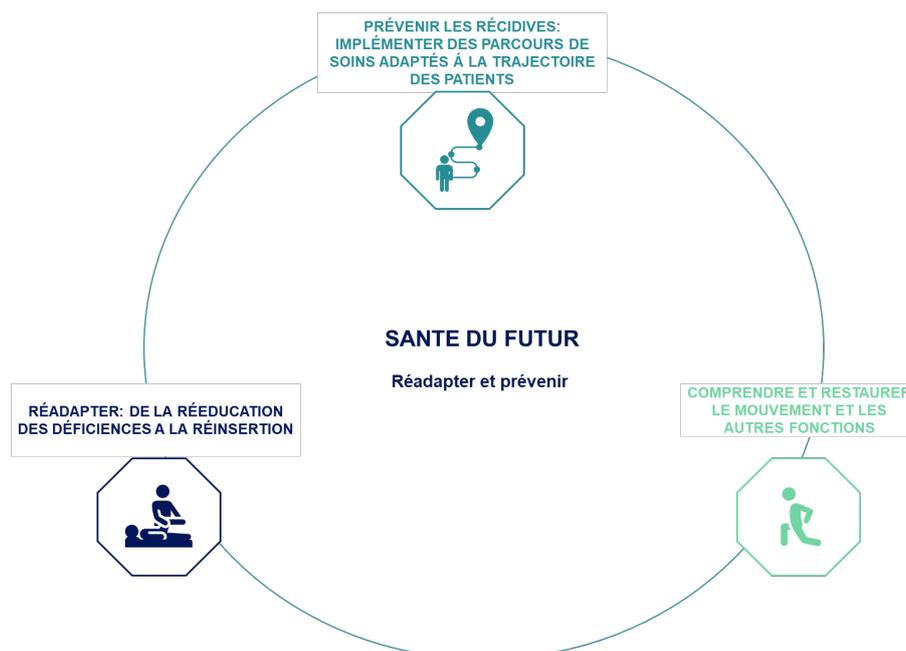
- **Devenir un centre de référence mondial pour l'étude du mouvement humain** en termes de recherche, de soins et de formation (via l'élaboration d'un nouveau cursus Master-doctorat) aux métiers de la rééducation-réadaptation et de l'activité physique adaptée en santé (en lien avec le STAPS). Nous souhaitons renforcer le développement de cette thématique de recherche intégrée afin de favoriser notamment la réadaptation des handicaps, les prises en charge des maladies chroniques, de la perte d'autonomie liée au vieillissement et la prévention des troubles musculosquelettiques.
- En lien avec la thématique prédire, développer à Nantes un **site d'excellence en matière de santé numérique et de médecine 5P pour la prévention des maladies chroniques**, en s'appuyant notamment sur : (1) une recherche translationnelle d'excellence pour développer de nouveaux marqueurs de risque : biomarqueurs et imagerie et construire des jumeaux numériques ; (2) une collaboration avec les laboratoires en numérique et en Sciences Humaines et Sociales (SHS) du site pour relever le défi méthodologique et sociétal de la santé numérique ; (3) des cursus Master-doctorat dédiés permettant une double formation pour de nouvelles carrières dans le domaine de la santé numérique ; (4) des acteurs de la promotion de la santé et de la prévention primaire (Hall Santé) ; et (5) des partenariats industriels établis.
- **Structurer les forces du site en épidémiologie et santé publique** (en interaction avec les disciplines cliniques autour de l'axe 4 du CHU de Nantes : *Populations, Territoires, Vulnérabilités*, en développant notamment les sciences de l'implémentation).
- **Développer la recherche en soins primaires** : collecter et analyser les données des patients dans les cabinets des médecins généralistes et maisons de santé pluriprofessionnelles via l'entrepôt national de

données de médecine de ville P4DP pour mettre en œuvre sur le territoire des parcours de soins pilotes basés sur les trajectoires des maladies.

- **Promouvoir la recherche participative** : dans le cadre d'une médecine 5P, proposer de nouveaux outils numériques au service du participant à la recherche (agents conversationnels, capteurs portatifs...), impliquer les patients et leurs proches dans l'implémentation de nouvelles prises en charge, mais également dans la co-construction de projets de recherche ambitieux.
- **Faire de la région Pays de La Loire (~ 4M de personnes) un territoire d'expérimentation de nouveaux parcours de soins**, qui pourraient être étendus au territoire national dans une seconde phase s'ils ont fait la preuve de leur efficacité d'un point de vue médico-économique.
- Faire de Nantes un **hub industriel dans le domaine des HealthTech**, en encourageant le développement et l'expérimentation de solutions numériques pour le suivi des patients et l'amélioration des parcours de soins.
- **Devenir un centre de référence national dans la science de l'implémentation** pour favoriser l'accélération de l'acceptation de ces innovations de filières et technologiques, par les professionnels de santé, les patients et les nouveaux acteurs de soins prenant une place croissante dans les maladies chroniques, comme les proches-aidants.

3.4.2 Périmètre de la thématique *Réadapter et prévenir*

Cette thématique de recherche est structurée autour de trois grands sujets de recherche que sont le mouvement, la réadaptation et la prévention.



3.4.2.1 Prévenir les récurrences : implémenter des parcours de soins adaptés à la trajectoire des patients

Dans la suite logique de la thématique *Comprendre et prédire* et dans une perspective de médecine 5P, le développement de stratégies de prévention personnalisées est une solution pour répondre au défi d'améliorer la prise en charge des maladies chroniques, et ainsi diminuer leur coût pour la société. Ce défi est d'autant plus urgent à relever que la diminution continue du nombre de professionnels de santé sur le territoire dans les 10 prochaines années complique la mise en place de parcours de soins efficaces. Nous sommes convaincus que seule une implémentation efficace de nouveaux parcours de soins centrés sur le patient, avec l'appui des

nouveaux outils numériques en santé, permettra de relever ce défi. L'objectif ultime étant de sélectionner les patients les plus à risque afin d'avoir une utilisation rentable et ciblée des innovations thérapeutiques développées dans la thématique *Traiter et réparer*.

En lien avec la médecine de ville, nous chercherons à identifier les priorités de dépistage individuel pour favoriser les diagnostics et interventions précoces en soins critiques, en cancérologie, dans le domaine des maladies inflammatoires (MICI par exemple) et des maladies cardio-neurovasculaires.

Il conviendra également d'intégrer les perspectives des usagers et des professionnels de santé et les spécificités des territoires (en termes de ressources et d'organisations des soins) pour maximiser l'efficacité des stratégies. Les conditions d'applications de ces nouveaux parcours de soins et l'acceptation des outils digitaux devront être testées en situation réelle dans les réseaux de recherche en soins primaires. Sur un plan éthique, la perception de ces nouveaux parcours de soins par le patient sera analysée. La place des sciences de l'implémentation sera par conséquent déterminante pour assurer le succès de ce programme ambitieux.

Une évaluation de l'efficience médico-économique de chaque nouveau parcours de soins sera effectuée en lien avec les établissements publics administratifs en charge de la santé (ARS, CNAM, CPAM) et la cellule médico-économique du CHU de Nantes, afin de valider un éventuel déploiement national de ces parcours.

Le site nantais peut s'appuyer sur plusieurs démonstrateurs dans plusieurs pathologies d'intérêt, comme par exemple :

- Les maladies cardio-neurovasculaires avec un projet d'amélioration de la prise en charge des patients après un événement aigu (IDM, AVC, AOMI) par l'utilisation d'un outil digital permettant de monitorer les facteurs de risque cardiovasculaire dans le cadre d'un parcours de soins innovant afin de diminuer le risque de récurrence d'accidents cardio-neurovasculaires (prévention tertiaire).
- La prévention de la rupture des anévrismes intracrâniens (AIC) par le développement d'outils numériques intégrés pour la détection des AIC, pour la prédiction du risque de rupture, mais aussi pour l'accompagnement et le soutien psychologique des patients ; dans le cadre du RHU eCAN.
- La prévention des rechutes des cancers (myélome multiple et cancer du sein notamment) grâce aux approches théranostiques développées dans le cadre du SIRIC ILIAD.
- La prévention des addictions aux jeux via l'identification des profils de « gamers » à risque par des approches d'IA sur les données collectées via les plateformes en ligne.

3.4.2.2 Comprendre et restaurer le Mouvement

L'étude pluridisciplinaire du mouvement (biomécanique, neurophysiologie, physiologie musculaire, psychologie) permet de mieux comprendre comment l'homme produit un mouvement via le système musculaire, sa commande et son contrôle. Il permet également d'analyser ses adaptations à différentes contraintes (environnementales, physiques, psychologiques) afin d'envisager des protocoles de restauration et de réadaptation efficaces des fonctions motrices, nerveuses et végétatives. Il est en particulier nécessaire de mieux comprendre la variabilité des réponses des patients, afin d'être à terme capable de prédire les réponses aux interventions et ainsi individualiser les protocoles de réadaptation. L'étude et la compréhension des besoins des patients est donc au cœur de cette démarche. Ces travaux sont menés dans le cadre conceptuel de la classification internationale du fonctionnement et du handicap, appliqué aux maladies du système nerveux et de l'appareil locomoteur, aux troubles psychiques, ou au vieillissement. Il est de plus nécessaire de mieux comprendre les interactions entre la rééducation/réadaptation physique, cognitive, ou psycho-comportementale, et les interventions médicamenteuses thérapeutiques innovantes (lien avec la thématique 2 *Traiter et réparer*), afin de déterminer si elles peuvent en potentialiser les effets.

Dans ce contexte, la plateforme PEPSE (Performance, Santé, Ergonomie) permet d'apporter son expertise scientifique et technique à la conduite de projets mono- ou pluridisciplinaires touchant la motricité humaine dans les champs des sciences de la vie, sciences pour l'ingénieur et/ou sciences humaines.

En perspective, des approches exosquelette et robotique (interface neuronale, robotique...) sont en cours de développement, en lien notamment avec les équipes de l'axe Industrie du futur (cf section axes thématiques transverses). Celle-ci soulèvent des questions liées à l'homme augmenté (éthique, philosophie, législation, communication au grand public...) qui seront à étudier avec les équipes des SHS.

3.4.2.3 Réadapter : de la rééducation des déficiences à la réinsertion

L'enjeu majeur de ce sujet de recherche est de développer une approche globale au plus près des patients permettant d'aller du parcours de soins au parcours de vie. Un enjeu majeur est de renforcer le continuum de prise en charge de la phase aiguë (par exemple, la réanimation) à la phase tardive (handicap, médecine physique et réadaptation, étude du mouvement). L'implémentation de ce continuum est fondée sur l'excellence nantaise et inclut notamment des filières spécialisées historiques autour des neuro-traumatisés (cohorte CoSCINus en Médecine Physique et de Réadaptation et IBIS en soins intensifs). En effet, les lésions de système nerveux central affectent non seulement le mouvement et la fonction, mais aussi l'ensemble des organes et systèmes. Cela génère un tableau de déficiences multi-systèmes et représente un terrain propice d'application de la recherche translationnelle incluant les 3 thématiques de la Santé du futur ainsi que des collaborations avec l'Industrie du futur.

Dans le domaine du neuro-handicap, l'adaptation aux séquelles, qu'elles soient neuromotrices, cognitives, végétatives, fonctionnelles ou identitaires face à la maladie, nécessite des travaux de recherche sur chacun de ces domaines ainsi que sur le vécu des patients, leurs processus d'ajustement face au handicap (coping), les activités physiques adaptées, l'ergonomie ou encore le développement d'interactions homme-machine (IHM), et de stratégies de médecine 4R en lien avec la thématique *Procédés de fabrication* de l'axe Industrie du futur. Les liens avec les composantes des SHS (socio-économie de la santé, épistémologie, philosophie, éthique, design) sont également déterminants pour aborder ces réponses au handicap.

L'accompagnement des changements et leur évolution au cours du temps est un sujet central, pour notamment mieux intégrer les aidants, favoriser le bien-être, prendre en compte la multi-dimensionalité de la qualité de vie, favoriser l'adaptation à de nouveaux comportements pour faciliter la réadaptation. Cette approche multidimensionnelle de la qualité de vie et du handicap, pourra intégrer des explorations aussi variées que l'implémentation de nouvelles filières, les approches nutritionnelles (microbiote, probiotiques, post-biotique, ...), les programmes de rééducation fonctionnelle et de réadaptation avec une perspective d'ajustement individualisé et de prévention à long terme, ou les approches innovantes de remédiation affective et cognitive (réalité virtuelle et augmentée, réadaptation psychologique et psychiatrique). Les équipes cliniques de psychiatrie ont développé un axe de recherche sur le rétablissement ou comment accompagner les patients souffrant de maladies chroniques à retrouver une qualité de vie satisfaisante et une vie « pleine de sens », en les aidant à reconnaître leurs limites tout en renforçant leurs compétences. L'évaluation de ce rétablissement se fait par des études qualitatives, en collaboration avec les chercheurs de l'équipe SPHERE qui sont experts dans l'analyse et l'interprétation des données issues de questionnaires auto-rapportés comme les Patient-Reported Outcomes (PRO).

Le retour au travail et la reprise des activités antérieures, avec le caractère socialisant qu'ils impliquent, sont des éléments impactant à la fois la santé des personnes, leur qualité de vie, la sécurité financière personnelle et de leur environnement humain. Des travaux pluridisciplinaires sur la réinsertion professionnelle et sociale sont à mener et doivent associer clinicien en rééducation-réadaptation, psychologues et sociologues. Dans le cadre du SIRIC ILIAD la problématique du retour au travail après la survenue et la prise en charge d'un cancer est abordée. Le programme ReWork-QoL regroupe les équipes de cliniciens et chercheurs du CHU d'Angers, du CHU de Nantes, de l'ICO, de l'équipe Ester (UMR Inserm 1085 – IRSET), du registre des cancers de Loire Atlantique-Vendée et du laboratoire SPHERE (UMR Inserm 1246). Il s'appuie sur l'expertise multidisciplinaire des acteurs ligériens en épidémiologie, santé publique, psychologie, médecine du travail et ergonomie avec comme point commun la coordination et l'exploitation de données de santé issues de plusieurs cohortes (Constances et ELCCA) et du registre des cancers de Loire-Atlantique Vendée. L'objectif de ce programme

ReWork-QoL est d'apporter de nouvelles informations d'épidémiologie sur l'importance du cadre social et professionnel au cours de la prise en charge initiale du cancer et sur les déterminants de la qualité de vie et de la réintégration professionnelle (retour au travail, maintien en emploi) post-thérapie.

3.4.3 Résultats de recherche visés à 5-10 ans

3.4.3.1 Nouveaux outils et méthodes

En lien étroit avec la thématique 1 *Comprendre et prédire*, différents axes méthodologiques sont en cours de développement et devraient être opérationnels pour l'évaluation de patients d'ici 5 à 10 ans :

- Tester les conditions d'application des nouveaux parcours de soins en situation réelle dans les réseaux de recherche en soins primaires
- Validation d'outils de télé-suivi numérique dans des pathologies pilotes
- Intégrer les déterminants socio-économiques, y compris l'impact du genre et des inégalités sociales et de santé, dans l'analyse des trajectoires des patients et l'adhésion aux stratégies de prévention
- Intégrer les perspectives des usagers et professionnels de santé et les spécificités des territoires (organisations des soins) pour maximiser l'efficacité des stratégies de prévention
- Fusion de méthodes d'imagerie et d'analyse du mouvement pour le développement de nouveaux biomarqueurs
- Analyse du mouvement markerless qui peut être utilisée en dehors des plateformes d'analyse du mouvement
- Développement du décodage de l'activité des motoneurones par électromyographie haute densité pour l'évaluation des coordinations motrices saines et pathologiques
- Neuromodulation, stimulation cérébrale et médullaire transcutanée
- Développement d'interfaces neurales non invasives

3.4.3.2 Ruptures technologiques et d'usage

- Développement d'essais cliniques intégrant des interventions de réadaptation et de réhabilitation innovantes implémentées sur Nantes
- Développement de modèles de l'engagement des patients dans la réhabilitation (facteurs prédictifs de l'engagement et de la réponse thérapeutique)
- Recherche en éthique : conséquences des possibilités prédictives sur les décisions prises en soins, prévention, et recherche en santé
- Développement des sciences de l'implémentation. Développement de nouveaux parcours de soins, centrés sur les différents acteurs (patients, proches-aidants notamment)
- Rééducation robotisée du mouvement à grande échelle sur cohortes de patients avec handicap neuromoteur (Plateau technique MPR CHU et nouveau plateau technique CHU île de Nantes)
- Intra-hospitalier : développement des mesures instrumentales du mouvement à faisabilité temps réel en situation clinique hospitalière pour la compréhension des phénomènes neurophysiologiques et biomécaniques associés au mouvement pathologique
- Développement à grande échelle de mesures actimétriques : mouvement en situation réelle « hors labo » par données issues des centrales inertielle, analyse du mouvement sans marqueur...
- Intégrer les agents conversationnels dans les stratégies de prévention
- Développement d'essais interventionnels visant à réduire le risque de maladies chroniques en réalisant le continuum de prise en charge entre la phase précoce et chronique.

3.4.4 Moyens nécessaires

3.4.4.1 Moyens techniques

- Construction d'un nouveau bâtiment (financement CPER) qui accueillera le laboratoire MIP et son plateau technique d'ici 5 ans pour l'étude du mouvement.
- Projet de Station-S pour l'accueil, dispositifs d'accompagnement à l'innovation intégrés à l'offre PUI (e.g. : Fabrique de l'innovation) et l'immersion des start-up et entreprises de la HealthTech au sein du futur QHU au plus près du soin.

3.4.4.2 Partenariats et collaborations

Le développement de nouvelles collaborations est nécessaire avec les laboratoires impliqués sur le thème *Traiter et réparer* pour l'étude des interactions entre thérapies géniques/cellulaires et activité physique et/ou rééducation (laboratoires RMeS, TaRGeT et PhAn, TENS). C'est également le cas dans les domaines de l'Intelligence Artificielle / gestion des données (clinique des données, LS2N et LMJL), de l'accompagnement psychologique et de l'implication des patients dans les protocoles de rééducation/réadaptation (LPPL, Centre Nantais en Sociologie CENS), du droit (DCS) et de l'éthique. On peut aussi citer des collaborations industrielles :

- **Entreprises du numériques en santé**, comme par exemple Dassault Systèmes (projet iDEMO MEDITWIN avec l'institut du thorax) pour les approches de prévention cardiovasculaire via les jumeaux numériques en santé
- **Laboratoires pharmaceutiques** pour l'élaboration de nouveaux parcours de soins comme par exemple Novartis : partenaire d'un nouveau parcours de soins pour améliorer la prise en charge des patients après un événement cardio-neurovasculaire
- **Industriels de l'imagerie** (Siemens) pour les approches théranostiques
- **La Française des jeux** pour identifier les individus à risque d'addictions aux jeux

Par ailleurs, il sera clé de renforcer le partenariat avec les entreprises de l'agro-alimentaire (alimentation infantile) pour définir des stratégies de prévention primaire dans le cadre de la DOHAD (Developmental origin of health and disease) et de l'approche One-Health.

Enfin, il sera important de développer un partenariat avec les Mutuelles Santé dans le cadre du développement d'une médecine 5P et d'un redéploiement personnalisé des ressources en fonction de la trajectoire des patients.

3.4.4.3 Moyens humains, organisation, management

- Favoriser le recrutement d'un profil senior expérimenté dans le domaine de l'épidémiologie et des sciences de l'implémentation
- Soutenir le développement d'une équipe de recherche en soins primaires en lien avec le département de médecine générale
- Développer la formation des infirmières en pratique avancée (IPAs) dans le domaine de la prévention
- Promouvoir des programmes de formations centrés sur la médecine 5P en lien avec l'EHSP (professionnels de santé, directeurs d'établissements de santé)
- Mettre en place des formations spécifiques dans le domaine de la prévention des maladies chroniques

3.5 Conclusion : vers une nouvelle génération d'Instituts de Recherche Translationnelle pour la Santé du futur

L'approche scientifique développée au sein de la feuille de route de l'axe Santé du futur est à la fois intégrée, allant du patient aux laboratoires, et transdisciplinaire. Nous pensons que les soutiens spécifiques et thématiques aux projets de recherche des équipes relèvent plutôt des financements dédiés nationaux (ANR ou DGOS notamment) ou européens et que la mission de NExT est surtout de favoriser les effets leviers via des actions et des financements structurants impliquant plusieurs équipes du site (membres et partenaires).

Afin de répondre aux enjeux de cette feuille de route et dans une volonté de structuration du site et de lisibilité internationale de ses thématiques fortes, nous proposons de développer une nouvelle génération d'Instituts de Recherche Translationnelle, sur la base des succès et évolutions du site ces 15 dernières années. Ces instituts pourraient être élargis au-delà de la santé à d'autres équipes de recherche du site en Industrie du futur et en SHS. Cela devra se construire en concertation avec les différents acteurs de terrain impliqués dans les thématiques concernées (chercheurs, cliniciens) et les tutelles des entités concernées (UMR, CIC, services cliniques, etc), en s'appuyant également sur une évaluation extérieure, par un SAB international, de la pertinence et de la faisabilité du projet. Il est important pour la faisabilité et l'efficacité du projet que ces instituts bénéficient d'une gouvernance opérationnelle et réactive entre les tutelles des entités concernées (UMR, services cliniques...), sachant qu'ils s'inscrivent de façon naturelle dans le périmètre de NExT. L'enjeu est de gagner en visibilité sur la scène nationale et internationale, de concentrer les ressources humaines et les expertises et de promouvoir l'attractivité (recrutement de chercheurs internationaux).

Cette nouvelle génération d'instituts, caractérisés en particulier par une masse critique suffisante de cliniciens et de chercheurs, l'existence d'un réel continuum de la recherche fondamentale à la recherche clinique, et un bilan conséquent en termes de publications et de grands projets – tous adossés à un cursus Master-Doctorat –, pourrait comprendre :

- L'institut du thorax autour des pathologies cardio-neurovasculaires et métaboliques
- Un institut d'Onco-Hématologie-Médecine Nucléaire
- Un institut d'Immunologie-Infectiologie

D'autres thématiques pourraient être qualifiées de "prometteuses" et accompagnées dans leur développement, telles que :

- Une thématique M4R
- Une thématique autour du Mouvement humain et de l'appareil locomoteur
- Une thématique aliment, alimentation, santé

Ces instituts pourront s'appuyer sur les structures de type LabEx afin de devenir des centres de référence européens dans des domaines clefs tels que les immunothérapies, l'imagerie multimodalité et les radiotraceurs, la bio-production pour thérapies innovantes, la médecine génomique et le numérique en santé appliqués aux maladies chroniques, etc...

Le développement de la recherche en santé passera par un soutien aux infrastructures de recherche (et pas uniquement de service), à la fois en termes d'équipements (co-financements) et de RH (mutualisation de personnels ressources clefs), avec pour objectifs l'implémentation, le partage, l'optimisation des outils et le développement de méthodes de rupture.

Afin de renforcer notre partenariat local avec les équipes de recherche de l'axe Industrie du futur nous proposons de soutenir la création et l'animation de clusters thématiques, de développer les thèses en cotutelle, les doubles formations et une immersion des chercheurs de l'axe Industrie du futur au sein des équipes de recherche et du CIC de l'axe Santé du futur.

Les autres leviers identifiés permettant de soutenir le déploiement de cette feuille de route sont les suivants :

- Le soutien à l'émergence, via des appels d'offres dédiés, à la création de **nouvelles équipes et/ou thématiques** permettant de maintenir une dynamique de site
- Le renforcement de la **formation à la recherche et par la recherche** à travers les EUR et les cursus Master-Doctorat autour des thématiques scientifiques prioritaires du site
- **L'internationalisation** via des **partenariats stratégiques** avec d'autres universités avec notamment des thèses internationales de 4 ans en cotutelle (2 ans dans chaque pays) ou le développement de l'internationalisation d'hospitalo-universitaires
- Le développement de **partenariats stratégiques académiques-industriels** à travers des chaires ou autres objets et le soutien aux mobilités et aux collaborations académiques internationales
- L'augmentation du temps recherche pour les cliniciens hospitalo-universitaire et l'incitation à la recherche translationnelle pour les chercheurs via le financement de **contrats d'interface reconnus par tous les partenaires, et de temps protégés recherche**
- La simplification à l'échelle du site, et en particulier entre les tutelles des UMR et le CHU, sur des sujets d'alignement de processus, de transferts d'EBH et de données, ou de partage de propriété intellectuelle

La réussite de la mise en place et du suivi de cette feuille de route nécessitera une gouvernance impliquée de NEXt et des fondateurs avec idéalement un dialogue de gestion entre les différents acteurs du site permettant de définir un contrat d'objectifs et de moyens, à réévaluer chaque année.

4 Thématiques transverses

4.1 Contexte et enjeux

4.1.1 Contexte

La recherche en santé et la recherche pour l'industrie sont les deux piliers de Nantes Université, et de l'I-SITE NExT. Les deux communautés scientifiques ont su cultiver leur excellence et la font progressivement reconnaître aux niveaux national et international. Les sections 2 et 3 du présent document développent ces feuilles de route respectives. Elles sont ambitieuses et leur mise en œuvre impactera très positivement le site académique nantais.

Pour autant, des enjeux sociétaux majeurs mobilisent le questionnement scientifique à l'interface entre ces deux piliers. Ces thématiques transverses peuvent résulter de problématiques de l'une des communautés, pour lesquelles l'autre communauté dispose d'ores et déjà d'un corpus de connaissances, d'outils méthodologiques ou de moyens techniques qu'il serait inadéquat de redévelopper, mais dont l'adaptation aux problématiques spécifiques ferait sens. Il peut également s'agir de problématiques communes et simultanées. On est ici dans une situation de « symétrie », les mêmes problématiques ou verrous scientifiques se posent simultanément aux deux communautés, qui décident d'unir leurs forces et d'œuvrer de concert pour contribuer à les traiter. Ces problématiques sont l'opportunité d'initier un dialogue interdisciplinaire et décroissant, et d'envisager des modalités innovantes pour conduire la recherche et prodiguer l'enseignement supérieur. L'association de plusieurs disciplines relevant des SHS est également à développer, celles qui nous ont semblé être les plus pertinentes sont mentionnées ci-dessous en fonction des sujets.

Le « fil rouge » de cette feuille de route des thématiques transversales santé-industrie réside dans une approche intégrée de l'**ingénierie bio-médicale** au sens large

4.1.2 Enjeux

- Viser la frugalité dans toutes les activités ; cette frugalité peut prendre en particulier les formes suivantes :
 - Dans le domaine industriel, la sobriété énergétique et dans l'usage des ressources naturelles ou recyclées
 - S'agissant de la santé, l'évolution vers la dé-prescription, la médecine préventive de précision qui vise à optimiser l'offre de soins en ciblant le bon patient, la personnalisation de la médecine, ou encore l'optimisation du système de soin ou des process (ex : imagerie faible dose ...). Certaines de ces évolutions pourraient utilement mobiliser des chercheurs dans le domaine du management par les changements qu'elles induisent tant pour les personnels de santé que sur les parcours de soin.
- Améliorer l'empreinte environnementale et sociétale
 - Utilisation de biomatériaux et remplacement des produits pétrochimiques
 - Intensification des procédés de (bio)production de médicaments (réduction des intrants)
 - Recyclage
 - Réduction de l'impact de la maladie (retour au travail), place du patient dans la société
 - Devenir et impact sur les écosystèmes (biodégradation, toxicité, toxicité spécifique, effets perturbateurs endocriniens)

- Personnaliser et spécialiser
 - ▣ Rechercher et produire la molécule
 - ▣ Avoir une vision multicritères (approche théranostique ...)
 - ▣ Optimiser les systèmes complexes (biologie des systèmes, approches multiparamétriques incluant biologie, démographie, imagerie...et multi-tâches)
 - ▣ Développer une médecine personnalisée en ayant recours à la thérapie cellulaire, la thérapie génique et le drug-design sur de nouvelles cibles biologiques
- Développer des solutions technologiques innovantes à l'interface chimie-biologie et physique-biologie, par exemple :
 - ▣ Imagerie multimodale, haute sensibilité (TEP grand champ), approche dual traceur et dynamique
 - ▣ Traceurs pour le suivi des (bio)matériaux, cellules, thérapies injectés (traceurs radioactifs, radiothérapeutiques, agents de contraste IRM) ...
 - ▣ Nouvelles technologies de (bio)production
 - ▣ Solutions théranostiques à base de nano-vecteurs permettant une action restreinte à la zone à traiter et imager
 - ▣ Nouveaux outils en chémobiologie et bioconjugaison.

4.2 Ambitions du site nantais

Fort de ses atouts (cf. diagnostic), la communauté scientifique du site nantais a formulé des ambitions claires et réalistes ;

- Devenir un leader dans le domaine de l'ingénierie biomédicale (Biomedical engineering – BME)
 - ▣ Etablir un département en BME, intégrant notamment les écoles d'ingénieur, l'Université et le CHU
 - ▣ Positionner le site au niveau national pour les formations en ingénierie biomédicale
- Concrétiser la transversalité
 - ▣ Développer la mise en commun d'expertises de haut niveau
 - ▣ Développer les collaborations et les approches communes inter/multidisciplinaire
 - ▣ Développer la culture de l'interdisciplinarité et intégrer l'interdisciplinaire dans les formations
 - ▣ Multiplier le nombre de co-publications
 - ▣ Développer des cadres communs et pérennes d'interaction (clusters, Labex, masters...)
- Consolider la reconnaissance de l'excellence dans des thématiques reconnues au travers de PEPR, SIRIC, RHU, Labex, Projets européens ...
 - ▣ Numérique et santé
 - ▣ Biothérapies et bioproduction,
 - ▣ Alimentation Santé
- Pérenniser et conforter l'attractivité de la place de Nantes
 - ▣ Elargir l'utilisation des infrastructures d'excellence / plateformes en santé et industrie, renforcer leur interconnexion et les insérer dans les feuilles de route nationales et européennes
 - ▣ Transposer à l'hôpital le concept de « l'usine laboratoire », totem de la recherche sur la *Fabrication innovante et décarbonée* (axe Industrie) : recherche en vie réelle au laboratoire, intégrer les ingénieurs dans l'hôpital. Symétriquement, des personnels de soin ont toute leur place dans l'usine laboratoire (chaires en ingénierie de santé)

4.3 Périmètre des thématiques transverses Santé – Industrie

Les thématiques transverses correspondent à des croisements entre les deux axes d'excellence de l'I-SITE Santé et Industrie, pouvant donner lieu à des approches interdisciplinaires mettant en synergie les forces du site.

Suivant ces dynamiques complémentaires, les thématiques transverses suivantes ont été identifiées comme des sujets nécessitant une collaboration interdisciplinaire où les forces des communautés Industrie et Santé du site nantais pourront contribuer efficacement :

- Données, intelligence artificielle et outils numériques
- Production et processus de production
- Ingénierie mécanique
- Modèles et thérapies innovants
- Collecte de données non-numériques, cartographies, articulation avec les SHS

4.3.1 Données, intelligence artificielle et outils numériques

Ces outils sont aujourd'hui mobilisés dans un grand nombre de cas d'usage et en appui à de nombreuses avancées scientifiques.

Bio-informatique

- Conception d'approches neuro-symboliques (combinant apprentissage logique et statistique) pour construire des modèles dynamiques personnalisés de pathologies
- Concept de « jumeaux numériques » (modèles se paramétrant en temps réel pour une meilleure capacité de raisonnement), de modélisation multi-échelle et multimode
- Conception d'outils d'analyse des propriétés dynamiques (attracteurs complexes, propriétés dynamiques exprimant des comportements observés ou désirés, etc.) sur des modèles logiques / hybrides de pathologies / patients

Intelligence artificielle (IA)

- IA pour l'analyse multi-échelle en anatomopathologie
- Image, signal, texte, génomique
 - Deep image / texte,
 - Traitement automatique de l'écriture,
 - Réseaux Bayésiens,
 - Graphes de connaissances,
 - Méta-heuristiques ..
 - ...
- Modélisation longitudinale des trajectoires (applicables au parcours patient comme au littoral)

Approches multi-échelles, jumeau numérique

Pour la recherche en industrie, il s'agit d'intégrer les modèles multiphysiques, de la molécule au système complet. Parallèlement, les approches multi-échelles en santé couvrent du niveau subcellulaire au corps entier. Les données patients émanent de sources multiples : clinique, imagerie, multi-omique...

Le jumeau numérique du patient convoque certaines problématiques communes avec celles du jumeau numérique d'un système ou équipement industriel. On peut donner l'exemple d'un organe complet comme le cœur et le système vasculaire, ou des pompes turbines industrielles et un réseau hydraulique.

Le jumeau numérique de machines complexes comme les accélérateurs est un outil intéressant pour la formation des personnels aux risques associés, pour la préparation des maintenances dans le cadre du principe ALARA (aussi faible que raisonnablement possible) et pour l'anticipation des aspects de démantèlement.

Numérique

- Problématiques des données distribuées (données patients vs données industrielles), analyse des données sans les voir.
- Anonymisation, pseudo-anonymisation, données synthétiques.

Ces questions de manipulation et d'utilisation de données, notamment de santé, peuvent également mobiliser les SHS à travers les questions d'éthique (philosophie), d'acceptabilité (sociologie) et de droit.

Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire permet de simuler le comportement d'un système moléculaire au cours du temps. Elle présente donc de nombreuses applications dans les deux communautés. On note par exemple l'utilisation de la modélisation moléculaire pour le drug discovery in silico et le drug design. Par ailleurs, cette approche peut être utilisée pour le stockage du CO₂, ou les interactions moléculaires lors de la mise en œuvre de procédés de purification de biomolécules.

La chimie quantique permet d'envisager, par ses prédictions à l'échelle moléculaire de stabilités et mécanismes de reconnaissance, la conception rationnelle d'agents chélatants de radionucléides d'intérêt en médecine nucléaire comme pour le cycle du combustible nucléaire. Les données produites permettent d'alimenter des modèles d'IA.

Imagerie et capteurs

Les outils numériques et l'intelligence artificielle se nourrissent de données qui proviennent en particulier des capteurs et systèmes d'imagerie. Les avancées dans ce domaine se développent tant au sein de la communauté industrie que la communauté santé, dans chacun des domaines respectifs, souvent en partenariat avec les fabricants de systèmes d'imagerie. On note en particulier des axes forts sur les typologies d'imagerie :

- Ultrasonore (contrôle non-destructif en industrie, examens non invasifs en santé)
- Microscopie niveau subcellulaire
- Imagerie multimodale et dynamique TEP-TDM, TEP-IRM, TEP grand champ haute sensibilité, imagerie basse statistique, rayon X, tomographie
- Imagerie à froid : développement de méthodes cryo-microscopiques
- Analyse du signal type EEG (neuro réhabilitation), ECG (cardio) et EMG (réadaptation musculaire)
- Caméras 3D, sphérique, plénoptique, événementielles, hyper-spectrales, 4D-Flux, ...

4.3.2 Production et processus de production

Au sein de cette thématique, les sujets de recherche transverses, qui s'appuient souvent sur les outils du génie industriel, se déclinent en :

Production & Bio-production :

- Développement d'outils de production : chaînes intégrées de bioproduction allant de la culture (cultures cellulaires, microalgues) à l'extraction et la purification de l'actif thérapeutique visé, procédés de transfection cellulaire en flux, bioréacteurs (fermenteurs, photo-bioréacteurs). Les avancées dans les domaines de la robotisation et de la fabrication additive appliquées à l'industrie ont un potentiel « transverse » important à cet égard
- Approches multi-omiques et modélisation des réseaux métaboliques : acquisition de données omiques, modélisation du métabolisme biologique, pilotage avancé de bioréacteurs pour la production optimisée des métabolites cibles
- Optimisation des outils industriels : procédés optimisés de (bio)synthèse, fabrication d'agents radiopharmaceutiques, réduction globale d'empreinte environnementale avec maintien des fonctionnalités des produits
- Production sous contraintes dans un contexte de frugalité, lié à la fois à des contraintes réglementaires et de coût (cas des radiopharmaceutiques notamment). Comme pour tout procédé industriel, la production de médicaments se doit de réduire son empreinte environnementale (réduction des intrants et de la quantité de solvants, miniaturisation des technologies de production, amélioration des rendements de (bio)synthèse)

Chimie en flux

Systèmes continus de production et intensification : économie de solvants, amélioration des rendements de synthèse, innovation des molécules (précurseur), alimenter la santé avec de nouvelles molécules, création de banques de molécules.

Modélisation des processus

Au même titre qu'un processus industriel, le parcours de soin du patient au sein d'un hôpital, et plus généralement le fonctionnement d'un hôpital, doivent être analysés et modélisés pour, *in fine*, développer des outils permettant de les améliorer. Les outils, en particulier numériques, permettent de modéliser et *in fine* améliorer la « chaîne de production de soins ».

Les sciences de gestion (management...) pourraient utilement être mobilisées pour concrétiser cette ambition.

Economie circulaire

Des problématiques émergentes mobilisent l'hôpital : réutiliser les traceurs (l'urine des patients devient une source pour une réutilisation des produits pour la recherche). Généralisation sur l'ensemble des produits utilisés en routine clinique dont les reliquats peuvent être utilisés dans les laboratoires de recherche.

4.3.3 Ingénierie mécanique

L'important corpus de connaissances, d'outils et technologies développé depuis des décennies par les chercheurs en industrie vont permettre des percées majeures dans la recherche en santé, la recherche en santé venant quant à elle enrichir les approches industrielles.

Robotique & cobotique⁷ :

- Réduction de la pénibilité, ergonomie, aide aux opérateurs industriels et aux soignants, prévention et curation des troubles musculosquelettiques
- Mouvement primaire, exosquelettes aides à la réadaptation ; humanoïdes (LS2N)
- Interface neuronale, pour la communication entre le patient et le robot
- Robotique et chirurgie assistée par ordinateur
- Nouveaux capteurs / détecteurs pour accompagner les évolutions médicales (Flash thérapie, ...)
- Implémentation de solutions robotiques et productique au cours des bioprocédés (production de biothérapies : contrôle qualité en ligne)

Sur cette dimension, la démographie peut apporter des éléments prédictifs sur l'évolution de la population active. La psychologie, la sociologie, voire l'anthropologie pourraient être mobilisées sur les questions d'acceptabilité et d'évolution des métiers. Les évolutions que ces innovations technologiques entraîneront sur l'organisation du travail pourraient être étudiées du point de vue du management.

Biomécanique :

- Modélisation mathématique et numérique des tissus mous et durs pour prédire leur réponse mécanique (anisotropie, viscoélasticité), les cinétiques de croissance et leurs interactions (en particulier en pédiatrie, mais aussi en médecine régénérative). Modélisation multi-physique, modélisation de systèmes biologiques
- Crash : installations pour essais, outils numériques prédictifs...
- Analyse et modélisation du mouvement humain, développement de capteurs, vieillissement des matériaux (dégénérescence des bioprothèses)
- Modélisation de la résistance des matériaux (non destructif)

Dynamique des fluides, rhéologie et interactions fluides-parois. Il s'agit là d'être en mesure de comprendre et de modéliser les écoulements de fluides, sang notamment, à l'intérieur du corps humain, et leur interaction avec les parois/tissus ainsi que de développer ou intensifier de nouveaux procédés de (bio)production de composés pharmaceutiques :

- Cas d'usage : cardiologie (stents, valves prothétiques), anévrismes aortiques et intracrâniens (modéliser les flux, analyse des contraintes...)
- Mise en place de nouveaux process industriels utilisant la microfluidique (amélioration de la réactivité et des rendements) pour la production frugale de radiopharmaceutiques ou de médicaments
- Interactions fluides-parois (vaisseaux sanguins, valves cardiaques...), comportement des biomatériaux (hydrogels, composantes viscoélastiques) et des prothèses (valves).

⁷ Cobotique : collaboration homme-robot.

4.3.4 Modèles et thérapies innovants

Modèles in vitro

- **Bio-impression** : L'industrie met déjà en œuvre opérationnellement des solutions de fabrication additive, dont l'adaptation à la bio-impression en usage santé serait d'un grand intérêt.
- **Organoïdes** : le développement de modèles organoïdes est un axe important pour la recherche en santé. Les compétences des acteurs de l'industrie en matière de développement à façon de puces microfluidiques ou d'intégration de (bio)capteurs seraient bénéfiques.
- **Microfluidique** : c'est un domaine aux multiples usages en santé. Outre que c'est un point clé du développement de modèles organoïdes, la microfluidique intervient dans (i) la simulation de la vascularisation, des pressions, des débits, etc. (ii) l'optimisation et l'individualisation des radiomarquages, la micro-irradiation de cellules, (iii) la conception de systèmes de (bio)production intensifiés (ex : conception de systèmes de transfection cellulaire en flux).

Thérapies innovantes

Les compétences en physique et chimie sont clés pour le développement de vecteurs pour les thérapies innovantes (nanocapteurs, nanoparticules, matériaux implantables, biothérapies...), de radionucléides, ainsi que pour la fabrication de nouveaux produits thérapeutiques dans le concept théranostique (radiopharmaceutiques, agents théranostiques, photopharmacologie, optogénétique...) ou issus du vivant (bioproduction, AAV...).

Simulation, modèles prédictifs et pronostiques : les mathématiques appliquées et la physique sont incontournables dans le développement de toutes les approches permettant d'obtenir un signal interprétable, d'améliorer ce dernier ou de prendre en compte un ensemble de signaux dans le but de construire un modèle prédictif ou pronostique. La modélisation du patient alimente ensuite les approches de thérapie génique.

Bioressources marines : application des bioressources marines pour la nutrition et/ou la santé

- Molécules et matériaux d'intérêt thérapeutique : criblage d'activités biologiques d'extraits de bioressources marines
- Développement de nouvelles plateformes biotechnologiques de bioproduction ou de vectorisation (ex : microalgues, y compris OGM)
- Développement et allégation de compléments nutritifs issus de bioressources marines en alimentation-santé et dans le « supportive-care »
- Nouveaux modèles génétiques à usage santé
- Caractérisation de communautés microbiennes

Des questions de droit et d'acceptabilité (sociologie) pourraient se poser sur ces sujets (notamment les biotechnologies) et être abordées par les équipes SHS concernées. Les questions relatives aux allégations de compléments nutritifs pourraient mobiliser les sciences de gestion (marketing).

4.3.5 Collecte de données non-numériques, cartographies, articulation avec les SHS

Le sujet de recherche « interactions avec le système territorial » (cf. feuille de route *Ingénierie océanique*) mobilise les sciences humaines et sociales, en particulier les méthodologies d'enquête et de collecte de données non-numériques et la géographie. La communauté de recherche hospitalo-universitaire anticipe que certaines de ces approches méthodologiques pourraient être transposées à ses problématiques spécifiques (ressentis des patients...), elles pourraient mobiliser des compétences en sociologie et en psychologie.

Recherche autour des thèmes frugalité, empreinte environnementale, personnalisation ... afin d'accompagner les chercheurs en santé et industrie dans leurs réflexions sur le traitement et devenir des effluents hospitaliers et leurs impacts environnementaux.

L'étude et la modélisation de l'humain en interaction avec des systèmes techniques avancés relève de l'ergonomie cognitive et de l'interaction homme-machine. Que l'interaction relève de la visualisation de données, du suivi de process, de la co-action, de l'aide à la prise de décision ou de l'estimation de l'état de l'opérateur, les problématiques de recherche sont bien souvent transversales aux domaines de la santé (aide au diagnostic ou au pronostic, assistance à la réalisation de gestes techniques, etc.) et de l'industrie (réalité mixte, supervision de système, cobotique, etc.). Les équipes en psychologie pourraient également être mobilisées.

4.4 Résultats de recherche visés à 5-10 ans

- Connaissances amont
- Nouveaux outils et méthodes
- Ruptures technologiques et d'usage

4.4.1 Connaissances amont

- Bio-informatique
 - Formalisation et validation (théorique) de la correction des algorithmes neuro symboliques visés et implémentation de ceux-ci dans des logiciels.
 - Premières validations de ces algorithmes sur des pathologies cibles préalablement identifiées, en collaboration directe avec des experts (médecins, biologistes, etc.).
 - Construction de modèles représentant le phénotype à partir du génotype (i.e. vers une médecine personnalisée).
 - Outils de synthèse de toutes les données sous une nouvelle abstraction formelle (i.e. analyse topologique) pour comparer les cohortes de patients. Intégration des données imageries et génétiques ou métagénomique.
- Données, intelligence artificielle et outils numériques
 - Analyse de l'activité, modélisation de l'usager et de la coopération humain-machine
 - Apprentissage profond appliqué à l'analyse d'image, de texte, de scènes... De nouveaux concepts et outils rigoureusement/mathématiquement définis pour la modélisation paramétrée multi-échelle, s'ils sont bien élaborés (génériques, multi-domaines, extensibles, facilement composables), permettraient de construire aisément des modèles évolutifs à partir de corpus de données et de propriétés spécifiques à des domaines (santé ou industrie).
 - Des principes, des algorithmes et systèmes de raisonnement nouveaux sont attendus sur de tels modèles afin de prendre en compte non seulement la variété des échelles, des données, et des corrélations entre paramètres des modèles, mais également l'évolution quasi-naturelle des modèles ou des systèmes (vivants ou industriels).
 - On peut imaginer par exemple, l'évolution ou le vieillissement artificiel d'un organisme, d'un écosystème, d'un système industriel afin d'en étudier les éventuelles anomalies et les dispositions adéquates de prévention, de diagnostic, de maintenance.
 - Outils numériques de prédiction et/ou de diagnostic avec explicabilité, de visualisation multi-échelle, de possibilité de reconfiguration continue, et d'autoadaptation. Dans les prochaines années, les connaissances permettront de construire des modèles qui "vivent" eux-mêmes, ou tout au moins sont dotés de moyens permettant de les faire vivre, contrairement aux modèles actuels dont l'évolution reste une gageure. Pour cela le croisement d'outils de modélisation, de simulation, d'IA est nécessaire.
 - Imagerie
 - Production de radionucléides, chimie et radiochimie, radiopharmacie et médecine nucléaire
 - Reconstruction et traitement du signal
- Ingénierie mécanique
 - Modélisation des matériaux biologiques (anisotropie, poromécanique, matériaux mous)
- Modèles et thérapies innovants
 - Développement d'avatars *in vitro* (organoïdes...)

4.4.2 Nouveaux outils et méthodes

➤ Données, intelligence artificielle et outils numériques

- Nouveaux algorithmes multi-échelles (anévrisme, cancer, myélome...)
- Systématisation du processus de jumelage des modèles et des systèmes, à l'aide de canaux croisés d'interactions, d'échanges de signaux, de données...La construction de jumeaux numériques devrait changer d'échelle dans les prochaines années, passant de la construction empirique, à un processus génératif basé sur les données, la morphologie et les propriétés intrinsèques des systèmes, et les inévitables interactions avec leur environnement, sources d'incertitude et de difficulté d'analyse. Exemple : ingénierie pour la Simulation d'un Patient numérique sous Anesthésie Générale
- Multimodalité avancée (texte, contexte, image, autres, ...) dans des modèles frugaux, apprentissage avec peu de données grâce aux données artificielles/sélectionnées ou à des modèles guidés par des connaissances (Physique Informed Neural Network - PINN, Réseaux Bayésiens, graphes de connaissances, ...)
- Utilisation des données artificielles réalistes (avatar) en images, en textes, et en données
- Développement de processus de génération systématique de modèles numériques ou de jumeaux numériques et de simulation de ces modèles. Le foisonnement de données collectées ou générées dans les systèmes impactera de façon continue les modèles et leurs comportements. L'effort de maintenance et d'évolution de modèles très grands, complexes et interconnectés, deviendrait en effet surhumain, nécessitant ainsi de trouver des méthodes pour garantir l'autoadaptation contextuelle des modèles et l'assistance à leur déconstruction/reconstruction
- « Kits » interchangeables de construction et d'analyse méthodologique de modèles pour aider à surmonter la pénibilité. Un composant de modèle ou un composant d'analyse (algorithme, systèmes de raisonnement) devrait aisément être composé/interchangé à différents niveaux ou moments dans un système, avec la garantie de cohérence et de fonctionnement préétablie. On peut imaginer ici une greffe (biologique, environnementale, industrielle) comme le remplacement "à chaud" aussi bien dans le système que dans le jumeau numérique d'un composant : transplantation d'organismes, d'organes, d'espèces animales ou végétales, de composants physiques, etc
- Nouveaux outils de modélisation moléculaire (caractérisation des liaisons des radionucléides)
- Développement de méthodes expérimentales et informatiques pour l'identification de nouvelles molécules à visée thérapeutique grâce à l'apport de nouvelles technologies (IA et apprentissage profond)
- Imagerie et capteurs
 - Nouveaux automates, cyclotrons en particulier pour la production d'astate, système d'imagerie moléculaire grand champ et haute sensibilité
 - Se rapprocher d'une vision tumeur/tissus à la cellule près (caméras, IA, traitement données)

➤ Ingénierie mécanique

- Calcul (mécanique) sur image, simulations temps réel

➤ Modèles et thérapies innovants

- Analyse multi-échelle fine

4.4.3 Ruptures technologiques et d'usage

➤ Données, intelligence artificielle et outils numériques

Nous imaginons ici des méthodes de "recyclage" des modèles et de leur processus d'élaboration ; en effet, pour que les méthodes de modélisation aussi bien pour le vivant que pour l'industrie soient les plus opérationnelles possibles, elles devraient idéalement s'auto-adapter à leurs objets d'étude, qui eux sont intrinsèquement dynamiques. Nous espérons d'ici quelques années pouvoir équiper les méthodes de modélisation de moyens de les "recycler" en réaction aux vies des objets qu'ils ont contribué à construire.

Il est important de noter cette rétroaction inhabituelle, qui constitue une vraie rupture par rapport au schéma habituel où, au mieux, un référencement existe entre les modèles et les environnements de leur production.

- Prise en compte de l'humain (patient en santé ou acteur en industrie) dans les algorithmes d'IA (à l'apprentissage ou à l'usage) ; usage de la Réalité Virtuelle/ Augmentée. Cette étude des comportements humains pourrait mobiliser des disciplines comme la psychologie et l'anthropologie
- Conception d'approches logiques permettant d'aboutir à des modèles dynamiques de pathologies qui soient personnalisés et adaptatifs (prenant en compte l'évolution dans le temps pour prédire ou s'adapter aux évolutions constatées). Contribution en cela au domaine de la programmation logique inductive et à ses frontières, tant théoriques qu'applicatives
- Conception d'approches algorithmiques pour (i) analyser des propriétés dynamiques (attracteurs complexes, propriétés dynamiques exprimant des comportements observés ou désirés, etc.) sur des modèles logiques/hybrides (dans le sens où ils mêlent/connectent évolution discrète et continue) de pathologies/patients et (ii) à terme, contrôler le comportement dynamique observé de manière à pousser le système réel vers un comportement souhaitable ou, au contraire, de sorte à éviter tout comportement non souhaitable (typiquement : la démultiplication de cellules tumorales)
- Nouveaux algorithmes de prédiction du patient intégrant les différentes données
- Création de modèles in silico patient spécifique dans un délai court
- Nouvelles méthodes de modélisation moléculaire pour optimiser l'identification rationnelle de molécules (IA et apprentissage profond)
- Imagerie et capteurs
 - Nouveaux radiopharmaceutiques et radiothérapeutiques (notamment alpha)
 - Nouvelles approches d'imagerie (dual traceur, basse statistique, dynamique)
 - Détecteurs basse statistique en médecine nucléaire
 - Nouveaux outils d'extraction automatique de biomarqueurs, nouveaux capteurs intelligents (déportés, connectés et autonomes)

➤ Production et processus de production

- Production de cellules à usage thérapeutique : montée en échelle
- Cellules à récepteurs chimériques ou nouvelles approches d'immunothérapies produites localement (développement d'une chaîne de production)
- Systèmes de production à grande échelle (système de turbulence)
- Réacteurs grande capacités pour la production virale

➤ Ingénierie mécanique

- Modèles biomécaniques sur image (patient-spécifique)

➤ Modèles et thérapies innovants

- Avatars innervés (organ on a chip)

- Moelle osseuse in vitro
- Solutions pour réparer l'appareil neuro-musculosquelettique
- Nouveaux tests prédictifs *in vitro* et *in vivo* pour décider du parcours de soin
- Vectorisation de gènes vers le système nerveux central (maladies neurodégénératives)
- Développement de nouveaux inhibiteurs d'interaction Protéine-Protéine par une approche intégrée associant l'apprentissage profond, la dynamique moléculaire et le drug design sur des nouvelles cibles biologiques d'intérêt
- Collecte de données non-numériques, cartographies, articulation avec les SHS
 - Nouveaux algorithmes pour l'estimation de l'état de l'utilisateur et l'amélioration du dialogue humain-machine

4.5 Moyens nécessaires

4.5.1 Moyens techniques

Les moyens techniques dont disposent les communautés santé et industrie seront mobilisés pour ces recherches.

4.5.2 Partenariats et collaboration

Nous distinguons deux grandes familles de collaborations et partenariats, entre parties prenantes du site nantais et avec des acteurs extérieurs au site. Si certaines modalités de collaboration sont éprouvées, d'autres en revanche proposent des approches innovantes adaptées aux enjeux identifiés.

4.5.2.1 Collaborations internes au site académique nantais

Inhérentes à ces sujets transverses, les collaborations sont un prérequis, elles sont significatives aujourd'hui mais il convient d'aller plus loin, cf. le § *Moyens humains, organisation, management* ci-dessous.

Au-delà des collaborations entre disciplines des sciences et techniques de l'ingénieur et de celles relevant des sciences du vivant, l'association des SHS sur certains sujets serait pertinente. Par ailleurs, dans une logique de feuille de route scientifique allant jusqu'à l'innovation, la mobilisation d'un pool d'experts en sciences de gestion (modèle économique), sociologie (acceptabilité) et droit dans la même logique que le WP Innovation et transfert que l'on peut voir dans certains projets européens aurait du sens, notamment pour les recherches sur des TRL élevés.

4.5.2.2 Collaborations externes au site

Des collaborations avec les industriels ont été mises en place et seront à poursuivre et développer plus encore, notamment au travers de nouvelles chaires industrielles dans différentes thématiques dont l'imagerie.

Par ailleurs, la formation à la frontière recherche-industrie sera à renforcer, notamment dans les domaines des bioprocédés, du bio-engineering ou de la santé-numérique.

4.5.3 Moyens humains, organisation, management

Pour permettre la réalisation des ambitions et la mise en œuvre de la présente feuille de route, une véritable **rupture organisationnelle** est nécessaire. Les collaborations plus ou moins longues, en mode projet, entre chercheurs ou unités sont nécessaires, mais ne suffisent plus pour changer d'ambition et d'échelle sur les thématiques de recherche transversales santé-industrie.

De nouveaux modes de cross-fertilisation et de collaboration pérennes sont donc à imaginer. Sécuriser le financement et les ressources des projets longs (5-7 ans) est une première étape, mais il faut aller encore plus loin avec, par exemple la constitution de « **plateaux** » **mixtes pérennes**, permettant aux chercheurs en industrie et en santé de travailler ensemble sur la durée. L'association des disciplines SHS évoquées plus haut sera également à prévoir sur ces plateaux afin de développer des recherches réellement interdisciplinaires et éviter des fonctionnements en silo.

Plusieurs corollaires sont à instruire pour accompagner ce changement de paradigme organisationnel, comme par exemple la question des **écoles doctorales** qui restent aujourd'hui structurées par la nomenclature disciplinaire traditionnelle.

5 Annexes

5.1 Disciplines académiques mobilisées

Les disciplines scientifiques⁸ suivantes sont mobilisées pour chacune des thématiques :

5.1.1 Ingénierie océanique

- 02 - Droit public
- 05 - Sciences économiques
- 23 - Géographie physique, humaine, économique et régionale
- 26 - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
- 27 - Informatique
- 28 - Milieux denses et matériaux
- 32 - Chimie organique, minérale, industrielle
- 37 - Enveloppes fluides du système Terre et autres planètes
- 60 - Mécanique, génie mécanique, génie civil
- 61 - Génie informatique, automatique et traitement du signal
- 62 - Energétique, Génie des procédés
- 63 - Génie électrique, électronique, photonique et systèmes
- 64 - Biochimie et biologie moléculaire
- 66 - Physiologie

5.1.2 Fabrication innovante et décarbonée

- 05 - Sciences de gestion et du management
- 16 - Psychologie et ergonomie
- 18 - Architecture
- 24 - Aménagement de l'espace, urbanisme
- 26 - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
- 27 - Informatique
- 28 - Milieux denses et matériaux
- 32 - Chimie organique, minérale, industrielle
- 33 - Chimie des matériaux
- 60 - Mécanique, génie mécanique, génie civil
- 61 - Génie informatique, automatique et traitement du signal
- 62 - Energétique, Génie des procédés
- 63 - Génie électrique, électronique, photonique et systèmes

⁸ Disciplines scientifiques basées sur le référentiel du Conseil National des Universités ; [source](#)

5.1.3 Santé

- 16 - Psychologie et Ergonomie
- 26 - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
- 27 - Informatique
- 43 – Biophysique Médecine nucléaire et imagerie
- 44 - Biochimie, biologie cellulaire et moléculaire, physiologie et nutrition
- 45 - Microbiologie, maladies transmissibles et hygiène
- 46 - Santé publique, environnement et société
- 47 - Cancérologie, génétique, hématologie, immunologie.
- 51 - Pathologie cardiorespiratoire et vasculaire.
- 54 - Développement et pathologie de l'enfant, gynécologie-obstétrique, endocrinologie et reproduction.
- 64 - Biochimie et biologie moléculaire
- 65 - Biologie cellulaire
- 66 - Physiologie
- 67- Biologie des organismes et des populations
- 74 - Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives
- 86 - Sciences du médicament
- 87- Sciences biologiques pharmaceutiques

5.1.4 Thématiques transversales

- 16 - Psychologie et Ergonomie
- 26 - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
- 27 - Informatique
- 28 - Milieux denses et matériaux
- 29 - Constituants élémentaires
- 32 - Chimie organique, minérale, industrielle
- 33 - Chimie des matériaux
- 43 - Biophysique Médecine nucléaire et imagerie
- 60 - Mécanique, génie mécanique, génie civil
- 61 - Génie informatique, automatique et traitement du signal
- 62 - Energétique, Génie des (bio)procédés
- 63 - Génie électrique, électronique, photonique et systèmes
- 64 - Biochimie et biologie moléculaire
- 65 - Biologie cellulaire
- 66 - Physiologie
- 67- Biologie des organismes et des populations
- 74 - Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives
- 86 - Sciences du médicament
- 87 - Sciences biologiques pharmaceutiques

UN

U