

VAX

LE BULLETIN DE IAVI

www.iavireport.org

VAX est un bulletin mensuel qui présente des versions résumées et moins techniques d'articles du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH, publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais en format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous forme de bulletin électronique. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande, en spécifiant la langue choisie, à l'adresse suivante : VAX@iavi.org

La reproduction des articles de VAX dans leur intégralité est largement permise dans la mesure où elle s'accompagne de la mention suivante : « Cet article est issu du numéro (mois/année) de VAX, publié par l'International AIDS Vaccine Initiative (www.iavi.org) ». Un modèle de mise en page VAX est également disponible pour les groupes désireux de publier leurs propres éditions, en combinant des articles de VAX avec des informations locales. Pour plus d'informations, adressez un e-mail à VAX@iavi.org.

SEPTEMBRE 2004

Vol.2 ■ N° 8

Dans ce numéro

RECHERCHE & ESSAIS

◆ Merck s'apprête à lancer un essai à grande échelle de vaccin à vecteur adénovirus

◆ Résultats décevants des vaccins candidats anti-VIH à vecteur ADN/MVA

INFORMATIONS DU MONDE

◆ Il faut traiter le VIH et la tuberculose de concert en Afrique

EN SAVOIR PLUS

◆ Rapport de Bangkok

QUESTION DE FOND

◆ Comprendre les vecteurs viraux

RECHERCHE & ESSAIS

◆ Merck s'apprête à lancer un essai à plus grande échelle de vaccin à vecteur adénovirus

À la conférence 2004 de Lausanne sur le vaccin anti-VIH, Merck & Co a annoncé son intention d'entreprendre un essai à plus grande échelle de son vaccin candidat MRK-Ad5 à la fin de l'année. Ce vaccin candidat est un vecteur adénovirus de type 5 (Cf. *Question de fond*) porteur de gènes VIH de clade B. Les chercheurs le considèrent comme l'un des plus prometteurs. Lors des premiers essais cliniques, le vaccin a suscité une puissante réponse immunitaire au VIH à médiation cellulaire. Cet essai de phase 2 consistera en une étude de preuve de concept destinée à établir si l'immunité cellulaire, l'une des composantes de la réponse immunitaire, peut prévenir l'infection VIH ou atténuer la maladie chez les personnes vaccinées exposées ultérieurement au VIH en raison de leur comportement à risque.

Ce vaccin candidat a ses limites, car de nombreuses personnes ont déjà été naturellement infectées par le vecteur adénovirus de type 5. Ce virus est le germe responsable du rhume commun et la plupart des gens ont élaboré des réponses immunitaires et des anticorps contre lui. Par conséquent, la réponse immunitaire aux gènes du VIH véhiculés par le vecteur peut être amoindrie chez les sujets qui possèdent de puissants anticorps contre le rhinovirus et reçoivent le vaccin candidat. Pour éviter ce problème éventuel, MRK-Ad5 sera testé dans des régions où la population possède un faible taux d'anticorps contre le vecteur adénovirus de type 5.

Les chercheurs s'appliquent déjà à surmonter la difficulté de la préexistence de l'immunité au rhinovirus. À Lausanne, Dan Barouch, de l'École de médecine de Harvard, a évoqué les études sur la souris effectuées avec des adénovirus de type 11 et 35 porteurs de quelques gènes du virus de l'immunodéficience simien (VIS). Les chercheurs estiment que ces deux types d'adénovirus ne seront pas tellement affectés par l'immunité préexistante, car ils touchent moins communément les êtres humains et ne suscitent pas ces fortes réponses immunitaires. Les souris ont montré une puissante réaction immunitaire à ce vaccin candidat.

◆ Résultats décevants des vaccins candidats anti-VIH à vecteur ADN/MVA

À la conférence de Lausanne, Walter Jaoko, de la Kenya AIDS Vaccine Initiative (KAVI), a fait part des premiers résultats décevants des essais cliniques des deux vaccins candidats ADN VIHA et MVA VIHA. L'essai a été mené conjointement par IAVI, l'Université d'Oxford, le Medical Research Council britannique, l'Université de Nairobi, KAVI et le Virus Research Institute d'Ouganda. Les deux vaccins contiennent de l'ADN de VIH de sous-type A porteur du matériel génétique du VIH. Le vaccin ADN libère l'ADN du VIH par l'intermédiaire d'un plasmide, molécule portant les caractères génétiques de la bactérie. Le vaccin MVA utilise de la vaccine Ankara modifiée comme vecteur (Cf. *Question de fond*). Les données présentées ont été collectées auprès de 205 volontaires participant à des essais lancés au Kenya, en Ouganda et au Royaume-Uni. Les vaccins n'ont suscité des réponses immunitaires que chez un quart environ des personnes vaccinées et les réactions n'étaient pas durables. « Ces résultats n'ont pas répondu à nos attentes », a expliqué Emilio Emini de IAVI. Les petits essais cliniques déjà effectués pour tester l'ADN VIHA et le MVA VIHA vont se poursuivre au cours des six à neuf prochains mois afin d'en apprendre le plus possible sur ces vaccins candidats. « À moins que les données ne soient résolument différentes, nous ne pousserons pas plus loin le développement de ces vaccins candidats », a précisé Emilio Emini.

INFORMATIONS DU MONDE

◆ Il faut traiter le VIH et la tuberculose de concert en Afrique

L'organisation mondiale de la santé et l'ONUSIDA ont publié une déclaration à l'issue d'une rencontre internationale d'experts à Addis Abeba (Éthiopie) pour appeler à élargir l'accès au traitement de la tuberculose et à y inclure le dépistage du VIH et la thérapie antirétrovirale contre les infections par le VIH si nécessaire. Selon leurs dires, cette initiative pourrait sauver chaque année la vie de 500 000 Africains atteints du VIH.

UNE PUBLICATION DU IAVI REPORT

[Lettre d'information de l'Initiative internationale de vaccins anti-VIH]

Les personnes atteintes du VIH peuvent soigner leur tuberculose aussi efficacement que celles qui sont séronégatives. À l'heure actuelle, les programmes nationaux de traitement de la tuberculose en Afrique touchent moins de la moitié des populations infectées par le VIH et porteuses de la tuberculose. De la même façon, rares sont les tuberculeux auxquels on offre un dépistage du VIH et moins nombreux encore sont ceux qui reçoivent un traitement antirétroviral. « Si nous nous attaquons conjointement à la tuberculose et au VIH, nous pourrions maîtriser plus efficacement les deux maladies », explique Peter Piot, Directeur d'ONUSIDA. Nelson Mandela a récemment lancé un appel pour améliorer la coordination entre les programmes de traitement du VIH et de la tuberculose. « Nous exhortons le monde à reconnaître qu'il est impossible de vaincre le VIH sans accroître aussi nos efforts de lutte contre la tuberculose », a-t-il dit à la conférence internationale de Bangkok sur le sida en juillet dernier.

EN SAVOIR PLUS

◆ Rapport de Bangkok

L'épidémie se diversifie

La diversité génétique de l'infection VIH a été l'un des thèmes importants de la conférence internationale sur le sida de Bangkok en juillet dernier. Dans certaines régions du monde, les populations présentent un taux élevé de co-infection. Un individu est co-infecté lorsqu'il est infecté par plusieurs formes génétiques de VIH, c'est-à-dire par deux, voire trois sous-types différents de VIH. Cela se produit en cas d'infection originelle par plusieurs formes génétiques de VIH. Il arrive aussi qu'une personne déjà infectée par le VIH contracte une nouvelle souche virale et subisse une « surinfection ». Ces virus génétiquement différents peuvent se recombiner dans un organisme infecté en échangeant certains de leurs caractères génétiques pour former un nouveau virus VIH, mais légèrement modifié. Cette mutation donne naissance à ce qu'on appelle des « formes uniques recombinantes » dans l'organisme d'un individu. Ces dernières sont susceptibles de se propager à d'autres personnes et de donner ainsi lieu à des « formes recombinantes circulantes ». Une forme recombinante est un virus VIH porteur des caractères génétiques de deux ou plusieurs sous-types différents.

Le VIH 1 se divise en trois groupes

génétiques distincts M, N et O. Le groupe M est responsable de la plupart des infections VIH à travers le monde. Il provient du virus de l'immunodéficience simien (VIS) découvert chez les chimpanzés. Les chercheurs pensent que le virus VIH 1 a traversé plusieurs fois la barrière des espèces entre le chimpanzé et l'homme, probablement par la consommation de « viande de brousse ». Ils supposent que la transmission s'est produite lors de l'abattage des singes pour la boucherie et que le virus est passé du chimpanzé à l'homme par une morsure ou une coupure. Depuis ces événements inauguraux, chaque groupe a développé une diversité génétique supplémentaire au fil des ans. Ces sous-groupes régionaux s'appellent des clades ou sous-types génétiques.

Auparavant, on pensait qu'il était suffisant d'examiner des petits fragments de matériel génétique de VIH pour être en mesure de définir à quel sous-type le virus appartenait et quelle était sa provenance probable. Compte tenu du nombre croissant de recombinaisons observées, il devient nécessaire de procéder à des études génétiques plus vastes. Par exemple, Francine McCutchan de la Henry M. Jackson Foundation a établi que, dans un groupe à haut risque de femmes tanzaniennes infectées par le VIH, le sous-type C était dominant parmi les patientes infectées par un seul sous-type de VIH. 43 % d'entre elles étaient toutefois porteuses de formes recombinantes du VIH. En outre, certaines de ces femmes étaient simultanément infectées par deux ou plusieurs différents sous-types purs. Francine McCutchan a constaté que les sous-types et les formes recombinantes identifiées chez les femmes co-infectées différaient à certains moments. Malgré la persistance de la co-infection, l'étude a permis d'isoler chez les volontaires différentes formes de virus en alternance. « Les populations co-infectées sont à l'origine d'innombrables formes recombinantes et vraisemblablement transmissibles qu'elles génèrent en permanence avec le temps », explique Francine McCutchan.

Cependant, les formes recombinantes du VIH ne sont pas nouvelles. Marcia Kalish et ses collègues des centres américains d'épidémiologie et de prévention (Centers for Disease Control and Prevention), du National Institute of Health et de Projet SIDA à Kinshasa ont analysé des échantillons de sang prélevés à l'ouest de la République démocratique du Congo (ex Zaïre) au milieu des années 1980, lors des premières années de l'épidémie. Ils ont également mis en évidence la présence de formes recombinantes

du VIH dans ces prélèvements sanguins. Des échantillons collectés en 1986 au Burkina Faso (Afrique de l'ouest) présentaient deux formes recombinantes de VIH, mais une diversité génétique mineure. Ce constat suggère qu'en 1986, l'épidémie du Burkina Faso était plus récente que celle de l'ouest de la République démocratique du Congo. Les épidémies plus anciennes présentent sans doute plus de formes recombinantes que les nouvelles, car les virus circulant au sein de la population ont de multiples occasions d'infecter la même personne et de se recombiner ensuite.

La principale difficulté rencontrée pour brosser un tableau complet de l'épidémie de VIH consiste à suivre la trace des divers types et sous-types viraux à travers les populations infectées. De surcroît, il faut mener de très nombreuses recherches génétiques pour avoir une vue d'ensemble globale des régions où ces sous-types viraux sont prédominants. La conduite de ces études requiert un beaucoup plus grand nombre d'échantillons sanguins et un séquençage du matériel génétique des différents sous-types de VIH trouvés. Les chercheurs doivent aussi savoir quels sous-types sont les plus susceptibles de se combiner pour créer des virus recombinants. Ces analyses aideront les chercheurs à comprendre l'épidémie du VIH et à développer de meilleurs vaccins préventifs.

Les formes recombinantes peuvent constituer un problème au développement du vaccin anti-VIH, car de multiples vaccins candidats ne sont conçus que pour lutter contre un seul sous-type de VIH. Si les populations sont infectées par plusieurs formes recombinantes de VIH, la protection contre un seul type de virus reste inefficace. Les chercheurs espèrent qu'une réponse immunitaire contre un seul sous-type de VIH pourra aussi protéger les gens contre un autre sous-type de VIH. C'est pourquoi il est important d'avoir une vision plus claire des sous-types et recombinants qui circulent au sein des populations.

La présence de ces sous-types de virus recombinants renforce l'importance de l'engagement des professionnels de la santé et des gouvernements à l'égard de la prévention et des traitements, notamment pour les populations qui courent des risques majeurs d'infection.



L'amélioration des vaccins ADN

La conférence internationale sur le sida de Bangkok a présenté plusieurs interventions intéressantes sur les vaccins.

De longues années durant, les chercheurs ont discuté du potentiel des vaccins à base d'ADN nu, c'est-à-dire des vaccins appelés à contenir un fragment de matériel génétique de VIH sous forme d'ADN. Les vaccins à base d'ADN nu se heurtent néanmoins à certains obstacles. En premier lieu, le vaccin ADN doit se frayer un chemin dans les cellules de la personne vaccinée. Pour ce faire, il doit traverser l'enveloppe externe de la cellule appelée membrane cellulaire. Bien que les virus en soient capables en fixant leurs récepteurs sur la membrane de la cellule hôte, les fragments d'ADN n'y parviennent pas facilement. C'est pourquoi les chercheurs sont en quête de nouveaux moyens pour introduire l'ADN nu dans la cellule. Dès que l'ADN a pénétré dans les cellules humaines, ce matériel génétique est converti en protéines VIH. On espère que ces protéines VIH engendreront alors une réponse immunitaire à même de lutter contre le virus intégral en cas d'exposition ultérieure due à des comportements à risque.

Les chercheurs du groupe Yiming Shao du Centre national pour le contrôle et la prévention du sida et des MST de Chine ont obtenu un certain succès dans l'introduction d'ADN au sein d'une cellule en ajoutant du matériel génétique du virus SIV d'un singe aux fragments d'ADN nu de VIH. Ils ont testé l'ADN nu sur des souris et ont obtenu des résultats encourageants car le vaccin a stimulé une réponse immunitaire contre le VIH. La prochaine étape de la recherche consistera à tester ce vaccin potentiel sur l'être humain pour voir s'il a le même effet que sur la souris.

Une équipe de chercheurs du National Cancer Institute américain dirigée par George Pavlakis étudie un vaccin à base d'ADN nu porteur de deux gènes VIH et d'un **adjuvant**. Les chercheurs espèrent que cette sorte de vaccin pourra servir à prévenir la transmission du VIH ou à diminuer la charge virale des personnes déjà infectées. Quelques études préliminaires montrent que ces vaccins n'ont pas empêché l'infection VIS chez les singes auxquels on a inoculé plus tard le virus. Cependant, ces vaccins ont permis de maintenir une charge virale de VIS peu élevée chez ces singes après l'infection. On espère qu'un tel vaccin pourra éventuellement empêcher une personne déjà infectée par le VIH de tomber malade du sida. Les chercheurs poursuivent leurs études en ce sens.

Deux vaccins candidats anti-VIH à vecteur à base de vaccine vivante atténuée

Deux vaccins à base de virus de la vaccine ont été capables de stimuler une réponse immunitaire dans des études de phase 1 sur l'homme, mais la réaction n'a pas été aussi puissante qu'on l'avait espérée. (Les essais de phase 1 recrutent un petit nombre de volontaires qui courent un risque minime de contracter le VIH, principalement pour tester la tolérance au vaccin candidat. Pour en savoir plus sur la conception des essais, reportez-vous à la *Question de fond* d'août 2003).

Giuseppe Pantaleo et ses collègues du consortium EuroVac ont présenté un essai de phase 1 d'un vaccin à vecteur NYVAC. Ce vaccin porte les protéines de quatre gènes différents du sous-type C du VIH. Le NYVAC est un virus de vaccine modifié qui appartient à la famille du virus utilisé dans le vaccin antivariolique. Il est extrêmement affaibli ou « atténué » et ne provoque pas d'infection chez l'homme (Cf. *Question de fond* de ce numéro). Presque la moitié des volontaires à l'essai a manifesté des réponses immunitaires à l'une des protéines VIH. Les réactions immunitaires à deux protéines VIH ont été plus rares et il n'y en a eu aucune aux quatre protéines. EuroVac envisage aussi d'utiliser d'autres vecteurs comme la vaccine d'Ankara modifiée (MVA) avec les mêmes protéines que le NYVAC.

Les chercheurs allemands de Bavarian Nordic ont fait part des premiers résultats d'un essai de phase 1 d'un vecteur MVA porteur d'une des protéines du VIH. La réponse immunitaire dirigée contre le vecteur MVA est en elle-même bonne et montre une réactivité particulière des **cellules T** au vecteur. Toutefois, la réponse à la protéine du VIH n'est pas très efficace. Les études se poursuivent donc.

Adjuvant : substance non spécifique qui renforce l'action immunitaire d'un vaccin. De nombreux vaccins comportent un adjuvant.

Cellules T : type de cellule immunitaire (globule blanc ou leucocyte) appelée lymphocyte T. Les immunogènes activent les cellules T et provoquent ce qu'on appelle une réponse immunitaire à médiation cellulaire.



RÉDACTEUR-EN-CHEF

Dr Simon Noble

PRODUCTION

Michael Hariton

ÉDITEUR WEB

Dr Roberto Fernandez-Larsson

RÉDACTEUR DE L'ÉDITION FRANÇAISE

Emmanuel Trénado/Aides

TRADUCTION

Eurotexte

Tous les articles sont du Dr. Myrna Watanabé.



VAX est un bulletin mensuel qui présente des versions résumées et moins techniques d'articles du « IAVI Report », la lettre d'information sur la recherche de vaccins anti-VIH publiée par l'Initiative internationale de vaccins contre le sida (International AIDS Vaccine Initiative - IAVI). VAX est actuellement disponible en anglais, en français, en allemand, en espagnol et en portugais au format PDF (www.iavi.org/iavireport) ou sous la forme d'un bulletin électronique. Si vous souhaitez recevoir VAX par e-mail, envoyez-nous votre demande, en spécifiant la langue choisie, à l'adresse suivante : vax@iavi.org

IAVI est un organisme mondial dont la mission consiste à accélérer le développement et la distribution de vaccins préventifs contre le sida, dans l'espoir de mettre fin à l'épidémie de sida. Les interventions de IAVI visent quatre objectifs principaux : mobiliser les soutiens par la promotion de la cause du sida et les campagnes d'éducation, accélérer le progrès scientifique, inciter l'industrie pharmaceutique à participer au développement d'un vaccin anti-VIH et garantir un accès universel au vaccin.

Copyright © 2004

La plupart des vaccins contre d'autres affections que le VIH/sida utilisent traditionnellement des pathogènes atténués (virus et bactéries) qui déclenchent normalement la maladie. Découvert il y a plus de deux siècles, le premier vaccin visait à protéger les gens contre la variole. On a injecté aux hommes un virus responsable d'une maladie dermatologique de la vache pour les protéger contre le virus humain qui provoque la variole. Environ un siècle plus tard, le succès de ce vaccin a permis d'affaiblir les pathogènes responsables de la variole. Ce résultat s'obtient en laboratoire par la mise en culture du virus dans des tissus pendant une longue période jusqu'à ce qu'il opère une mutation de son matériel génétique. « Vivant mais atténué » (c'est-à-dire affaibli), le virus est alors sûr et constitue une protection contre la maladie. Le vaccin antipoliomyélitique oral de Sabin et les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle et la fièvre jaune sont notamment fabriqués de cette manière. En raison de leur quasi-similitude avec le virus pathogène, ces vaccins suscitent une puissante réponse immunitaire et apportent souvent une protection à vie contre la maladie. En revanche, pour l'hépatite A, on tue simplement le virus et on l'utilise comme vaccin.

Les nouvelles méthodes nécessaires au VIH

Le VIH mute très rapidement et sa structure génétique change même au sein de l'organisme d'un individu infecté. Il n'est donc pas aisé de fabriquer un vaccin contre le sida avec un virus VIH vivant mais atténué qui pourrait se multiplier puisqu'il est capable de se muter en pathogène et de rendre malade la personne vaccinée. On a envisagé d'élaborer un vaccin avec un VIH mort, mais le problème concret consiste à prouver que le VIH est complètement inactivé (c'est-à-dire mort).

L'incapacité de ces vaccins inactivés à protéger les singes contre le virus de l'immunodéficience simien (SIV), équivalent du VIH humain, a conduit les chercheurs à se mettre en quête de solutions meilleures et plus sûres.

Rôle des vecteurs viraux

La plupart des vaccins anti-VIH les plus prometteurs, qui sont actuellement développés et testés, utilisent des vecteurs viraux. Un vecteur est un virus non nuisible qui sert à véhiculer les antigènes VIH dans le système immunitaire. Les vecteurs ne sont conçus que pour transporter un petit fragment de matériel génétique du VIH qui n'est en aucune façon capable de déclencher une infection VIH. Une fois à l'intérieur des cellules de l'organisme, ce matériel génétique se convertit en protéine. Le petit fragment de protéine VIH est appelé « immunogène » parce qu'il engendre une réponse immunitaire.

Les chercheurs essaient de développer un vaccin tel que si le système immunitaire identifie l'immunogène VIH, il réagisse de la même façon qu'il le fait avec toutes les substances étrangères. Ils espèrent que les cellules T et B, qui font partie du système immunitaire, réagiront puissamment à l'immunogène et que certaines d'entre elles survivront ensuite plusieurs années (Cf. *Question de fond* de février et mars 2004). L'objectif visé est de conduire le système immunitaire à reconnaître les protéines VIH et à préparer des cellules à mémoire immunitaire durable qui seront en mesure de se « souvenir » des protéines VIH et de lutter contre le virus inté-

gral si la personne y est ultérieurement exposée par un comportement à risque.

Les différents vecteurs viraux

Les chercheurs ont développé de nombreux virus pour servir de vecteurs aux vaccins. Chaque vecteur présente ses avantages et ses inconvénients.

Plusieurs vecteurs viraux appartiennent à la famille des poxvirus dont la vaccine fait partie (vaccine de la variole). Certains virus de cette famille sont sûrs, car ils ne peuvent se répliquer (croître) dans l'organisme. La vaccine d'Ankara modifiée (MVA), virus de la vaccine affaibli, figure au nombre des poxvirus. Après de longues années d'études sur le MVA, les chercheurs ont développé des vaccins candidats à vecteur MVA qui font l'objet d'essais cliniques. Ces essais sont encore en cours, mais malheureusement les vaccins à vecteur MVA n'ont pas produit de fortes réponses immunitaires jusqu'ici. Les autres vecteurs de la famille des poxvirus comprennent la variole du canari (tirée d'un vaccin pour oiseaux) et la variole aviaire.

L'autre vecteur viral à l'œuvre dans les essais cliniques est l'adénovirus de type 5 (Ad5) proche du virus responsable du rhume commun. Le vecteur Ad5 est modifié de façon à ce qu'il ne puisse pas se répliquer. Le vaccin candidat Ad5 actuel produit une puissante immunité à médiation cellulaire (Cf. *Question de fond* de mars 2004). Un essai de phase 2 de « preuve de concept » s'apprête à démarrer. Il cherchera à établir si l'immunité à médiation cellulaire peut prévenir l'infection ou atténuer la maladie chez les personnes vaccinées qui sont ultérieurement exposées au VIH par un comportement à risque.

Les autres vaccins anti-VIH en essais cliniques intègrent des virus adéno-associés et des alphavirus. Le virus adéno-associé n'est pas un adénovirus, mais on le trouve souvent dans les infections adénovirales. Les alphavirus développés comme vecteurs de vaccin comprennent des formes atténuées des trois virus de l'encéphalite équine, de la forêt de Semliki et Sindbis. Le vecteur viral de l'encéphalite équine est actuellement testé dans le cadre d'essais cliniques.

Combinaisons

On utilise parfois un vaccin à vecteur viral dans une stratégie de « prime boost » en deux étapes. Généralement, on inocule un petit fragment de matériel génétique (sous la forme d'un vaccin ADN) pour préparer le système immunitaire, puis un vecteur viral pour le stimuler. On espère que cette « primo-inoculation » permettra de mieux concentrer la réponse immunitaire sur l'immunogène VIH plutôt que sur les protéines qui composent le vecteur viral. Certains chercheurs ont choisi deux vecteurs viraux différents pour véhiculer l'immunogène, l'un pour amorcer la réaction immunitaire, l'autre pour la stimuler ensuite.

L'emploi des vecteurs viraux est une méthode prometteuse pour la mise au point d'un vaccin efficace et sûr contre le VIH, mais il faudra entreprendre d'autres essais cliniques avant d'identifier la combinaison ou le vecteur idéal et de démontrer toutes les possibilités sur lesquelles débouche cette approche.

QUESTION DE FOND

COMPRENDRE

les vecteurs VIRAUX