

**Pr Christine Katlama**

Maladies Infectieuses et Tropicales  
APHP Hôpital Pitié-Salpêtrière  
Paris, France

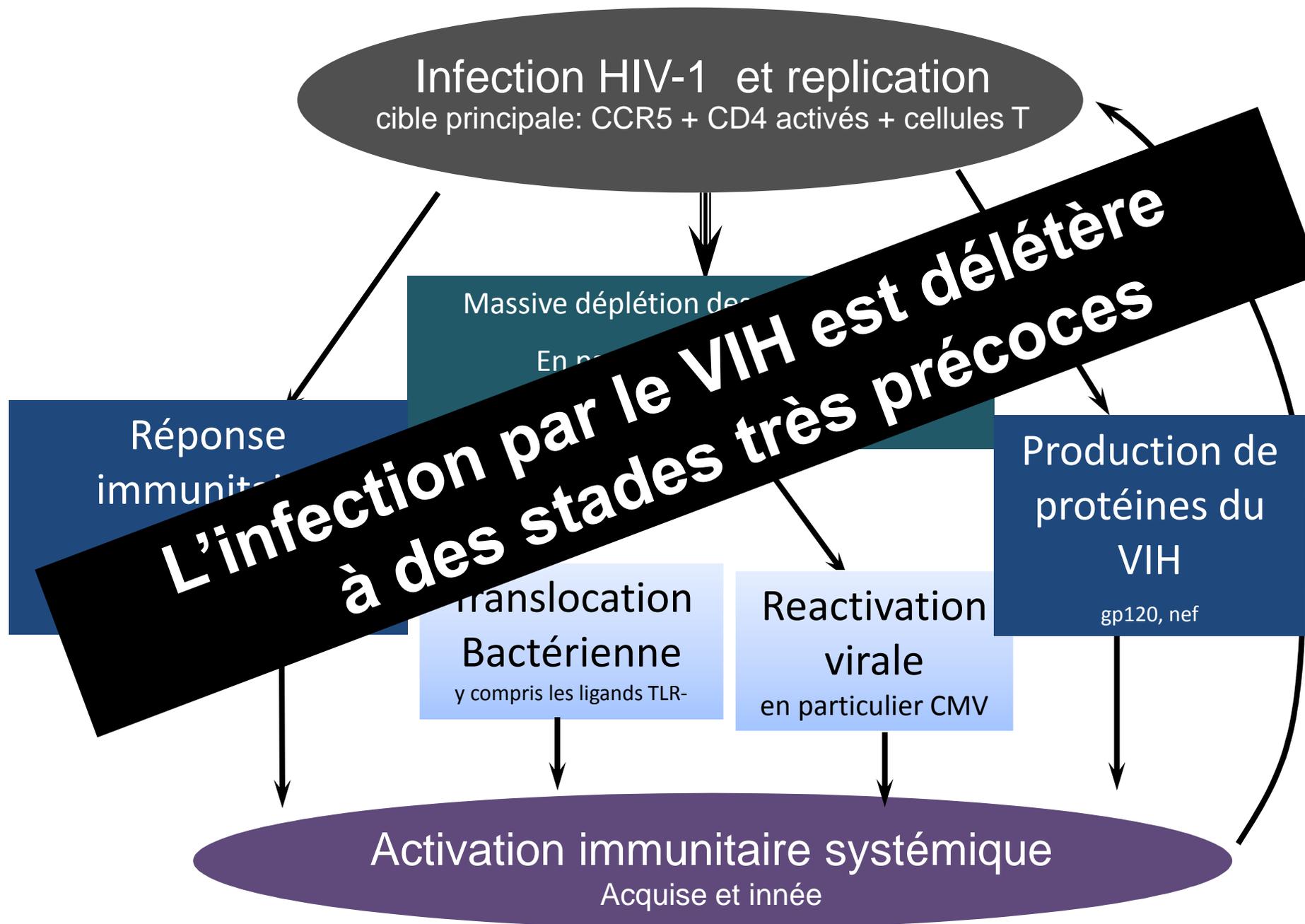


**Stratégies  
Antirétrovirales  
Innovantes  
AFRAVIH Alger 2014**



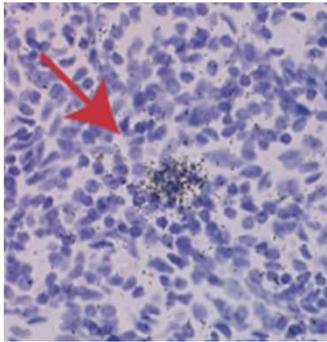
# Stratégies Antirétrovirales

- Avancées récentes en physiopathologie
- Initiation de traitement
- Nouvelles molécules
- Individualiser
- Alléger



# Persistance d'une inflammation malgré la suppression virale

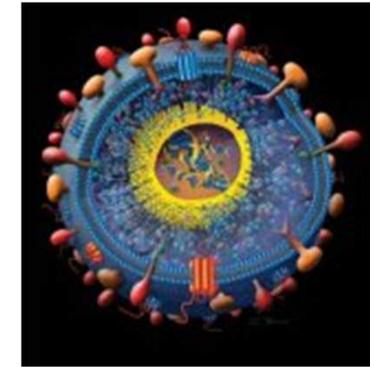
**HIV production**



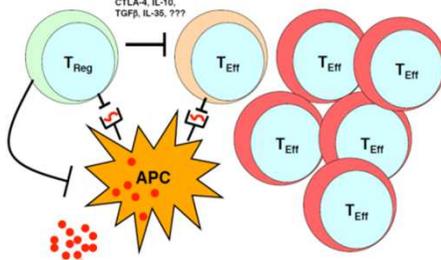
**Syndrome métabolique**



**Coinfections  
CMV HBV HCV**



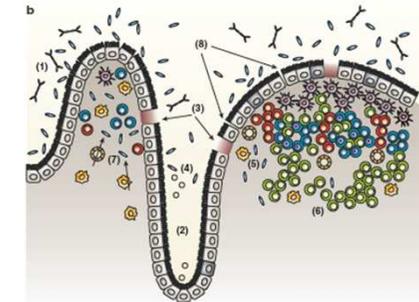
**Perte de  
régulation CD4**



**Inflammation**

↑ Monocyte activation  
↑ T cell activation  
Dyslipidemia  
Hypercoagulation

**Translocation  
microbienne**



**Co-morbidités  
Vieillessement**

*From S Deeks 2013*

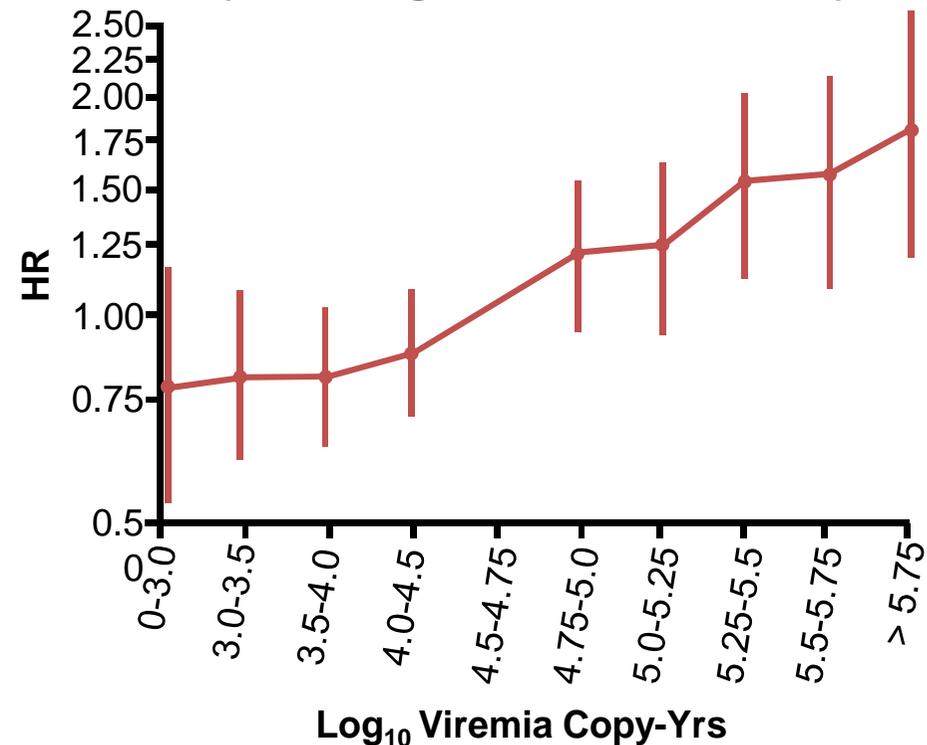
# La charge virale cumulée est prédictive de la mortalité sous ART

- Etude observationnelle
- ART Cohort Collaboration  
33,563 pts
- Virémie cumulée estimée (copies –années)
- Après ajustement sur age , sexe, FDR VIH , BL

**Virémie quantitative persistante est prédictive de**

- **Mortalité ( toute cause )**  
**All-cause mortality**
- **AIDS-related mortalité**

**Hazard of All-Cause Mortality by Viremia Copy-Yrs Deciles (Controlling for Cross-sectional VL)**



*Mugavero M, et al. CROI 2014. Abstract 565.*

## Cohorte HOPS :

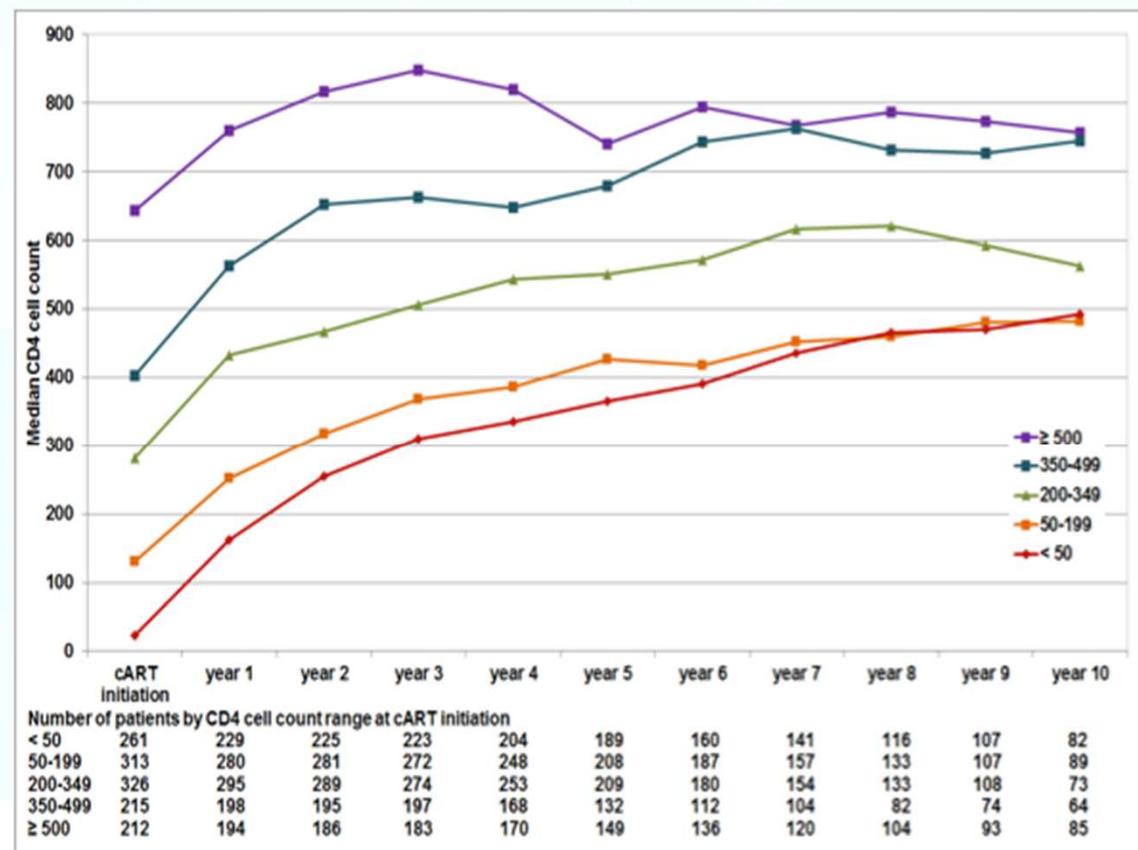
Plus tôt le traitement est débuté  
plus tôt est normalisé le taux de lymphocytes CD4

- Cohorte HOPS
- 1327 patients
- Suivi : 7-9 ans
- > 85 % ART

### Facteurs Augmentation risque

Age per 10 years	1.85 (1.45-2.35)	< 0.001
Black race	1.72 (1.04-2.85)	0.036
Public insurance	1.96 (1.16-3.32)	0.012
IDU HIV risk	2.33 (1.22-4.43)	0.010
Heterosexual HIV risk		
CD4 < 50 cells/mm <sup>3</sup>	2.05 (1.09-3.84)	0.025
CD4 50-199 cells/mm <sup>3</sup>	2.24 (1.24-4.04)	0.007
CD4 200-349 cells/mm <sup>3</sup>		

### Evolution des CD4 en fonction de la valeur pre ART



## Diapositive 6

---

28

reference à completer

Christine Katlama; 25/03/2015

# TEMPRANO ANRS 12136 :

Y a t-il un bénéfice à un tt ARV précoce et à une prophylaxie INH?

*Etude randomisée factorielle de supériorité*

ARV selon OMS	<b>Bras 1:</b> ART OMS <b>Bras 2:</b> WHO-ART initiation + 6-month IPT
ARV immédiat	<b>Bras 3:</b> ART Immédiat <b>Bras 4:</b> ART immédiat + 6-month IPT

Adaptation des critères inclusions CD4 selon évolution critères OMS

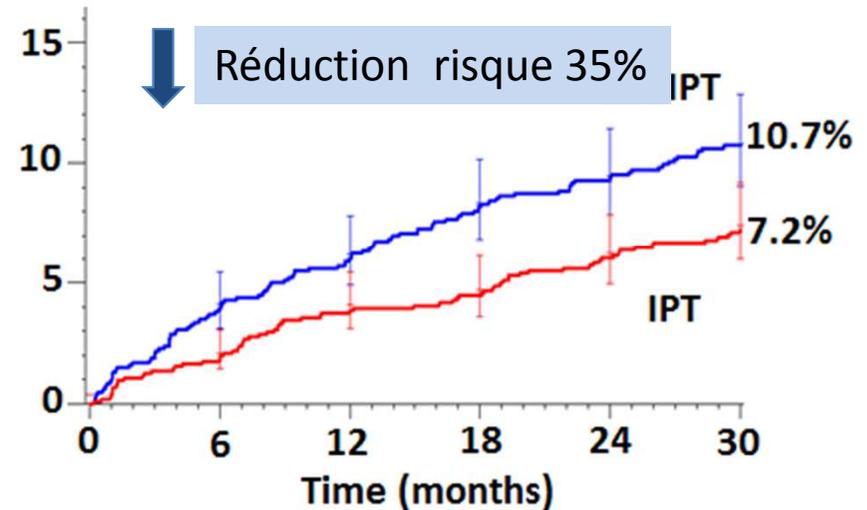
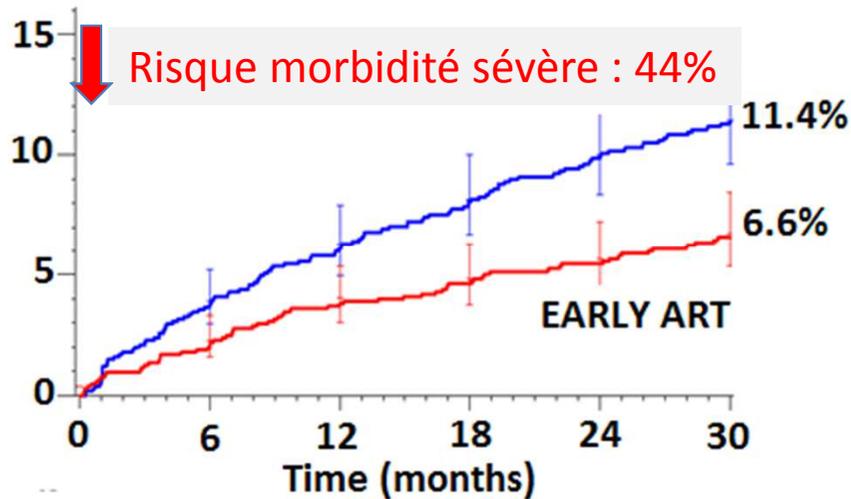
CD4 < 200/mm<sup>3</sup> 2008 – 2009  
CD4 < 350/mm<sup>3</sup> 2010 -2012 juill  
CD4 < 500/mm<sup>3</sup> Juill 2012 -2014

## Caractéristiques des 2056 patients

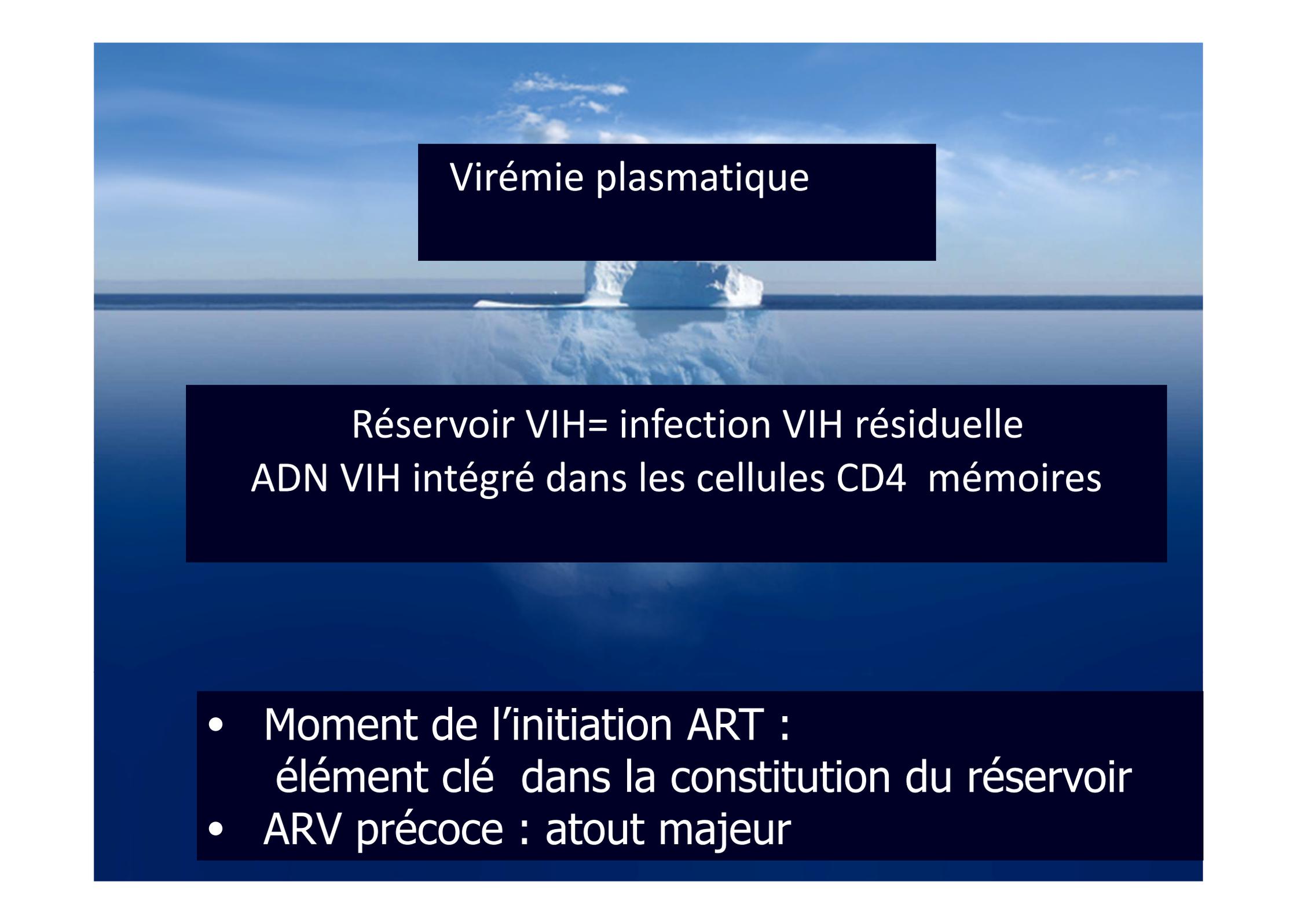
Femme , n (%)	1613	78%
Age, med (IQR)	35	(30-42)
CD4 / mm <sup>3</sup> , med (IQR)	<b>465</b>	(369-573)
CD4 /mm <sup>3</sup> , n (%)		
<350	426	21%
350-499	781	<b>38%</b>
≥ 500	849	<b>41%</b>
HIV-1 RNA med log <sub>10</sub> c/ml(IQR)	4.7	(4.0-5.3)
QuantIFERON-TB test positif *, n (%)	337	(35 %)

# Temprano ANRS 12136 :

Bénéfice à un tt ARV précoce et à une prophylaxie INH



	n	Taux % Pts / année	RRa	p	Number of episodes of severe morbidity	OVERALL	WHO ART	WHO ART + IPT	Early ART	Early ART + IPT
ARV OMS	111	4.9								
ARV Précoce	64	2.8	<b>0.56</b>	<i>0.0002</i>						
Pas d'INH	104	4.7								
INH	71	3.0	<b>0.65</b>	<i>0.005</i>						
					<b>TOTAL</b>	<b>204</b>	<b>75</b>	<b>60</b>	<b>41</b>	<b>28</b>
					All-cause deaths	47	16	10	13	8
					Tuberculosis	85	<b>41</b>	16	<b>17</b>	11
					Bacterial	56	14	28	7	7
					Cancers, non AIDS	5	1	2	1	1
					Cancers, AIDS	4	0	3	0	1
					Others AIDS	7	3	1	3	8

A photograph of an iceberg floating in the ocean under a blue sky with light clouds. The iceberg is mostly submerged, with only a small portion visible above the water line. The water is a deep blue, and the sky is a lighter blue with some white clouds.

## Virémie plasmatique

Réservoir VIH= infection VIH résiduelle  
ADN VIH intégré dans les cellules CD4 mémoires

- Moment de l'initiation ART :  
élément clé dans la constitution du réservoir
- ARV précoce : atout majeur

# Flash ADN :

## Une large étude transversale

Etude transversale

Patients HIV+

- ARV > 3 ans
- Cv < 50 copies depuis > 2 ans

- 522 patients
- Durée ARV : 13 ans
- Suppression virale : 5, 5 ans
- CD4 : 666/mm<sup>3</sup>
- Nadir CD4 : 222 /mm<sup>3</sup>
- Pas d'échec virologique :

ADN réservoir PBMC total  
Mediane : 323 cp/ millions PBMC

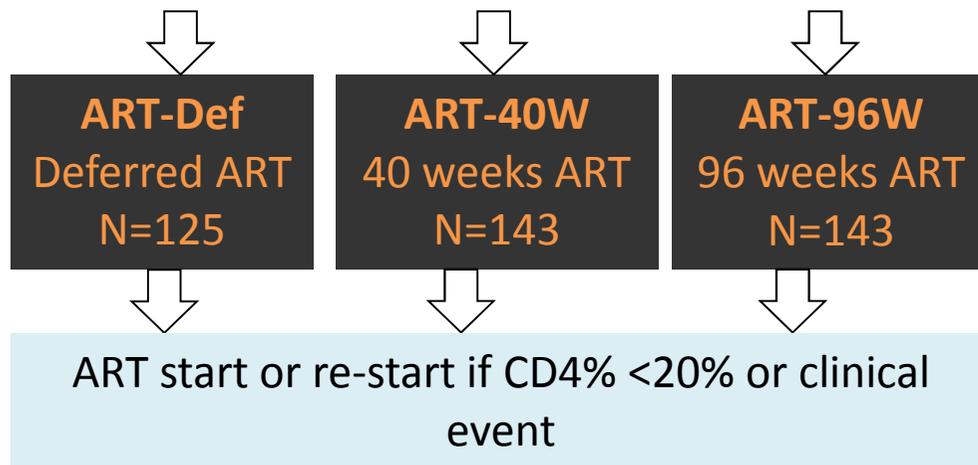
< 150 cp  
28%

150 – 1000  
55%

1 000 cp  
16 %

# CHER : evaluation du bénéfice du traitement ART immédiat versus différé chez l'enfant

HIV infection diagnosed <12 wks and CD4% >25%

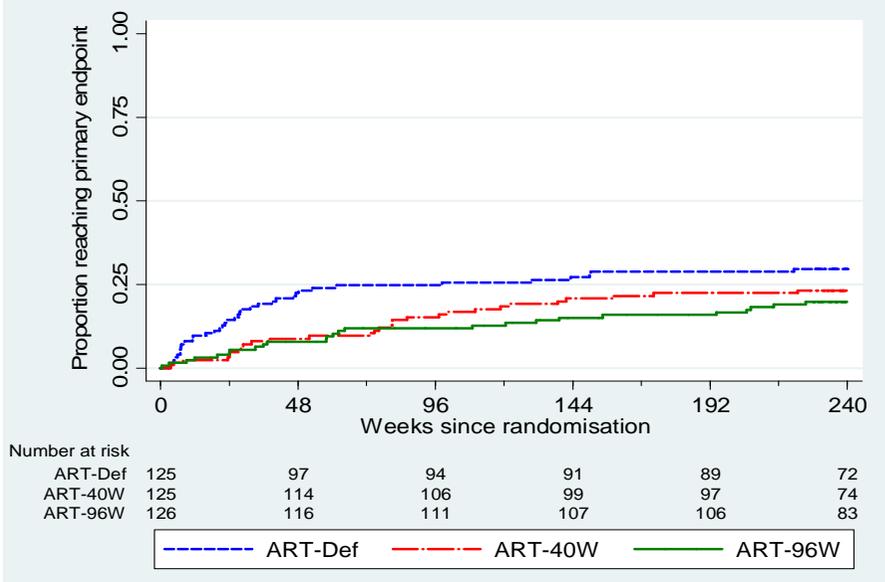


Violari et al. NEJM 2008;  
Cotton et al. Lancet 2013

Décès ou 1<sup>st</sup> ligne ART  
HR (95% CI) relative to ART-Deferred  
ART-40/96W: 0.65 (0.43 - 0.98, p=0.04)

Probabilité de décès ou 1<sup>o</sup> événement VIH sévère

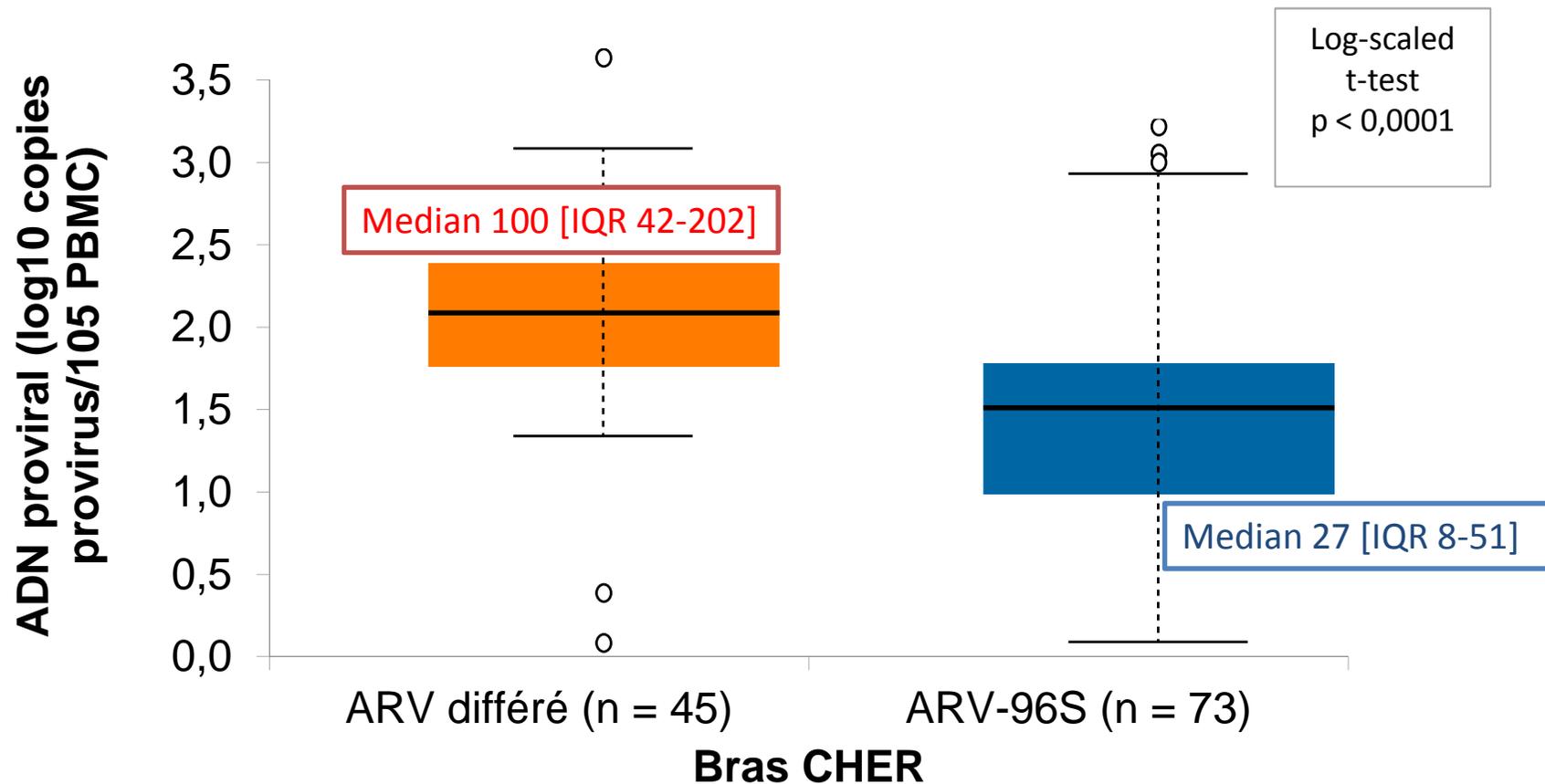
76% reduction  
De mortalité p=0.0002  
TAR précoce vs plus tard (32 sem) ART



CROI 2015 - D'après Payne HA et al., abstr. 35

# CHER : le traitement précoce réduit le réservoir viral ADN VIH à S96

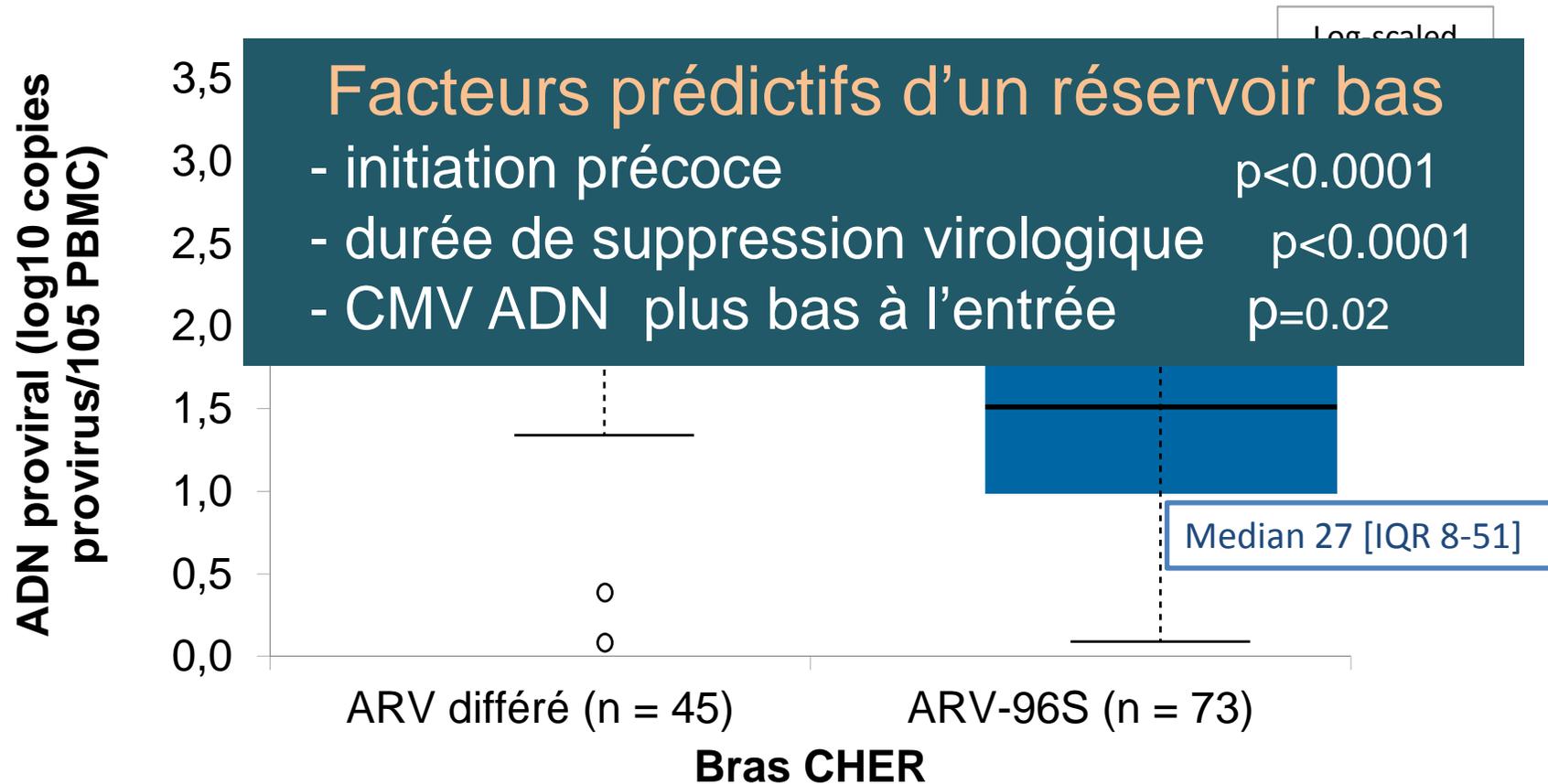
- À 96 semaines, différence très significative sur le réservoir viral entre les 73 enfants ART précoce et les 45 enfants à ART différé



- La réduction du réservoir est fortement associée au traitement précoce et au maintien de la suppression virale

# CHER : le traitement précoce réduit le réservoir viral ADN VIH à S96

- À 96 semaines, différence très significative sur le réservoir viral entre les 73 enfants ART précoce et les 45 enfants à ART différé



- La réduction du réservoir est fortement associée au traitement précoce et au maintien de la suppression virale

# Contrôler plus tôt la réplication du VIH est la meilleure façon de préserver l'avenir

- **Nadir de CD4 et ratio CD4/CD8** est un prédicteur du décès; morbidité (C Vasc), de cancer, d'échec du traitement.
- **Plus de 500 CD4 et CD4/CD8 > 1** :  
le meilleur moyen de préserver l'avenir clinique
- **Ne jamais laisser filer la réplication**
- **ARV en Primo Infection:**
  - normalise l'activation immunitaire
  - **Limiter le set point viral**
  - Limitation de la taille du réservoir



# Le traitement ARV une arme clé de la prévention

## HPTN 052



Essai randomisé  
**1763** HIV couples hétéro sérodifférents avec  
entre 350 et 550 CD4

Preservatif recommandé  
Afrique ++/ Asie  
ART immédiat vs ART différé  
96% suppression viro

**Transmission : 1 vs 27**

**96% réduction transmission**

*Beatriz Grinsztejn et al.*

*Lancet Infect Dis 2014;14: 281–90*

## PARTNER



- Etude observationnelle europe
- **767 couples** sérodifférents  
(homo masculins et hétéro)  
Rapports occasionnels non protégés  
Pas d'utilisation de PEP ni de PrEP
- Après 894 couple-années de  
suivi et med 15 000 RS non  
protégées

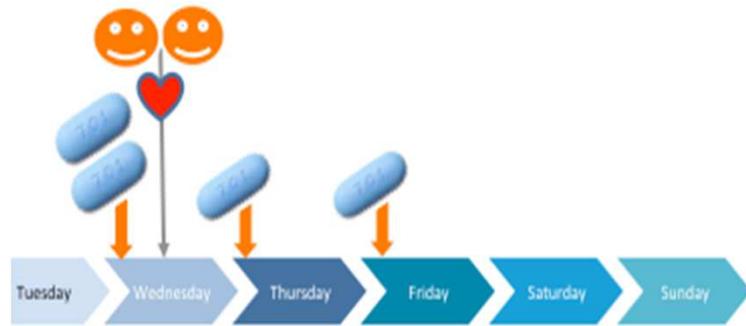
**Transmission : 0**

Suivi nécessaire / ET du %

*Rodger A, CROI 2014, Abs. 153LB*

# IPEGAY : efficacité d'une PReP à la demande

Etude randomisée versus placebo

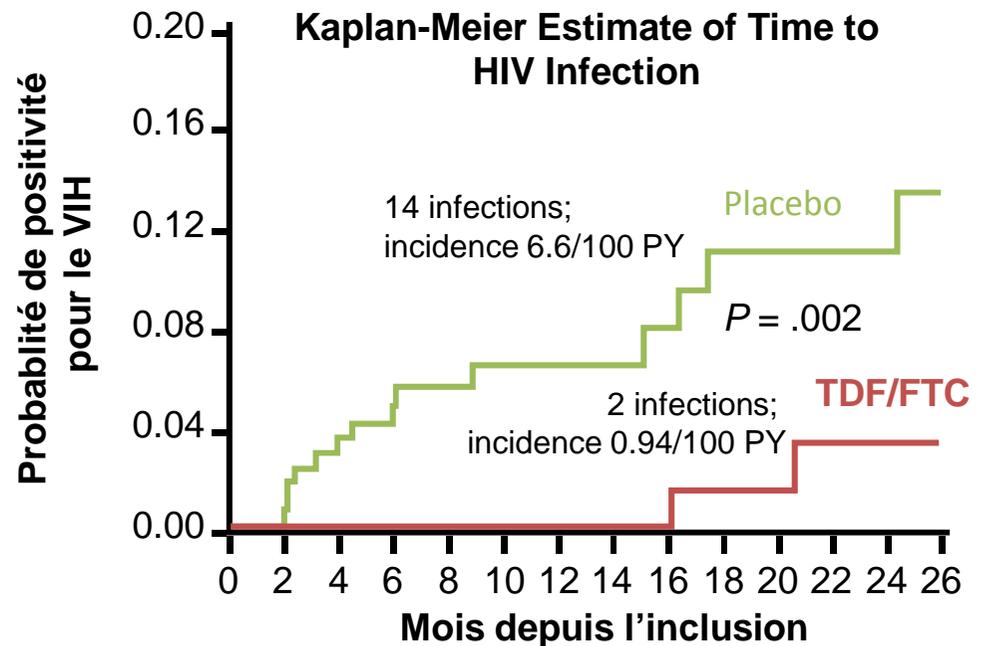


- Âge : 35 ans
- Usage drogues : 45%
- ND Rs dans la semaine : 10 (6-10)
- Nb partenaires dans le mois : 8 (5-17)

Incidence STI : 38 % (TDF) et 32 % (Pbo)

Molina JM, et al. CROI 2015. Abstract 23LB.

- 353 patients suivis



Pts à risque, n

Placebo	201	141	74	55	41
TDF/FTC	199	140	82	58	43

# Contrôle de la réplication virale

- Pour prévenir les dommages irréversibles de la réplication
- Pour libérer la personne VIH du stress contagiosité
- Pour stopper la transmission entre individus



**Une protection optimale pour soi et pour l'autre**

# Antirétroviraux : 2015

NRTI	NNRTI	Protease	Inhib Intégrase	CCR5
TDF Viread <sup>R</sup> TDF/FTC ABC Ziagen ABC/3TC Kivexa 3TC/FTC	Nevirapine <i>viramune<sup>R</sup></i>  Efavirenz <sup>R</sup> <i>sustiva</i>  Rilpivirine <sup>R</sup> <i>Edurant</i>  Etravirine	Lopinavir <i>Kaletra<sup>R</sup></i>  Atazanavir <i>Reyataz<sup>R</sup></i>  Darunavir <i>Prezista<sup>R</sup></i>	Raltegravir <i>Isentress<sup>R</sup></i>  Elvitegravir <i>Stribild<sup>R</sup></i>  Dolutegravir <i>Tivicay<sup>R</sup></i>	Maraviroc <i>celsenti<sup>R</sup></i>

- Malgré puissance et simplicité des combos fixes
- Standard ART est toujours une

# Inhibiteurs d intégrase INI

une classe incontournable de l'arsenal thérapeutique

- Mécanisme action unique : integration virale
- 3 molécules Raltegravir  
Elvitégravir  
Dolutégravir ; à venir cabotegravir
- Action virologique TURBO: Indétectabilité en 6-10 sem
- Excellente tolérance clinique et biologique .expérience prolongée RAL
- Compact et simple
- Barriere génétique satisfaisante RAL / très satis DTG

# Traitements combinés STR

## Ultra adaptés à une maladie chronique

- **Simplicité**

prise uni-quotidienne

facilité observance

Loi du tout ou rien

- **PK** : attention aux différences de demi vies

- **Pas d'adaptation** possible de dose

- **Ne pas oublier** ce qu'ils contiennent!!

- **NNRTI**

TDF/FTC/EFV Atripla<sup>R</sup>

TDF/FTC/RPV Eviplera<sup>R</sup>

- **INI**

TDF/FTC//EVG/c :Stribild<sup>R</sup>

ABC/3TC/DTG : Triumeq<sup>R</sup>

- **IP**

DRV /cobi : RezoIsta<sup>R</sup>



mais fixes et non adaptables

# Molécules antirétrovirales en développement

- Puissance
- Tolérance améliorée
- Coformulable
- Demi vie longue
- Robustesse et barrière à la résistance plus élevée



- Pour réduire
  - Prises ; coformulation STR
  - besoin monitoring
- Optimiser la délivrance

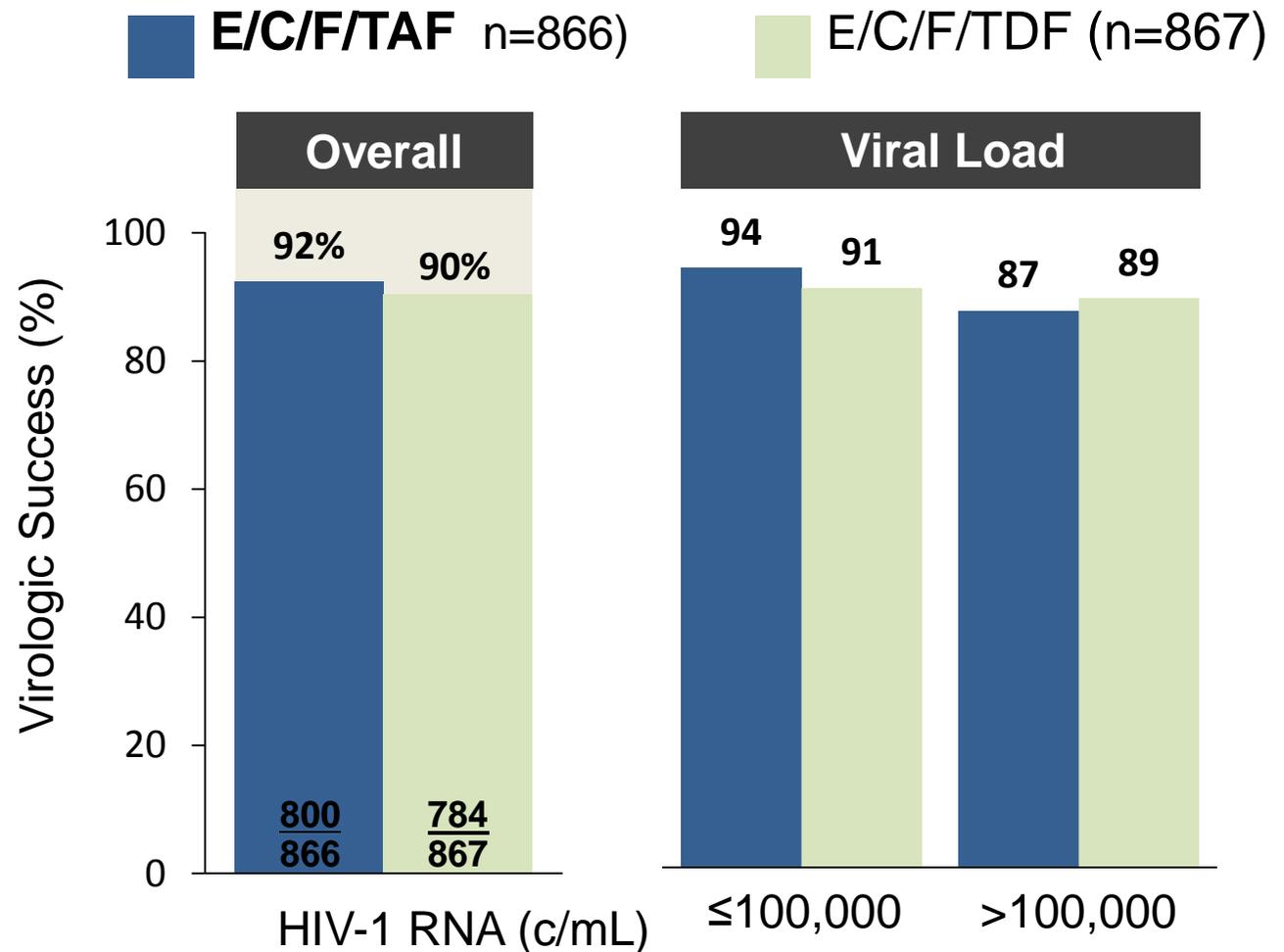
NRTI	NNRTI	Inhib Integrase
TAF	LPA 278	Cabotegravir GS 744
	Doravirine MK-1439	<b>Inhibiteurs de maturation</b> BMS GSK 8999 <b>Inhibiteurs attachement</b> BMS-663068

# Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF)

*Une version nouvelle d'une molécule largement utilisée*

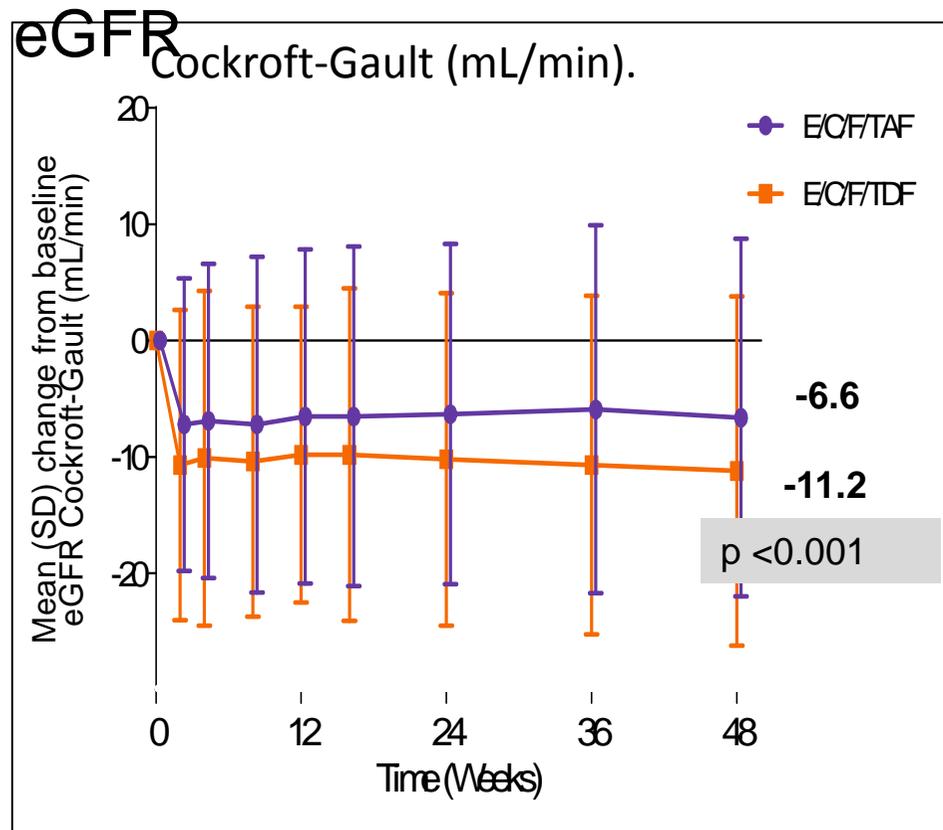
- NRTI Prodrogue converti en TFV-DP Viread®
- Plus actif que TDF, 1.5 log vs 1.0 log VL reduction
- *Concentration intracellulaire ++ plasma*
- Co-formulable; 10 mg/j

TAF vs TDF + FTC+Elvitegravir/cobi chez naifs

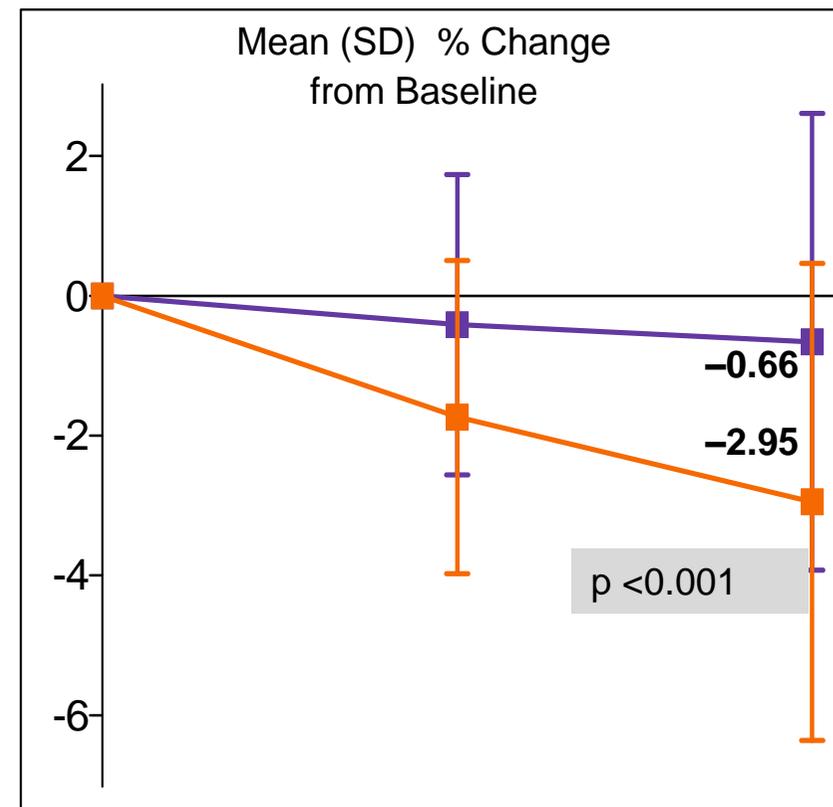


# TAF vs TDF+ Elvitegravir/c étude 104 et 111 impact sur rein et os

TAF: Réduction moindre



TAF : Pas d'impact sur DMO



# Molécules Longue durée

*Une option majeure pour le traitement et la prévention*

## Rilpivirine LA

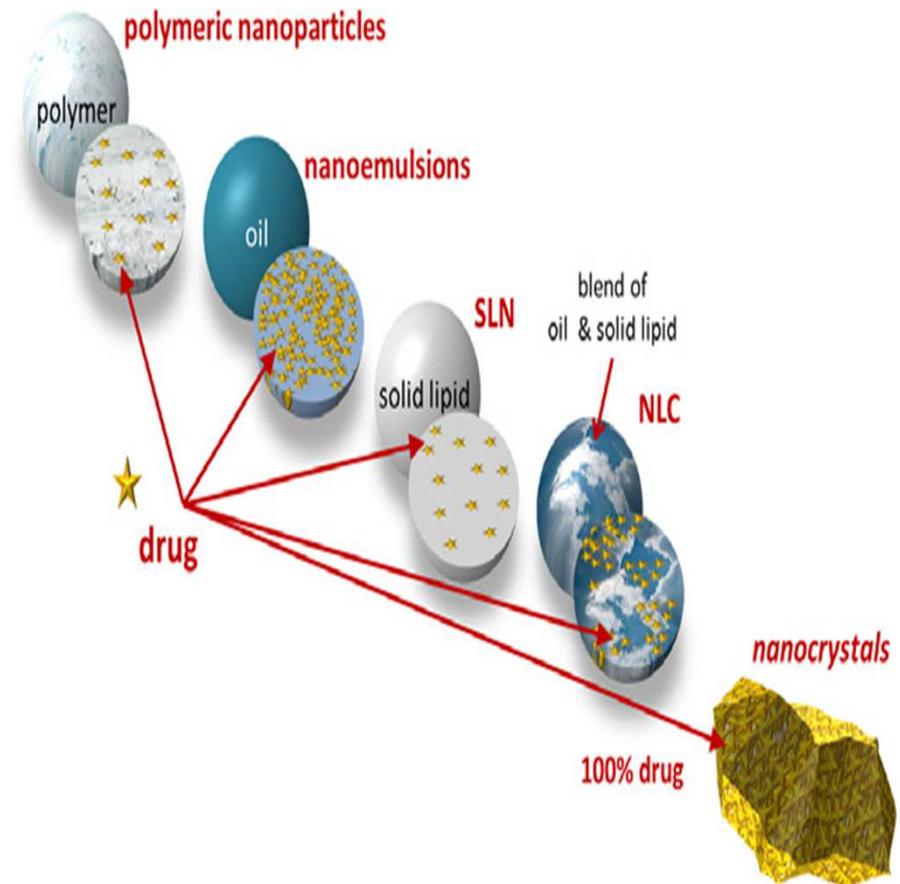
- nanosuspension NNRTI
- injections IM mensuelle

## GSK744 cabotegravir LAP

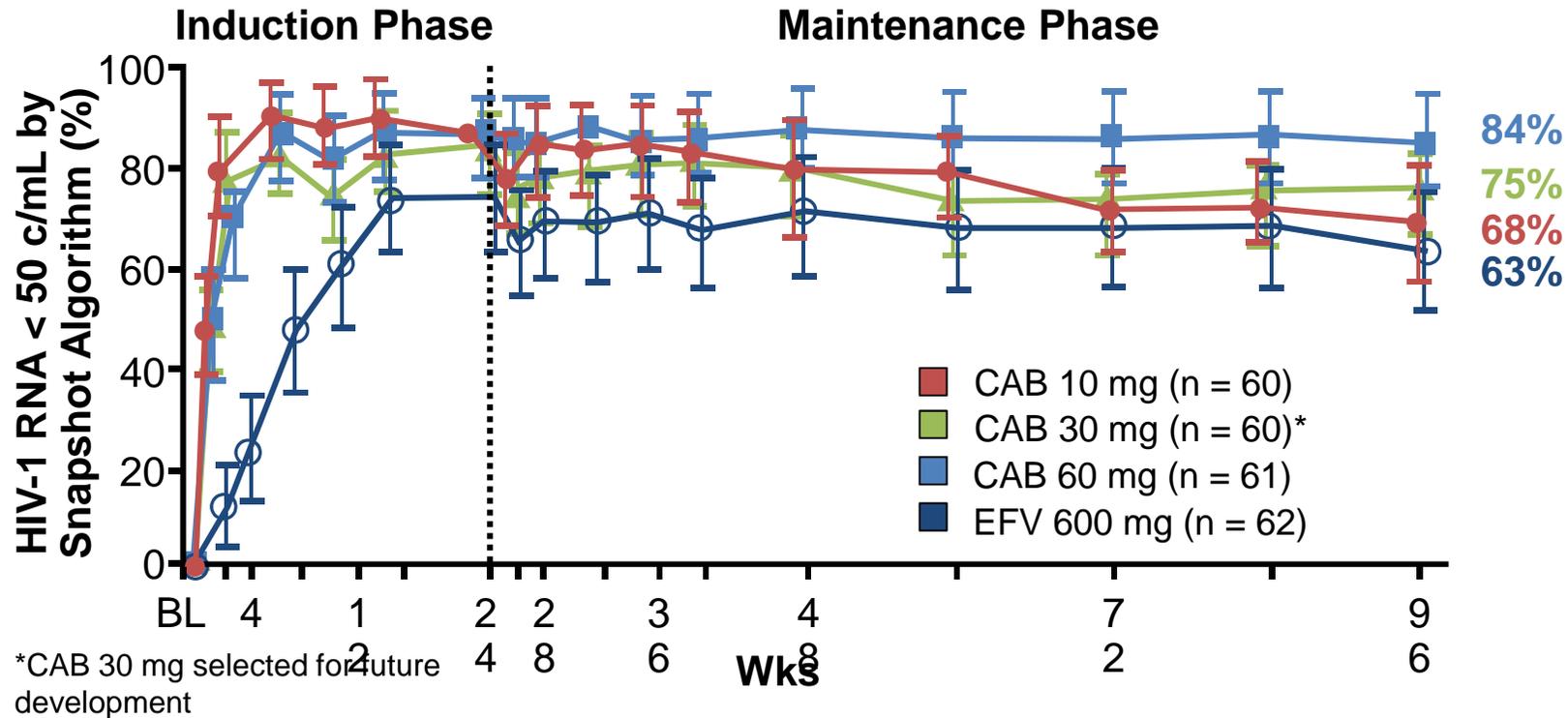
- nanosuspension INI IM SC
- mensuel ou trimestriel
- 200-1200 mg tested

## GSK 744 oral (Etude Latte)

- 10 20 30 60 mg + TDF/FTC
- Efficacité : > 90%



# LATTE: Cabotegravir efficacité virologique S96



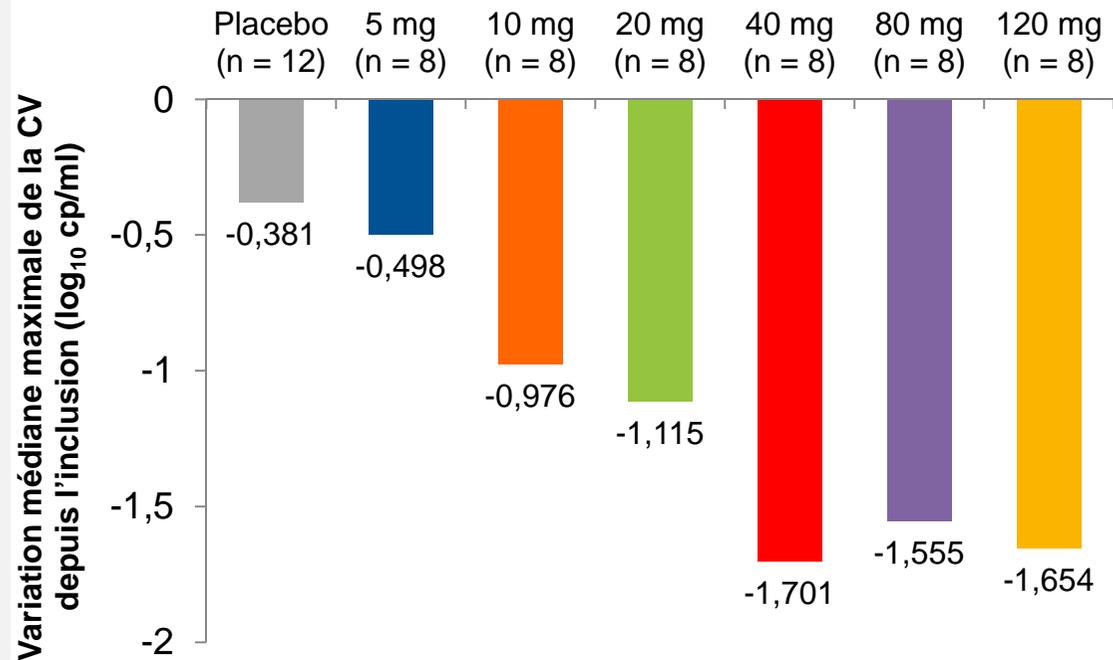
**Echec virologique** : 6 ( 2 EFV et 4 CAB)

- résistance à la RPV n= 3 sous CAB 10 mg : E138Q ; K101E et E138A ; K101E et E138K avec 1 souche Resist INI (Q148R)

**Tolérance** Peu d'arrêts pour EI

# BMS-955176: Inhibiteur de maturation

- Nouvelle classe
- Mode d'action : inhibition du dernier clivage de la protéase
- *In vitro*, sensibilité non modifiée par les variants de Gag
- Phase IIA escalade de doses
- Doses testées 5, 10, 20 or 40 mg +80 et 120 mg
- 10 jours monothérapie



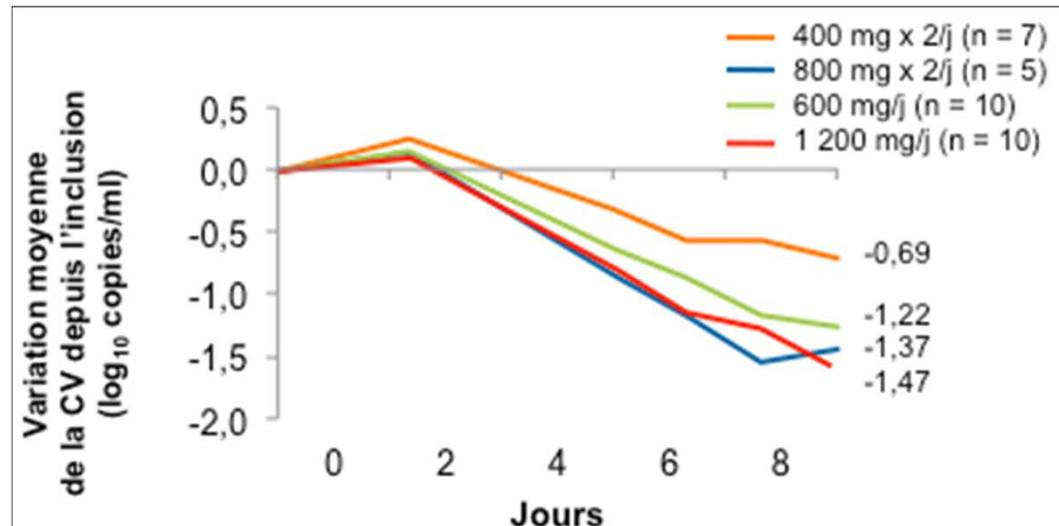
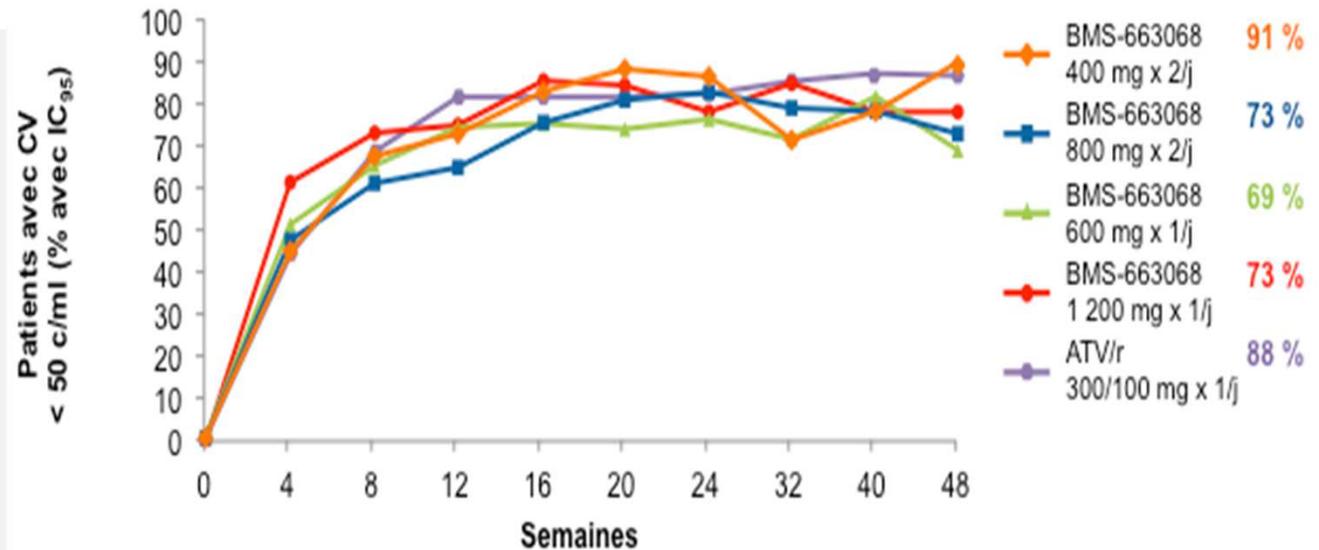
- Dose-réponse avec plateau de l'ordre de -1,6 log<sub>10</sub> cp/ml entre 40 et 120 mg
- Bonne tolérance sur la période d'étude

Thompson M et al. CROI 2015, abstract 545

# BMS-663068 : inhibiteur d'attachement

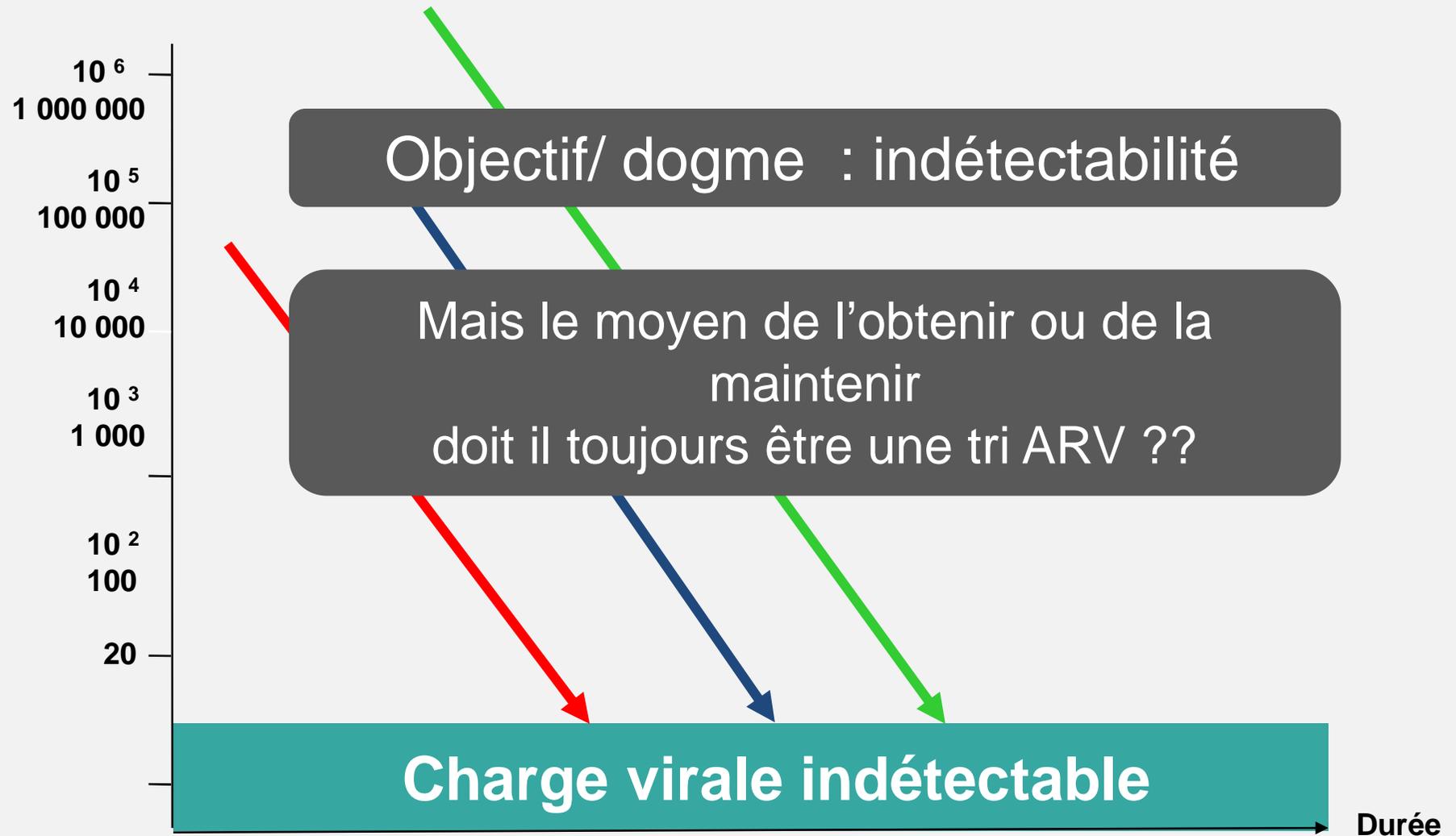
## Etude phase 2B chez patients prétraités

- 1<sup>er</sup> inhibiteur de l'attachement de la gp120
- Activité *in vitro* vis-à-vis des virus VIH-1, indép du co-R
- Pas de R croisée avec autres ARV résistants



Thompson M et al. CROI 2015,  
abstract 545

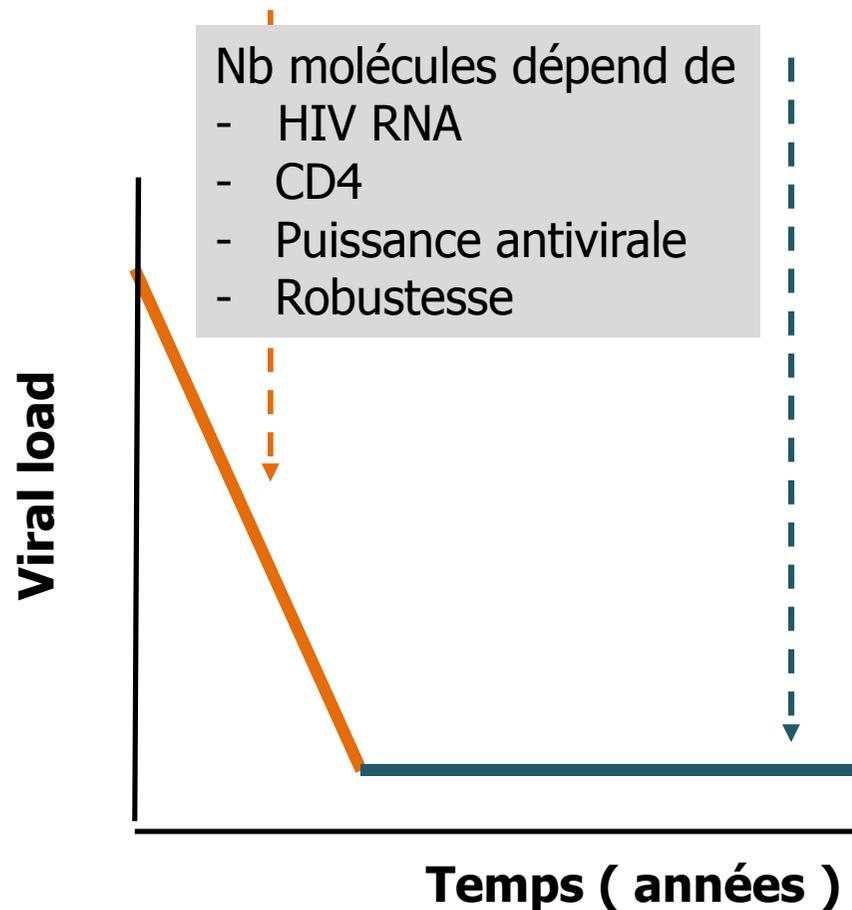
# Objectif du traitement ARV



# Induction et Entretien du traitement antirétroviral

## Nouveaux concepts : INDIVIDUALISER

### Induction



### 1996 Trithérapie : une révolution

#### 2015

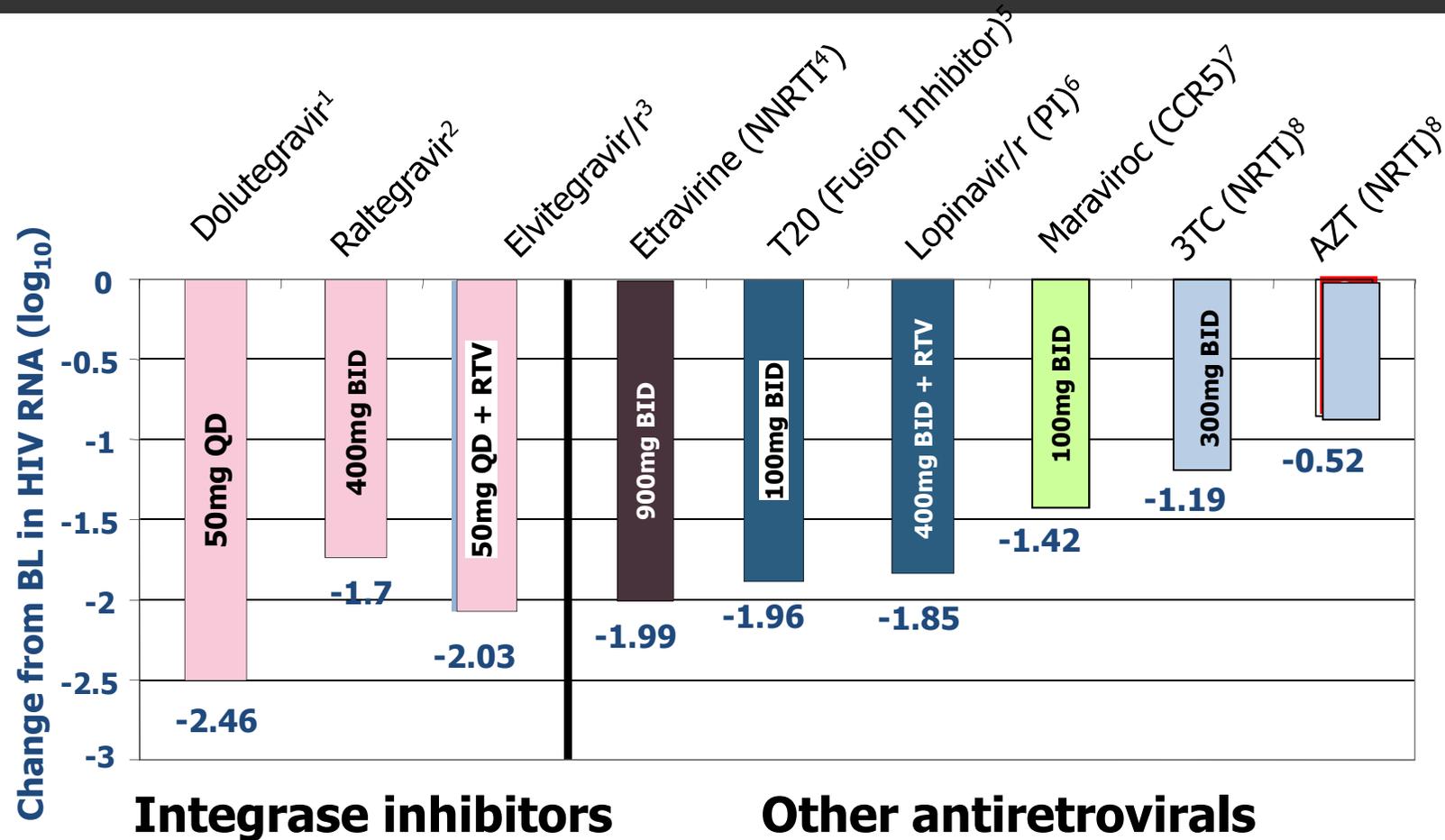
#### Le contexte a changé

- Molécules plus puissantes
- Molécules plus robustes
- Traitement plus précoce avec CD4 plus élevés et CV plus faibles

#### Quelles stratégies ?

Monothérapies  
Bithérapies  
Posologies réduites

# La puissance des ARV a augmenté au cours du temps



1. Lalezari J. 5<sup>th</sup> IAS 2009, Cape Town, abstract TUAB105.

2. DeJesus E. J Acquir Immune Defic Syndr 2006 ; 43:1-5.

3. Markowitz et al. JAIDS Volume 43(5) 15 December 2006 pp 509-515.

4. Sankatsing et al. AIDS 2003, 17:2623-2627.

5. Kilby JM. AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18:685-694.

6. Murphy RL. AIDS 2001;15:F1-F9.

7. Fätkenheuer G et al. Nat Med 2005 Nov; 11:1170-1172.

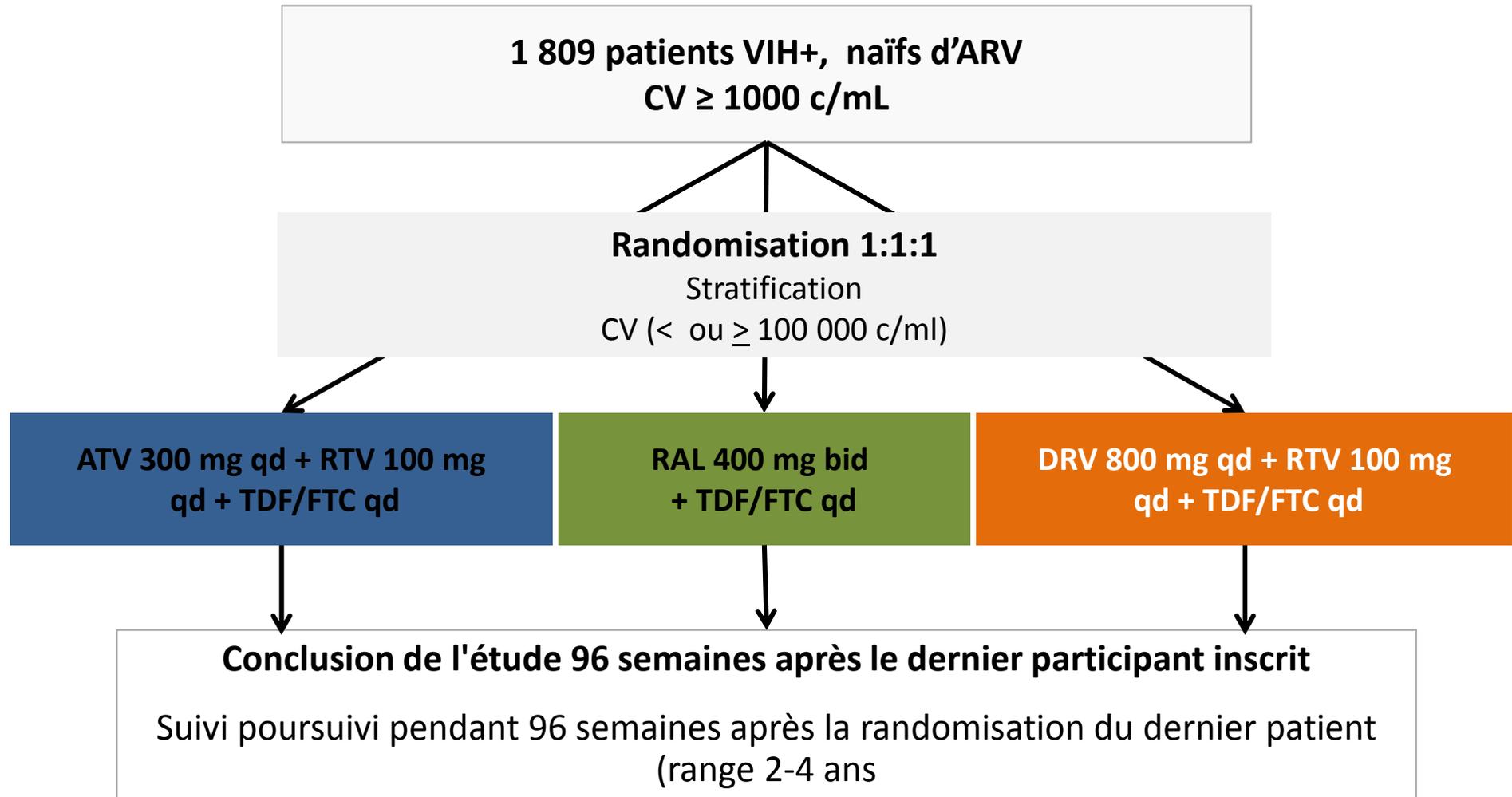
8. Eron JJ, N Engl J Med 1995, 333:1662-1669.

# Traitement ARV à vie

## Quelles questions ?

- Quelle stratégie pour qui ?
- Comment entretenir le succès ?
- Peut on alléger le traitement ?
- Y a t il de nouveaux biomarqueurs ?
- Comment vieillir sous ARV ?

# ACTG 5257 : ATV vs RAL vs DRV

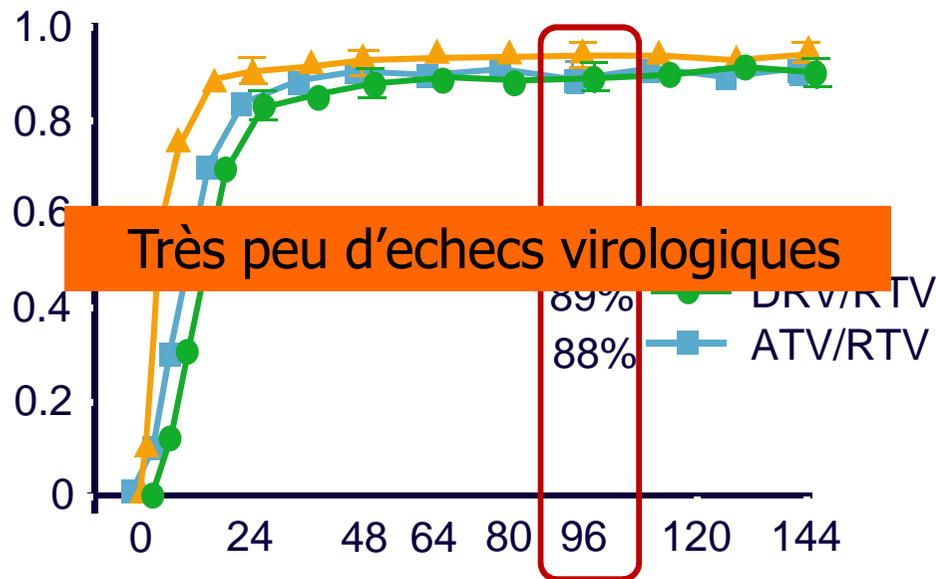


\* A l'exception de RTV, tous les médicaments antirétroviraux ont été fournis par l'étude

# A5257 : ATV vs RAL vs DRV

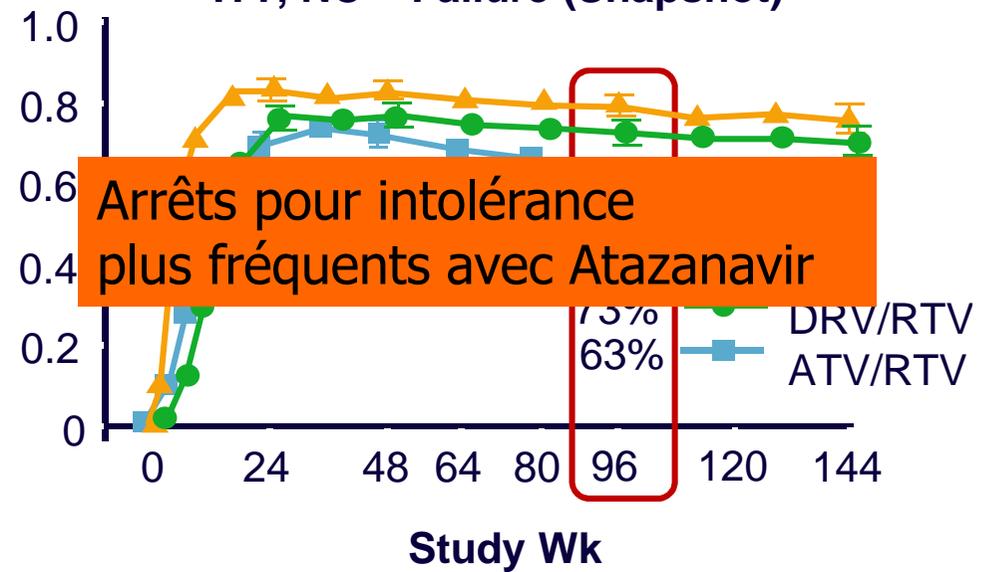
## Proportion CV $\leq 50$ copies/mL

ITT, Regardless of ART Change



	24	48	96	144
ATV/r	83%	90	88%	90%
RAL	90%	92%	94%	94%
DRV/r	83%	88%	89%	90%

ITT, NC = Failure (Snapshot)



	24	48	96	144
ATV/r	70%	73%	63%	62%
RAL	84%	83%	80%	76%
DRV/r	77%	77%	73%	71%

# Individualiser le traitement ARV

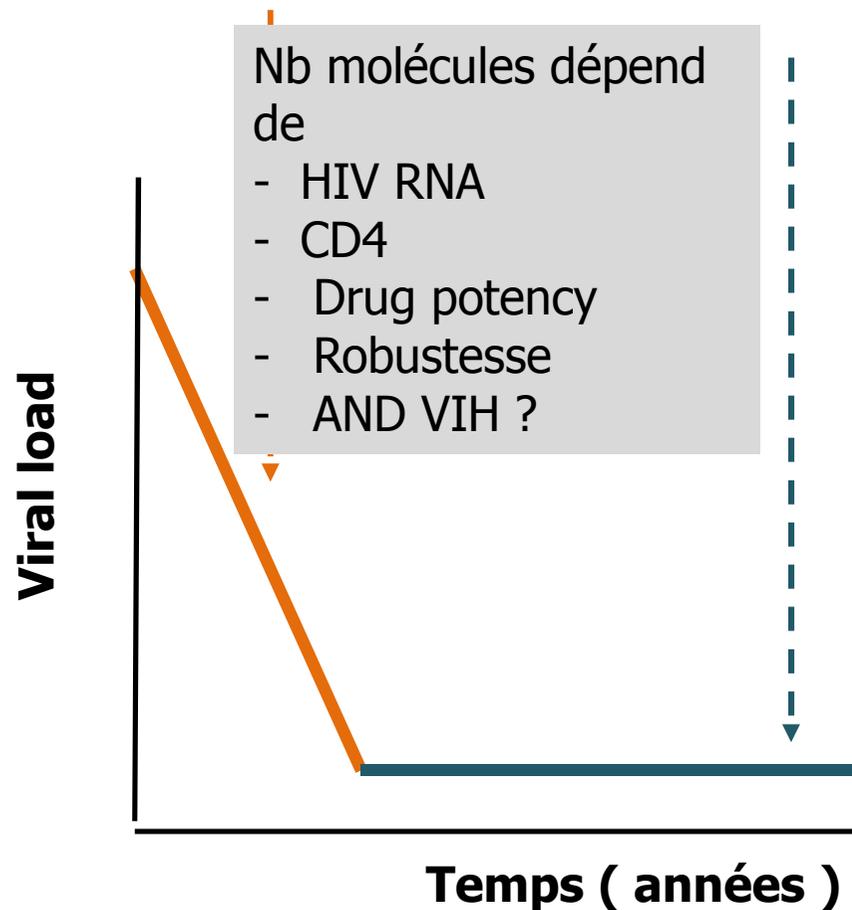
## Pourquoi ?

- Adapter le traitement au statut immuno viro du patient ( CD4 et CV)
- Diminuer le poids des ARV sur l'organisme
- Prévenir/Réduire la toxicité
- Comorbidités
- Epargner le capital moléculaire du patient
- Réduire les couts



# Peut-on initier un traitement antirétroviral allégé ?

## Induction



## 1996 Trithérapie : une révolution

### 2014

- Molécules plus puissantes
  - Molécules plus robustes
- Traitement plus précoce avec CD4 plus élevés et CV plus faibles

### Quelles stratégies ?

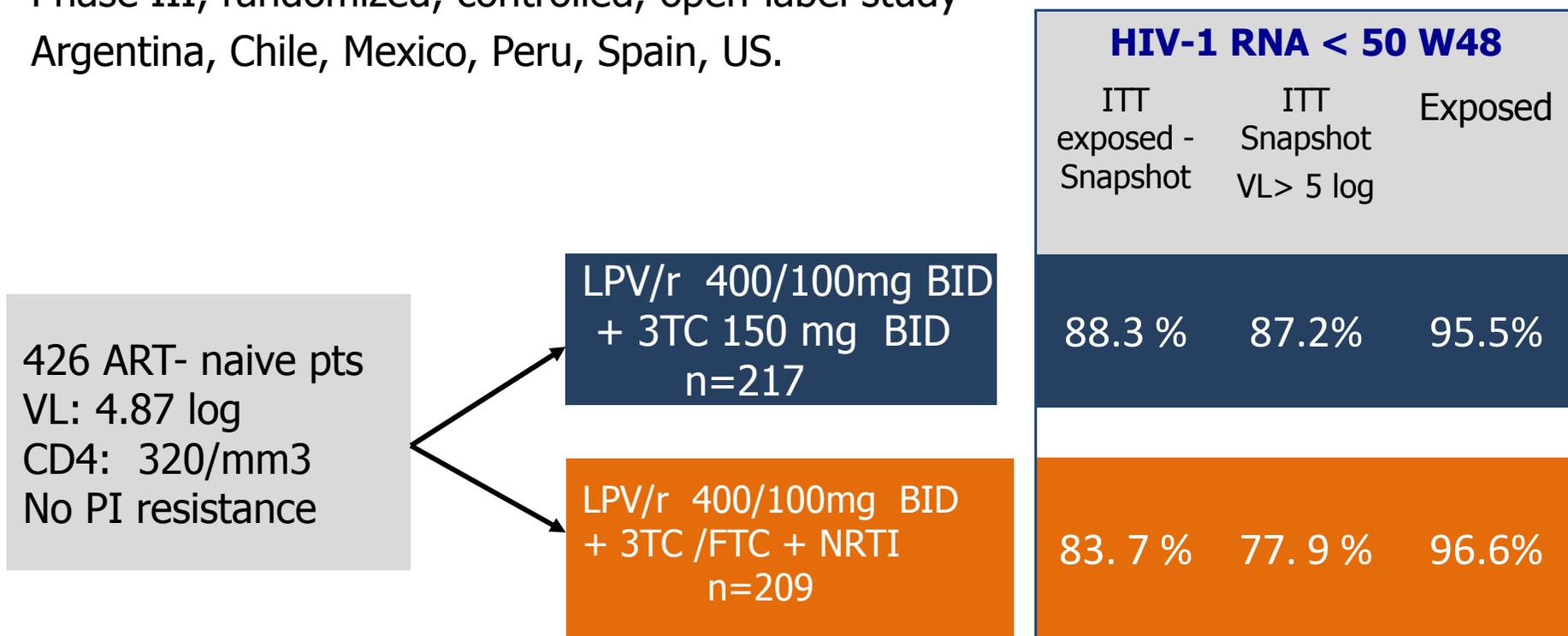
Monothérapies  
Bithérapies  
Posologies réduites



# GARDEL: Dual ART LPV/r +3TC

## Non inferior to Triple ART in ART naïve patients

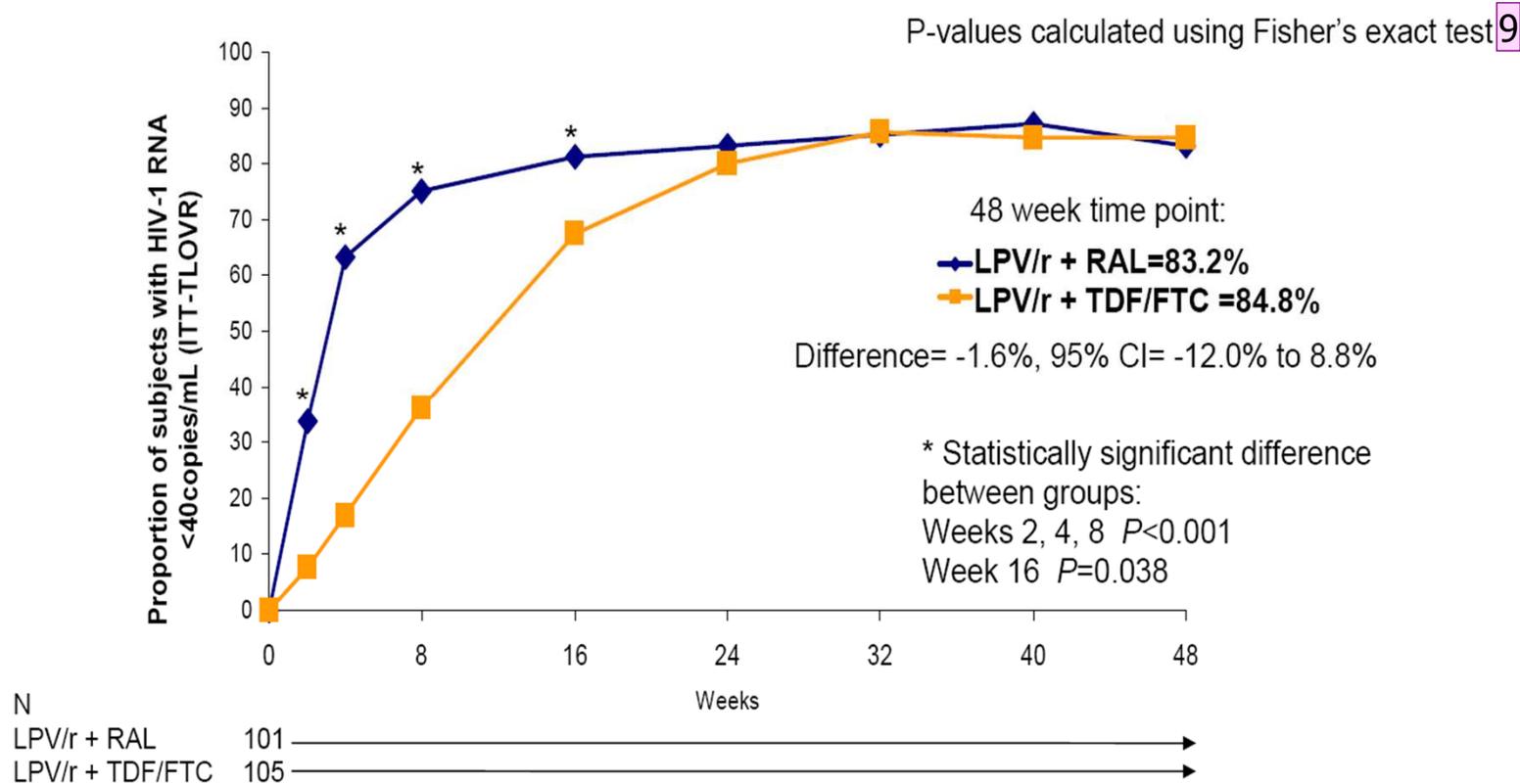
Phase III, randomized, controlled, open-label study  
 Argentina, Chile, Mexico, Peru, Spain, US.



- Grade 2-3 adverse events **more frequent in triple-ART** arm (88 vs 65 events)
- Hyperlipidemia more common in dual-ART arm (23 vs 16 pts)
- Limited resistance ( 2 with M184V in LPV/3TC )

# PROGRESS

## LPV/r + RAL vs LPV/r + TDF/FTC in Tx-Naive Pts Proportion of patients with VL < 40 cp/ml (ITT TLOVR)



LPV/r + RAL was non-inferior to LPV/r + TDF/FTC at 48 weeks

## Diapositive 37

---

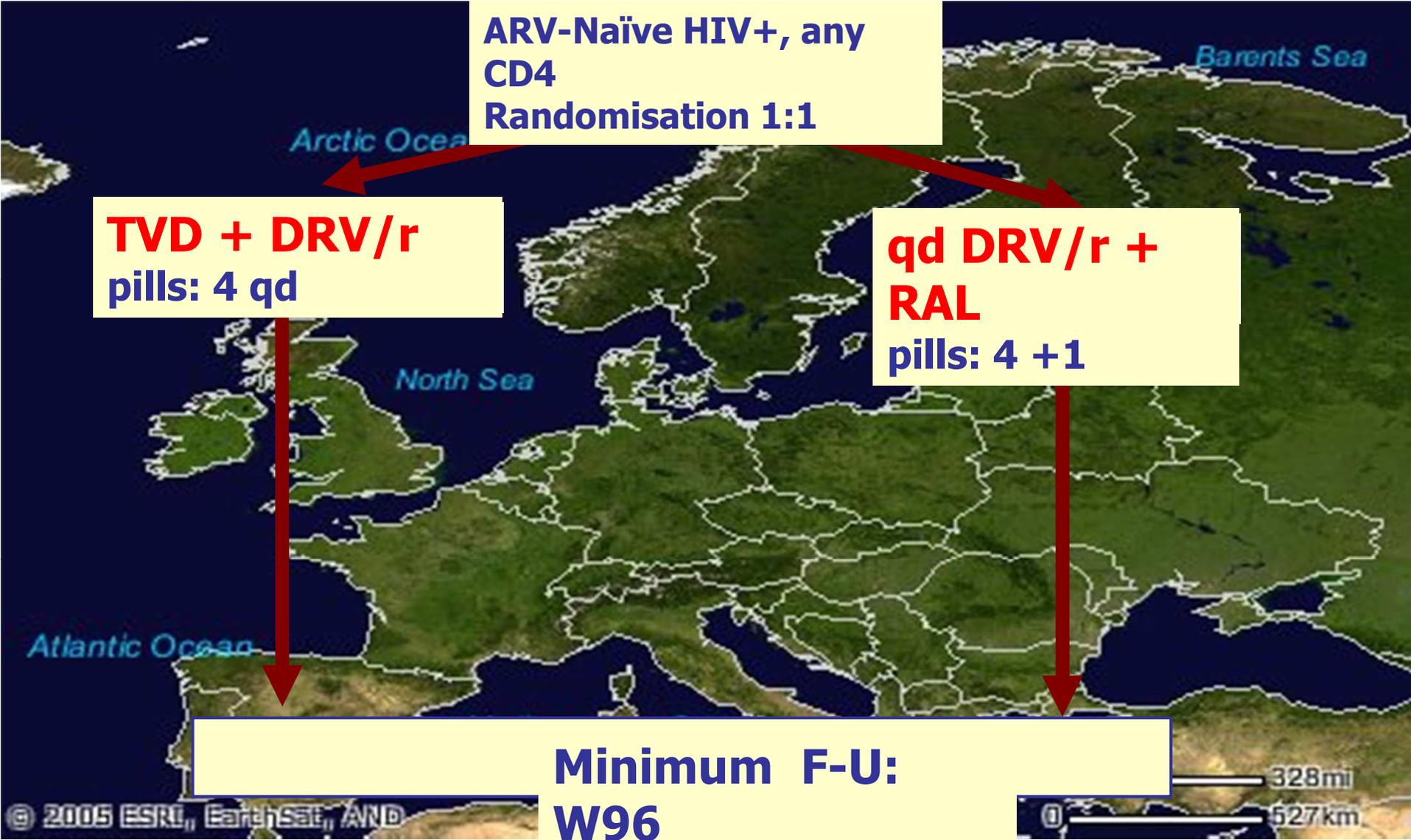
9

mettre les memes couleurs pour chaque produit que sur diapo precedente

Christine Katlama; 29/09/2014

# Initiation ARV Alternative à la trithérapie

NEAT 001/ANRS 143

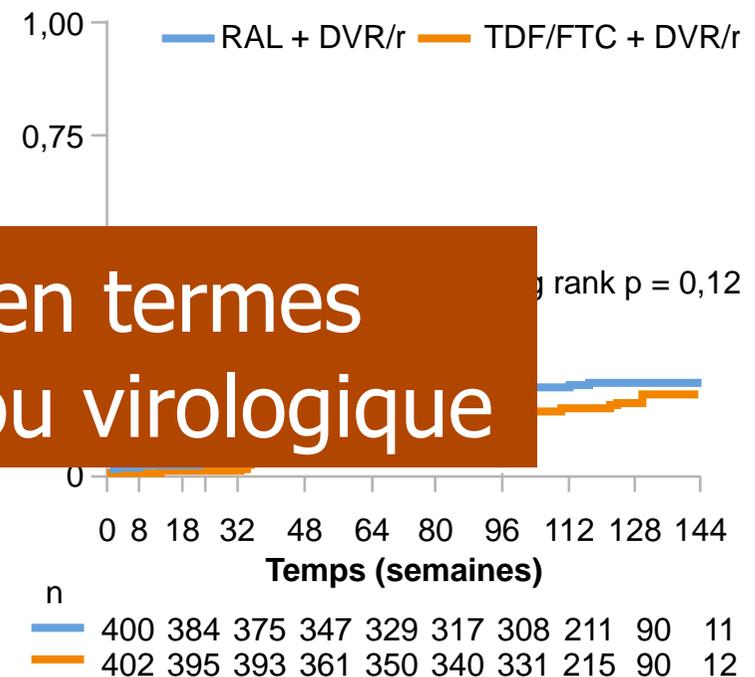


# Étude NEAT001/ANRS143 : RAL/DRV versus TDF/FTC/DRV en 1re ligne

## Critère principal

	RAL + DRV/r (n = 401)	TDF/FTC + DVR/r (n = 404)
N avec critère principal	76 (19 %)	61 (15 %)
V1. changement Tt pour insuffisance de réponse		
Dim CV < 1 log copies/ml S1		
CV ≥ 400 copies/ml		
V2. CV ≥ 50 copies/ml à S32*	27	28
V3. CV ≥ 50 copies/ml après S32*	32	22
C1. Décès	3	1
C2. év. Classant SIDA	5	3
C3. év. Non classant	7	7

## Probabilité de critère principal



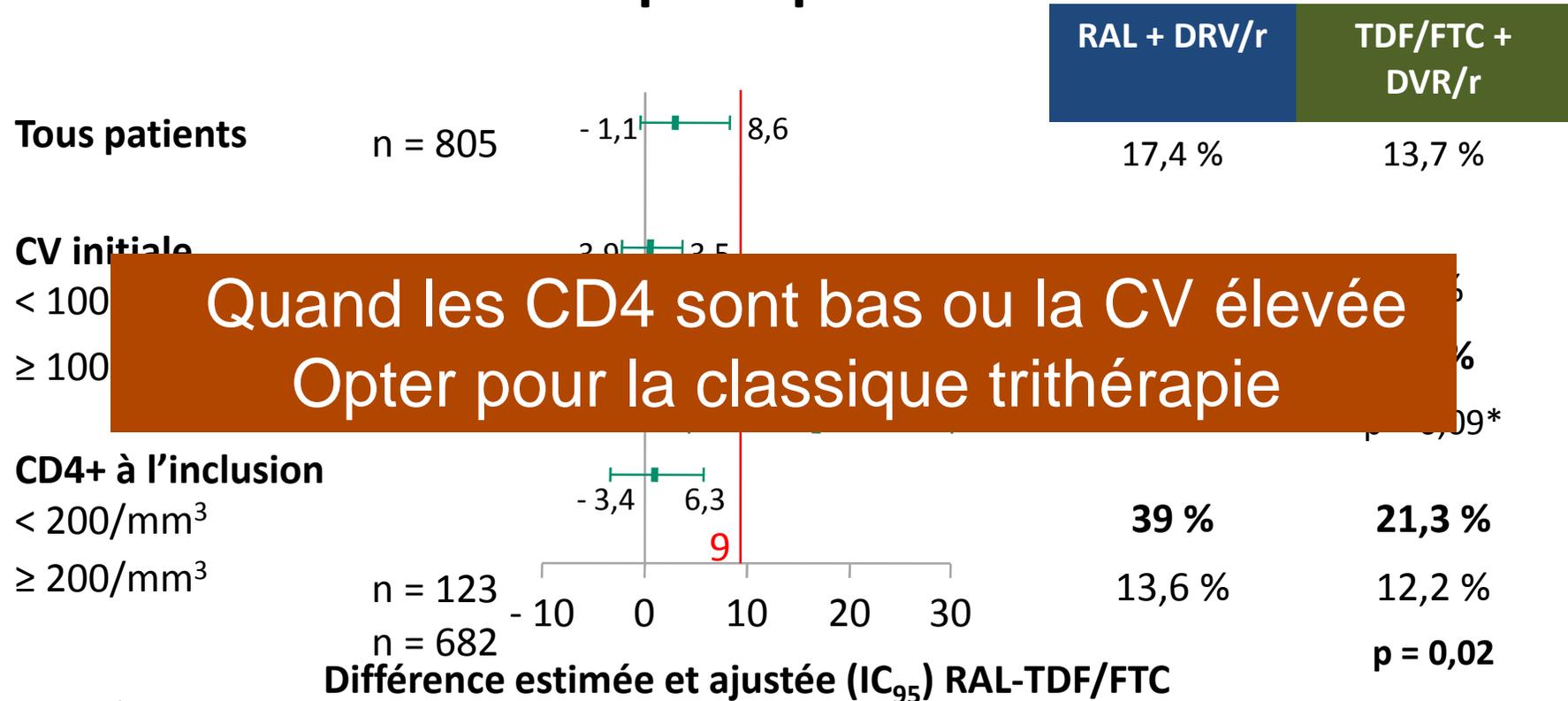
Pas de différence en termes d'efficacité clinique ou virologique

Atteinte du critère principal à S96 (estimation)  
RAL : 17,4 % versus TDF/FTC : 13,7 %  
différence ajustée : 3,7 % (IC<sub>95</sub> : - 1,1-8,6)

\*confirmé par une 2<sup>ème</sup> mesure.

# Étude NEAT001/ANRS143 : RAL/DRV versus TDF/FTC/DRV en 1re ligne (4)

## Critère principal à S96



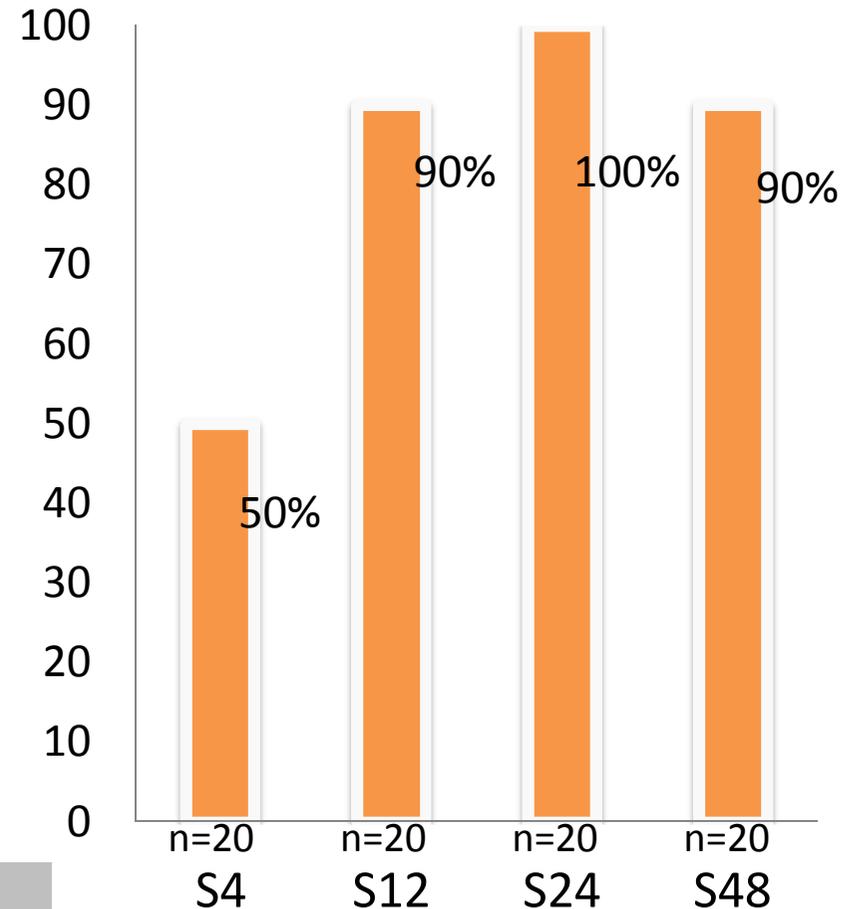
Quand les CD4 sont bas ou la CV élevée  
Opter pour la classique trithérapie

\* Test pour homogénéité.

# Etude pilote de bithérapie NRTI en initiation chez des patients avec CD4 élevés et CV faible

- 20 patients
- CV < 30 000 cp/ml  
Med : 10.395 cp/ml
- CD4 > 350/mm<sup>3</sup>  
med : 592
- Initiation avec 2 NRTI  
TDF/FTC : 19  
ABC/3TC : 1

Délai d'indéfectabilité < 50 cp/mL  
= 4 [4-12] semaines





# Alternative trithérapie

## EFV 400-mg non inférieur à 600-mg EFV combiné à TDF/FTC en 1<sup>o</sup> ligne

- Etude noninfériorité randomisée , double aveugle versus placebo

636 ART-naive  
CD4 : 273 /mm<sup>3</sup>  
HIV-1 RNA : 4.75 log

EFV\* 400 mg + Placebo +  
TDF/FTC n = 324

EFV\* 600 mg +  
TDF/FTC n = 312

HIV-1 RNA < 200 cp/ml S48		
NC=F	ITT	PP
90.0 %	94.1 %	98.3 %
85.8 %	92.2 %	97.4 %

- **Effets secondaires plus fréquents** avec EFV 600 **47.2%** mg vs EFV 400 mg **36.8%**;  $p=.008$
- **Arrêts traitements plus fréquents** avec EFV 600 mg (intolérance ) vs EFV 400 mg 1.9% vs 5.8%;  $p = .010$

# Induction et Entretien du traitement antirétroviral

## Nouveaux concepts : INDIVIDUALISER

### Initiation Induction

Stade précoce VIH  
Monothérapie ?  
Bithérapie ?  
Doses réduites ?

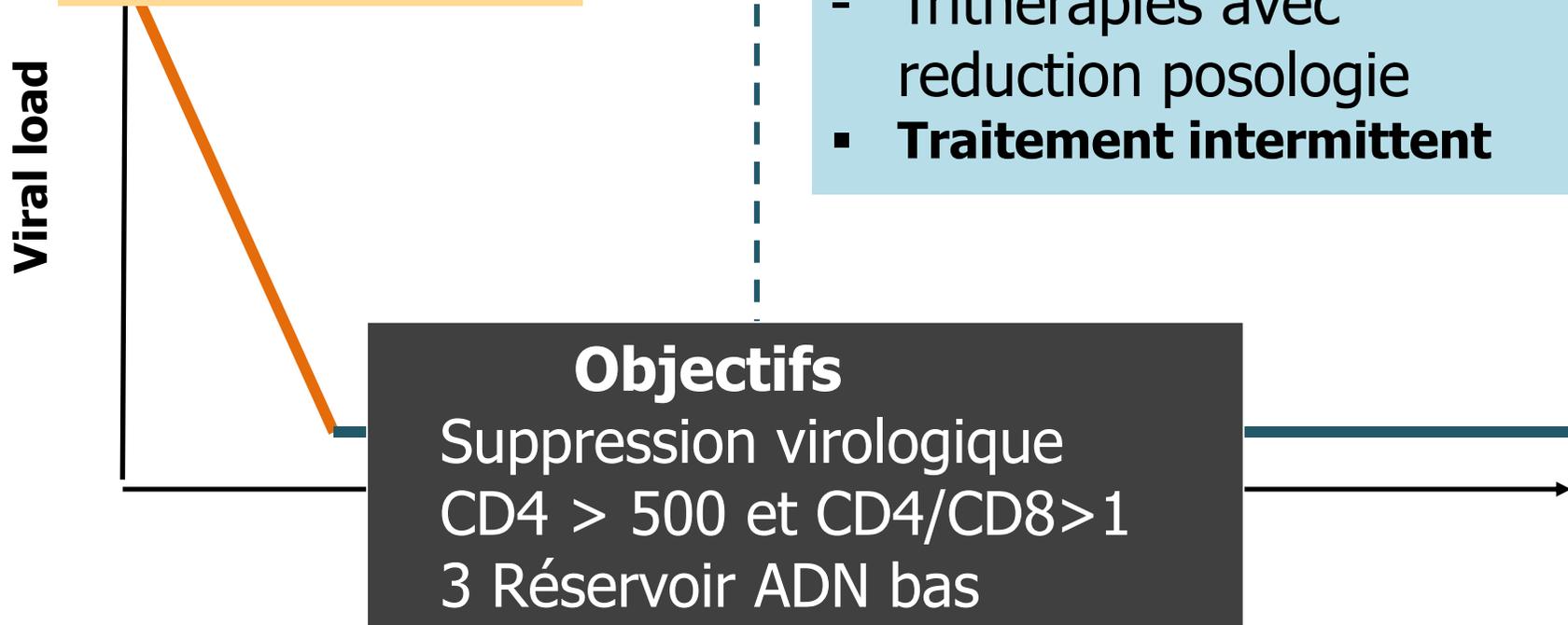
### Traitement entretien

- **Traitement quotidien**
  - Monothérapie robuste
  - Bithérapie
  - Trithérapies avec réduction posologie
- **Traitement intermittent**

Viral load

### Objectifs

Suppression virologique  
CD4 > 500 et CD4/CD8 > 1  
3 Réservoir ADN bas



# Alléger le traitement antirétroviral



Photo V. Galet

## Monothérapie

IP

molécule robuste ..DTG ?

## ARV intermittent

Essai 4D ANRS

## Bithérapies

RAL/ETV

DTG/RPV

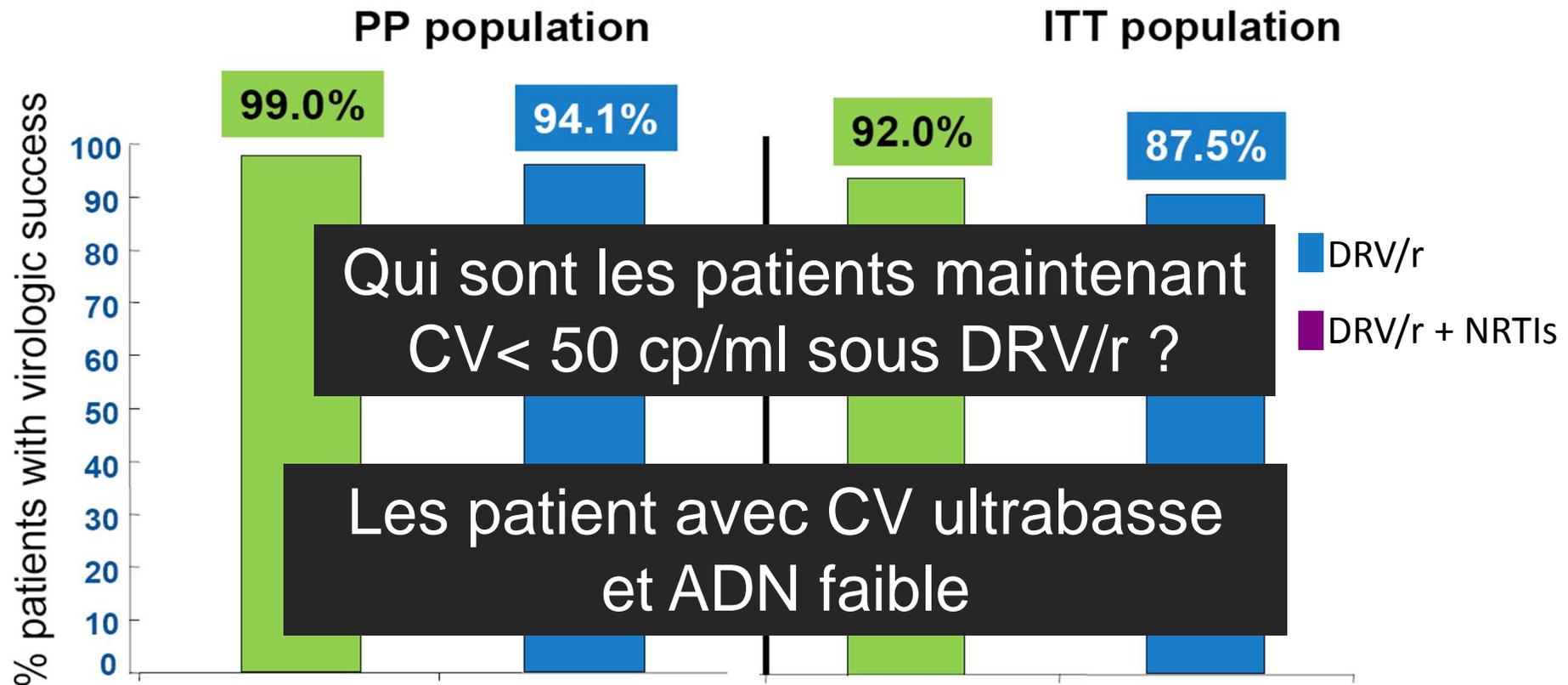
## Réduction dose

IP boosté

NNRTI



# MONOI Efficacité virologique S48



Response	Difference (Lower limit CI)
Rx success (PP, n=204)	- 4.9% ( - 9% )
Rx success (ITT, n=225)	- 4.5% (-11% )

-9% > -10% → mono DRV/r  
non inferior to DRV/r + 2 NRTIs

-11% < -10% → failure to  
demonstrate non-inferiority

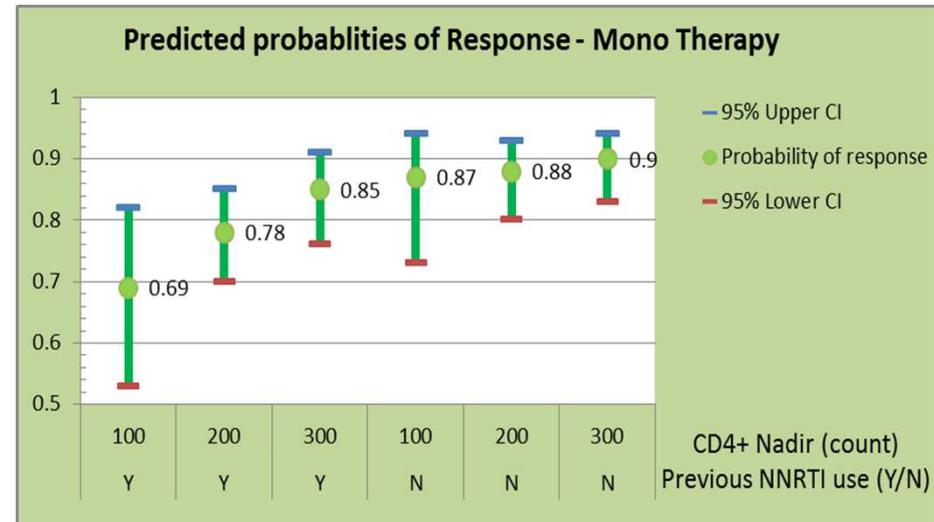
# MONET and PROTEA : Facteurs prédictifs du maintien de l'indetectabilité sous monothérapie darunavir

## MONET et PROTEA :

**529 patients** avec CV <50 copies/mL switchés à

Mono DRV/r 800/100 mg QD (n=264)  
2 NRTI+DRV (n=265).

**Objectif** : déterminer les prédicteurs de l'échec de la monothérapie DRV



HIV RNA <50 copies/mL à S48  
Selon nadir CD4 nadir et exposition INNTI

CD4	Prior NNRTI	DRV/r	2NRTI+DRV/r
≥200	no NNRTI	80/88 <b>(91%)</b>	96/99 <b>(97%)</b>
<200	no NNRTI	36/42 (86%)	34/37 (92%)
≥200	prior NNRTI	75/86 (87%)	75/88 (85%)
<200	prior NNRTI	33/48 <b>(69%)</b>	35/41 (85%)
<b>Overall</b>		<b>224/264 (85%)</b>	<b>240/265 (91%)</b>

## Facteurs associés au rebond sous monoDRV

- Nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup>
- exposition préalable NNRTI

# BREATHER : ART discontinu chez adolescents

- **Objectif** : évaluer efficacité TAR 5j/7
- **Pop** : 199 jeunes de 8 à 24 ans ; CV < 50 cp/ml CD4 > 350 / $\mu$ l, sans échec antérieurs
- **2 bras** : TAR continu  
TAR 5j/7

**Taux de succès: > 90%**

Echec avec CV > 50 cp/mL

- **TAR Continu** :  
**7,3 % ( IC 2,9 ; 11,7 %)**
- **TAR discontinu**  
**6,1 % ( IC 2,1 ; 10,2 %)**

# VIH : le constat en 2015

- Le traitement antirétroviral est le seul moyen de juguler au mieux les phénomènes délétères liés au VIH
- Trt ARV : accès universel
- Le TRT ARV : bénéfique individuel santé et contagiosité / collectif
- Un seul dogme : La suppression virologique

# Le futur

- **Durer** en efficacité et en tolérance pendant des décennies
  - Épargner molécules et classes
- **Individualiser** selon stade infection
  - Avec juste ce qu'il faut de produits ARV  
mais pas plus : Ere du « Traitement Ecologique »
- Nécessiter d'évaluer de **nouvelles stratégies**

