

Refondation des laboratoires de la vallée d'Orsay

Synthèse du Groupe de travail Biologie-Santé

Les activités de recherche menées aux interfaces de la physique, de la biologie et de la médecine sont actuellement présentes dans quatre laboratoires de la vallée d'Orsay (IMNC, LAL, IPN et LPT). Les projets de recherche couvrent trois grandes thématiques : la radiothérapie, l'imagerie et la modélisation. L'ambition commune est de proposer de nouvelles approches instrumentales, méthodologiques et théoriques innovantes pour améliorer l'exploration et la compréhension du vivant, mais également pour renforcer le diagnostic et le traitement des maladies, notamment en cancérologie et en neurosciences.

Les discussions et réflexions qui ont été menées dans le cadre du GT Bio-Santé et qui sont synthétisées dans ce document avaient tout d'abord pour but de réaliser un état des lieux des projets de recherche à l'interface avec les domaines des sciences de la vie et de la santé, mais surtout de proposer des transformations permettant de renforcer la structuration et donc l'impact de nos activités de recherches autour de thèmes fédérateurs tout en favorisant l'émergence de nouvelles thématiques originales.

1. Contexte

Les activités de recherche menées actuellement dans les trois thématiques, imagerie, radiothérapie et modélisation vont être présentées. Les plateformes seront décrites séparément.

a) Imagerie biomédicale

Les principaux enjeux de la recherche clinique sont actuellement focalisés sur le diagnostic précoce de la maladie et la mise en œuvre de stratégies de traitement plus individualisées et réactives. L'imagerie occupe une place centrale pour répondre à ces objectifs, qui imposent toutefois des progrès technologiques et méthodologiques significatifs dans plusieurs domaines : augmentation de la sensibilité des techniques d'imagerie moléculaire, réduction de l'innocuité des techniques ionisantes pour un suivi longitudinal, développement de systèmes multimodaux couplant informations anatomiques, fonctionnelles et moléculaire (radio-isotopique, X, optique, ...) pour une plus grande spécificité et conception de systèmes d'imagerie dédiées permettant à la fois de répondre plus efficacement aux caractéristiques d'un organe (cœur, sein, prostate, ...) ou d'une application (contrôle en temps réel de la mise en œuvre d'un traitement, planification et suivi thérapeutique, imagerie préclinique sur modèles petits animaux...) et d'augmenter l'accessibilité aux patients.

Dans ce contexte, les équipes IIRIC et IBIV du laboratoire IMNC (9 chercheurs + 4 ingénieurs/techniciens du service technique) développent de nouvelles approches instrumentales et méthodologiques, dont les finalités s'étendent des études précliniques *in vivo* sur modèles animaux jusqu'à l'assistance à la thérapie et au diagnostic médical. L'ensemble de ces axes de recherche s'inscrit dans une démarche instrumentale commune visant à développer des systèmes de détection miniaturisés et ambulatoires, dont les applications cliniques et précliniques sont aujourd'hui en forte demande. Sur le plan clinique, les développements sont plus précisément centrés sur l'imagerie per-opératoire (gamma, beta, fluorescence) pour guider la chirurgie des tumeurs solides, l'imagerie optique endoscopique pour le diagnostic *in vivo* des tumeurs et l'imagerie ambulatoire pour le suivi thérapeutique des protocoles de traitement en cancérologie (suivi précoce et longitudinal de la réponse de la tumeur à la chimiothérapie et contrôle en temps réel de la dose délivrée en radiothérapie interne). Sur le plan des études précliniques, les travaux portent sur le couplage entre l'imagerie moléculaire et les études comportementales à travers le développement de sondes positon intracérébrales pour les recherches sur le petit animal vigile en neurosciences et l'imagerie optique *in vivo* multi-échelle du débit sanguin cérébral pour des études sur le développement de l'obésité et sur la stimulation optique pour les pathologies neurodégénératives. De nature fortement interdisciplinaire, ces recherches s'appuient à la fois sur une forte compétence interne en instrumentation (imagerie et spectroscopie gamma et beta, photodétection, scintillation, électronique multi-voies intégrée, imagerie multispectrale et temps de vie de fluorescence, imagerie optique non-linéaire, microscopie optique à champ large, simulation Monte Carlo) et en biologie, sur l'expertise technique de partenaires locaux (LAL, IPNO, CSNSM, SOLEIL, laboratoire Charles Fabry, LCP, C2N, IMIV), nationaux (IPHC, CPPM, LOB, XLIM, CREATIS) ou internationaux (University of Florida, University National Tsing Hua), sur une interface étroite avec des centres cliniques (APHP, hôpital Saint-Anne) et biologiques (BFA, IRSN, CERMEP, NeuroPSI) et sur des partenaires industriels (AG Médical, Nanobacterie).

En plus de sa collaboration avec IMNC sur le développement d'électroniques intégrées pour l'imagerie miniaturisée, le SERDI du LAL est également impliqué dans différents projets de R&D pour une détection gamma à haute résolution temporelle et spatiale destinée à renforcer les performances de la tomographie par émission de positon par temps de vol (IRFU, CERN). Ces travaux impliquent environ 5 ingénieurs/techniciens du SERDI à temps partiel.

Des recherches sont également menées au LAL pour étudier la faisabilité et l'efficacité de l'imagerie par absorption standard et de l'imagerie à contraste de phase avec la source de rayon X ThomX (1 chercheur). Dans l'attente de la disponibilité du faisceau, des travaux de simulation portent actuellement sur la comparaison des performances attendues, en termes de réduction de la dose et de qualité d'image, pour des radiographies effectuées avec le faisceau fourni par ThomX par rapport à celles actuellement réalisées sur la ligne biomédicale de l'ESRF.

b) Radiothérapie

Le principal défi de la radiothérapie est de parvenir à déposer, de manière individualisée, une dose curative dans la tumeur tout en s'assurant que les tissus sains environnants soient irradiés en-dessous du seuil de tolérance afin de préserver leur intégrité. Cette amélioration de l'indice thérapeutique des traitements par rayonnement impose de multiples avancées sur l'efficacité biologique et balistique des faisceaux (ions légers et lourds, électrons, photons), le contrôle de la délivrance du traitement (métrologie des faisceaux, suivi de trajectoire robotisé, irradiation guidé par l'image, contrôle en ligne de la dose délivrée pour l'hadronthérapie grâce à l'utilisation de particules secondaires), la mise en place de nouveaux modes de délivrance de dose (modulation spatiale et temporelle du débit de dépôt, nanoparticules, ...) et l'optimisation des systèmes de planification de traitement individualisé (améliorer les données d'entrée physiques et biologiques, simulation).

Dans ce contexte, l'équipe NARA du laboratoire IMNC (2 chercheurs) propose des approches originales et innovantes permettant d'augmenter la dose de tolérance des tissus sains en combinant un fractionnement spatial de la dose et de petites tailles de champ d'irradiation à différents types de particules : X, proton, électron (cf. plateforme PRAE) et ions lourds. Ces travaux sont pour l'instant menés sur des lignées cellulaires et des modèles animaux et s'appuie sur les compétences internes du service de biologie. Le transfert vers le patient nécessite à la fois la conception d'outils dosimétriques spécifiques et la mise en œuvre d'études radiobiologiques approfondies. L'ensemble de ces recherches est favorisé par la proximité de l'institut Curie et du centre de protonthérapie. Il bénéficie également de collaborations locales (LAL, Institut Pasteur, IR4M), nationales (institut des neurosciences de Grenoble) et internationales (Université Santiago de Compostela, Centro Nacional de Microelectronica, Universidad de Granada, Heidelberg ion therapy center).

Parallèlement, le LAL étudie la faisabilité et l'efficacité de la radiothérapie basée sur l'utilisation d'agents de contraste et de X durs (~80 keV) produits par ThomX (1 chercheur). Les études théoriques ont pour but de comparer les caractéristiques du faisceau X qui sera fourni par ThomX (intensité, étendue spatiale) à celui utilisé dans les essais cliniques SSRT actuellement en cours à l'ESRF.

c) Modélisation

La physique théorique peut aider à comprendre certains phénomènes biologiques faisant intervenir de nombreux acteurs en interaction. Au LPT et au laboratoire IMNC, deux thèmes de biophysique sont principalement développés : le trafic et la croissance de tumeurs. L'idée directrice du travail de modélisation de l'équipe MSB du laboratoire IMNC (3 chercheurs et 1 clinicien) est le développement de modèles simples de croissance tumorale, mais souvent associées à une hétérogénéité spatiale et des comportements collectifs non triviaux, qui puissent être validées par des données expérimentales. Ces données sont produites par le service de biologie du laboratoire IMNC ou fournis par des collaborations cliniques, majoritairement parisiennes. En retour, les modèles construits pour ces données stimulent des développements de la physique elle-même : en effet, la biologie offre, par son caractère intrinsèquement hors-équilibre, des problèmes originaux et intéressants pour la physique théorique, statistique ou des systèmes dynamiques. Cette approche interdisciplinaire combinant analyse de données expérimentales, modélisation et physique théorique est originale dans un domaine dominé par la modélisation assez théorique, avec peu de validation expérimentale.

Avec les mêmes outils de modélisation et de physique statistique, d'autres thèmes sont abordés par le groupe de physique statistique du LPT, comme la dynamique de piétons et le trafic intracellulaire (2 chercheurs), ce dernier projet étant mené dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de la Sarre. Certaines thématiques développées par le groupe sur la thermodynamique des moteurs Browniens rejoignent également à un niveau plus fondamental des problématiques de biophysique (3 chercheurs).

d) Plateformes

Quatre plateformes instrumentales de la vallée d'Orsay sont actuellement connectées au domaine des sciences de la vie et de la santé. ANDROMEDE est un nouvel instrument développé au sein de l'IPNO pour l'analyse par spectrométrie de masse de nano-domaines et nano-objets présents sur une surface. Les informations moléculaires (masse et structures) sont obtenues à partir de l'impact d'agrégats, de nanoparticules ou d'ions moléculaires multichargés (proton, hélium) accélérés dans le domaine du MeV sur des échantillons. L'analyse sous vide ou à la pression atmosphérique des ions éjectés est réalisée à l'aide de spectromètres de masse à temps de vol pouvant atteindre une résolution spatiale sub-micrométrique. Les premiers travaux menés dans le domaine de la biologie concerneront l'étude *in vitro* de cellules et de bactéries à l'échelle moléculaire dans le cadre de collaborations locales (I2BC, ICSN) et industrielles (LPS-Biosciences). La plateforme ANDROMEDE, dont le fonctionnement nécessite 2,5 ETP, est opérationnelle depuis novembre 2016 et partagera le bâtiment 209 du campus d'Orsay (IGLOO) avec la plateforme THOMX, à partir de fin 2018. Le projet THOMX, porté par le LAL, vise à développer une source de rayon X intense et compacte pour des applications dans le domaine biomédical et de l'histoire de l'art. Les caractéristiques du faisceau X (quasi-monochromatique avec une énergie ajustable de 30 à 90 keV, une intensité de 10^{12} à 10^{13} ph/sec et une géométrie conique) ouvrent en effet des perspectives très intéressantes pour l'imagerie diagnostique (contraste de phase, CT spectral), la biologie structurale (imagerie de diffraction) et la thérapie (photoactivation de nanoparticules). Les premières expériences de démonstration sur THOMX sont prévues en 2019 (le support humain pour la future utilisation biomédicale de la ligne est actuellement de 1,5 ETP). La plateforme PRAE, portée par le LAL, l'IPNO et IMNC vise à créer un centre multidisciplinaire de R&D autour d'un accélérateur d'électrons délivrant un faisceau de haute performance avec une énergie variant de 50 à 140 MeV. Les caractéristiques intrinsèques du faisceau (énergie de 50 à 140 MeV) permettront d'évaluer de nouveaux modes d'irradiation des tissus en radiothérapie externe (fractionnement spatial) afin d'améliorer l'indice thérapeutique. Cette étude sera menée par l'équipe NARA du laboratoire IMNC en collaboration avec l'institut Curie. Les premières utilisations sont prévues en 2020 (faisceau de 70 MeV). Enfin, PIMPA est une plateforme d'imagerie multiphotonique non-linéaire implantée au bâtiment 440 du campus d'Orsay dans une zone de confinement P2 à proximité d'une animalerie (fonctionnement assuré avec 1 ETP). Cette plateforme permet de combiner des techniques d'imagerie confocale et biphotonique (Fluorescence, SHG, FLIM) pour des études *in vivo* sur le petit animal ou sur des échantillons tissulaires et cellulaires.

Au-delà des plateformes expérimentales, la plateforme de simulations Monte Carlo GATE, dont IMNC assure une partie de la coordination technique (1 ingénieur), joue également un rôle de plus en plus important dans les différentes activités d'imagerie et de radiothérapie (conception et optimisation de nouveaux détecteurs, validation en situation biomédicale réaliste, calcul de doses physiques, ...).

2. Forces et faiblesses

Les laboratoires de la vallée d'Orsay ont les capacités pour jouer un rôle majeur dans plusieurs domaines des sciences de la vie et de la santé en proposant des approches originales et innovantes. Certaines équipes possèdent déjà un leadership et une reconnaissance internationale dans leur thématique (fractionnement spatial de la dose en radiothérapie, modélisation de croissance tumorale, ...). La dynamique de ces activités est notamment favorisée par l'expertise interne de chaque laboratoire dans le domaine des accélérateurs, de l'instrumentation, de l'électronique, de la mécanique, de la simulation et de la modélisation/physique théorique et s'appuie sur des collaborations techniques déjà fructueuses entre l'IMNC, le LAL, l'IPNO et le CSNSM (instrumentation et électronique pour l'imagerie et accélérateur). Elles bénéficient également d'un environnement local collaboratif actif et stimulant dans le domaine de la biologie et de la santé (Institut Curie, CPO, SHFJ, DOSEO, IRSN, IRS Nanotherad et BME de Paris-Saclay). Enfin, ces activités de recherche peuvent se structurer autour de plateformes instrumentales de pointe, existantes ou en cours de développement, qui proposent des techniques d'étude complémentaires pour le vivant, aussi bien en termes de sondes (nucléaire, X, optique) que d'échelle de mesures (de la molécule à l'organe).

La dynamique observée actuellement est néanmoins fragile et doit faire face à plusieurs limites. La première est liée à la complexité de faire vivre l'interdisciplinarité au sein de laboratoires de physique. A l'interface entre plusieurs disciplines, ces thématiques sont en effet intrinsèquement vulnérables dans un univers de la recherche en pleine évolution. Ceci se traduit par des difficultés à faire financer certains aspects de nos travaux (notamment R&D amont) et à recruter les profils de recherche indispensables à nos projets (biologiste, radiobiologiste, ingénieur biomédical, ...). Certaines thématiques souffrent ainsi d'un effectif sous-critique qui bride le développement de nouveaux axes prometteurs. Sur le plan technologique, les développements en imagerie biomédicale imposent aujourd'hui des expertises fines dans plusieurs domaines (micro-électronique,

mécanique de précision, optique, ...) qui ne sont pas présentes dans un seul laboratoire et qui imposent donc de renforcer les synergies déjà existantes. Il est également nécessaire d'assurer une meilleure intégration des plateformes expérimentales au sein des projets de recherche des laboratoires et d'assurer leur pérennité au-delà de l'arrêt des programmes d'investissement qui ont permis de les mettre en place. Ceci repose notamment sur un engagement clair de l'IN2P3 et des laboratoires en termes de moyens humain et financier, ainsi que sur l'ouverture des plateformes à une large communauté d'utilisateurs, biologistes, médecins et industriels.

3. Objectifs : évolution de l'axe bio-santé

Les quatre laboratoires impliqués dans des thématiques de recherche aux interfaces avec les sciences du vivant possèdent des objectifs à court et moyen termes qui s'inscrivent dans la continuité des projets déjà initiés et qui répondent aux différents enjeux de la recherche biomédicale décrits précédemment. Dans le domaine de l'imagerie, on peut citer par exemple le transfert clinique de l'endomicroscope optique non linéaire pour guider la biopsie des tumeurs cérébrales, le développement de techniques d'imagerie préclinique optique et radioisotopique *in vivo* sans contraintes pour l'imagerie comportemental sur des modèles animaux et la validation clinique d'une gamma-caméra ambulatoire pour le suivi de la dose déposée en radiothérapie interne. En thérapie, l'un des principaux enjeux sera la réalisation d'études de validation dosimétriques et radiobiologiques pour les mini-faisceaux en protonthérapie. En modélisation, des travaux seront menés sur la modélisation de l'hétérogénéité des gliomes à partir de données génétiques et histologiques sur des échantillons tissulaires. Enfin, la mise en opération des plateformes ANDROMEDE et THOMX en 2018-2019 donnera lieu aux premières expériences dans le domaine biomédical. Pour THOMX, celles-ci concerneront notamment l'étude des potentialités en imagerie X (conventionnelle et à contraste de phase) en vue d'une utilisation clinique plus performante que celle actuellement obtenue avec les sources classiques des hôpitaux.

Plusieurs propositions de projets plus structurants, qui font appel à des échelles de temps plus longues, ont été discutées par le GT. Certains de ces projets s'inscrivent de manière cohérente dans les grandes thèmes mis en avant par l'IN2P3 à travers le GDR MI2B. Les objectifs identifiés, qui doivent notamment permettre de répondre aux faiblesses décrites précédemment, sont les suivants :

- développer le thème de la radiobiologie en lien avec la radiothérapie
- initier un axe de recherche sur la production de radionucléides pour les applications biomédicales (imagerie et thérapie)
- créer un service commun de biologie au soutien des équipes de recherche et des plateformes
- renforcer l'intégration des plateformes expérimentales au sein des projets de recherche et assurer leur pérennité
- renforcer les synergies technologiques

La radiobiologie expérimentale apparaît comme un axe central et fédérateur à développer pour renforcer l'impact des travaux en radiothérapie. Plus spécifiquement, il s'agit d'étudier les mécanismes biologiques impliqués dans les phénomènes de radiosensibilité ou de radiorésistance à l'échelle des tissus sain et tumoral tels qu'ils sont observés avec les nouvelles modalités d'irradiation. Cette activité pourra bénéficier des plateformes d'irradiation locales (THOMX, PRAE, Centre de protonthérapie d'Orsay) et facilitera la validation clinique de nos projets. Au-delà de la radiothérapie externe, le développement d'un axe de radiobiologie *in vivo* (tissulaire/multicellulaire) présente aussi un intérêt potentiel pour d'autres thématiques de recherche : radiothérapie interne et modélisation. Parallèlement, l'action des rayonnements ionisants sur une population de cellules et les effets collectifs associés pourraient profiter d'une approche théorique, associant modélisation et physique statistique, développée en collaboration entre IMNC et le LPT. La création d'un nouvel axe sur la radiobiologie constitue également une opportunité pour le thème de la modélisation de développer des collaborations locales avec l'institut Curie.

Le développement de radionucléides innovants est un enjeu majeur pour l'imagerie diagnostique moléculaire et la radiothérapie interne et s'inscrit aujourd'hui dans le cadre d'une démarche théranostique (association de l'imagerie et de la thérapie) qui vise à une prise en charge de plus en plus personnalisée des patients. L'ambition est à la fois de proposer de nouveaux radionucléides, mais également d'assurer leur disponibilité pour favoriser la validation clinique. L'intérêt du développement de ce nouvel axe, qui serait porté par la division accélérateur et le service de radiochimie de l'IPNO, doit être considéré au regard de la complémentarité des spécificités qui pourraient être offertes par rapport aux autres centres de l'IN2P3 (ARRONAX, CIRCE, GANIL) en termes de physique (caractéristiques faisceaux, cibles) et de radiochimie

(séparation chimique, analyse des propriétés). Des premières discussions ont déjà eu lieu entre l'IPNO et le pôle « production de radionucléides pour l'imagerie et la thérapie » du GDR MI2B qui coordonne les activités dans ce domaine des laboratoires de l'IN2P3. En plus de son intérêt intrinsèque, ce nouvel axe permettrait également d'établir un pont entre les thématiques d'imagerie et de thérapie des laboratoires de la vallée.

Le service de biologie du laboratoire IMNC est actuellement insuffisant pour ses propres projets (1 ingénieur). Il apparaît donc indispensable de renforcer ce service pour assurer à la fois la dynamique des projets internes, le développement de nouveaux axes (radiobiologie), mais également d'assurer la pérennité des plateformes à travers leur ouverture à la communauté scientifique extérieure. Des discussions ont été partagées avec le GT Métier Biologie pour réfléchir à la meilleure organisation de ce service commun (salles, équipements, personnels) (cf. synthèse GT Métier Biologie). La proximité géographique des plateformes (ANDROMEDE/THOMX/PRAE, IMNC/PIMPA/SCALP) doit notamment permettre une mutualisation de certaines salles et équipements.

L'existence des plateformes expérimentales est un véritable atout pour le développement de projets de recherche collaboratifs associant les laboratoires de la vallée. Pour PRAE, ces projets ont été identifiés et définis dès le départ dans le domaine de la radiothérapie. Avec THOMX, différents axes pourront être explorés en lien avec les thématiques « imagerie et thérapie » : imagerie X standard et à contraste de phase, CT spectral ou faisceau monochromatique pour la photoactivation de nanoparticules.

Enfin, un renforcement des synergies technologiques entre les laboratoires de la vallée, qui possèdent des expertises complémentaires, devrait permettre de renforcer notre réactivité instrumentale et d'initier de nouveaux projets plus ambitieux. On peut par exemple citer la TEP sans reconstruction qui fait appel à des compétences avancées en mesure de temps (résolution en coïncidence inférieure à 10 ps), scintillation et photo-détection présentes dans nos différents laboratoires. Plusieurs initiatives internationale et nationale cherchent à structurer la recherche instrumentale dans ce domaine. Il est également possible d'envisager une collaboration étroite entre le CPO et la R&D accélérateur pour travailler sur la radiothérapie de demain.

4. Organisation de la thématique

La thématique biologie santé s'organise autour de trois thèmes fédérateurs (imagerie, radiothérapie et modélisation) qui structurent les activités dans le domaine des sciences de la vie et de la santé développées à l'IMNC, au LAL, à l'IPNO et au LPT. Les objectifs identifiés précédemment ont pour but de renforcer cette structuration et de répondre à des enjeux importants de la recherche biomédicale en créant notamment deux axes de recherche autour des radionucléides innovants et de la radiobiologie. Enfin, il semble évident qu'une structuration des différentes plateformes à travers un service commun de biologie renforcerait leur attractivité par rapport à la communauté scientifique. De la même manière, un rapprochement des expertises instrumentales présentes dans les différents laboratoires permettrait de créer un pôle d'instrumentation de référence pour l'imagerie biomédicale et la radiothérapie.

5. Formation et valorisation

Les enseignants-chercheurs (et à un degré moindre les chercheurs) impliqués dans des activités de recherche aux interfaces avec les sciences du vivant sont investis dans de nombreux enseignements à destination des étudiants physiciens ou biologistes, de la licence au master (par exemple, L3 pro Biophotonique et M2 Systèmes biologiques et concepts physiques). La présence des plateformes et la création d'un service commun de biologie pourraient permettre de proposer des enseignements pratiques pluridisciplinaires originaux, notamment en direction des masters.

La valorisation sociétale des travaux de recherche dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, notamment en imagerie et en thérapie, est un point essentiel de cette activité et représente donc un autre axe important à renforcer. Les difficultés rencontrées pour amener un dispositif médical jusqu'à la clinique sont en effet nombreux. Si ce transfert peut se faire à travers un partenariat industriel ou d'autres structures de valorisation (SATT, BPI), il nécessite néanmoins des compétences internes variées (protection intellectuelle, homologation biomédicale, réglementaire ...) qui ne sont pas à la portée d'un seul laboratoire et qui pourraient être mutualisés au sein d'une cellule commune de valorisation.

6. Éléments statistiques

Moyen humains/financiers (projet)

IMNC : 16 chercheurs/EC, 1 clinicien, 6 ingénieurs/techniciens. 300 k€/an (INSERM, ANR, Cancérôpole, MI-CNRS, Labex P2IO), dont 20 k€ de l'IN2P3

LAL : 5 ingénieurs à temps partiel (SERDI), 2 chercheurs/EC (THOMX), 1,2 M€ pour la construction de la ligne THOMX jusqu'à mi-2019 (EQUIPEX ANR-10-EQPX-0051)

IPNO (ANDROMEDE) : 1 chercheur, 2 ingénieurs. 90 k€/an de 2011 à 2019 (EQUIPEX ANR-10-EQPX-23)

LPT : 2 chercheurs. 3 k€/an (Labex PALM)

7. Questions ouvertes /axes de réflexion laboratoires

Les axes de réflexion qui serviront de base au travail du GT pendant la deuxième phase porteront sur les 5 grands thèmes qui ont été définis dans la partie 3. Le but sera de préciser les objectifs à atteindre et la stratégie pour y parvenir (notamment moyens humains et financiers).