

# VAX

The Bulletin on AIDS Vaccine Research

[EN SAVOIR PLUS]

## Une année de progrès

Lors de la Journée mondiale de lutte contre le SIDA, les chercheurs ont salué une évolution prometteuse tant au plan scientifique que politique.

Regina McEnergy

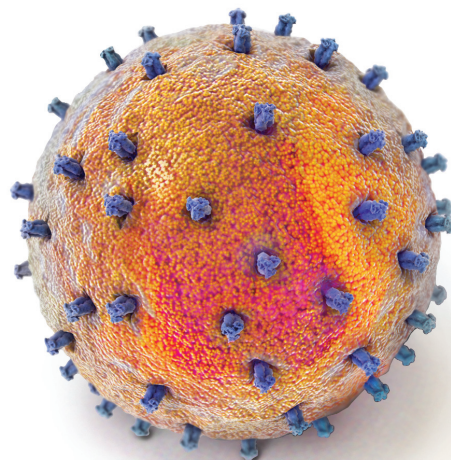
COMME CHAQUE ANNÉE, la communauté internationale a célébré la Journée mondiale de lutte contre le SIDA le 1er décembre par des programmes destinés à sensibiliser le public à la pandémie. En début d'année, tous les pays ont été marqués par une récession économique qui a assombri le financement des programmes de lutte contre le SIDA. Malgré l'incertitude économique, 2009 s'est néanmoins changée en année prometteuse tant au plan scientifique que politique grâce à des découvertes mises en lumière, sinon annoncées aux alentours de la Journée mondiale de lutte contre le SIDA.

La nouvelle la plus explosive dans le domaine de la prévention contre le VIH est venue de la recherche vaccinale en septembre. RV144, essai vaccinal effectué sur 16 000 volontaires en Thaïlande a, en effet, apporté la première preuve qu'un vaccin pouvait induire une protection contre le VIH. Ces résultats ainsi que d'autres découvertes scientifiques ont contribué à dynamiser la recherche. La découverte de plusieurs anticorps puissants, protéines gamma capables de se lier au virus et de l'empêcher d'infecter les cellules, a été l'une des grandes avancées de 2009. Ces cinq nouveaux anticorps neutralisants, les premiers identifiés en plus de dix ans, sont en mesure de désactiver de multiples variantes de souches du VIH en laboratoire. Deux de ces anticorps se lient aussi à différents sites du VIH et constituent donc une nouvelle cible à exploiter pour les chercheurs du vaccin (voir VAX, octobre 2009, En savoir plus «Nouvel élan de la recherche vaccinale»).

«C'est une année à marquer d'une pierre blanche pour la recherche vaccinale contre le VIH», a dit Wayne Koff, Vice-président senior de la recherche et du développement d'IAVI, lors d'un séminaire à New York sur les récents progrès et futures orientations de la recherche vaccinale qui s'est tenu à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le SIDA. Cet événement était conjointement parrainé par IAVI, l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) et l'Entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH.

Magda Sobieszczyk, chercheuse spécialiste du SIDA à l'Université Columbia, a évoqué au séminaire les essais de prévention récemment achevés et en cours et a souligné que le RV144 avait piqué la curiosité et mobilisé les chercheurs. Les résultats du RV144 ont également tenu le devant de la scène lors de la manifestation organisée à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le SIDA à Washington, DC par une douzaine d'organisations dont AVAC, IAVI et le Vaccine Research Center auprès de l'US National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Parmi les autres événements figuraient également un rassemblement de deux jours avec séminaire et atelier à l'Académie des Sciences de Basti en Inde et une présentation dans le Maryland du Walter Reed Army Institute of Research et de l'US Military HIV Research Program, principaux collaborateurs de l'essai RV144. Partout dans le monde, les organisations ont exhorté à la solidarité en faveur de la recherche d'un vaccin contre le SIDA en tenant



des rassemblements, débats, conférences, manifestations sportives et jeux destinés à sensibiliser le public et dissiper les mythes et les idées fausses. Le Desmond Tutu HIV Research Center en Afrique du Sud a sponsorisé un tournoi de football pour les jeunes afin d'en faire un vecteur d'information sur l'importance du dépistage du VIH et du conseil psycho-social et d'encourager les adolescents à expliquer à leurs camarades comment réduire la diffusion du virus. IAVI, AIDS Fonds et Stop AIDS Now ont sponsorisé un événement à Amsterdam sur les nouvelles techniques de prévention, et les centres d'essai de la République dominicaine ont organisé un forum vidéo sur la recherche du vaccin et un franc débat sur le commerce du sexe à Saint-Domingue.

### Changements d'attitude

La Journée mondiale de lutte contre le SIDA a aussi été l'occasion d'annoncer différents changements de politique. En Afrique du Sud, épicerie de

### ÉGALEMENT DANS CENUMÉRO

#### NOUVELLES DU MONDE

- ▶ Baisse constante des nouveaux cas de VIH
- ▶ Échec du gel microbicide contre le VIH

#### QUESTION DE FOND

- ▶ Comprendre l'homologation des vaccins

la pandémie du SIDA, le Président Jacob Zuma a annoncé que les antirétroviraux (ARV) seraient donnés à toutes les femmes enceintes séropositives au VIH et aux enfants en bas âge, que le dépistage du VIH serait élargi et qu'il avait lui-même l'intention de s'y soumettre. Le traitement sera de même étendu aux malades atteints de tuberculose, principale cause de mortalité chez les Sud-Africains porteurs du VIH.

Compte tenu des directives de traitement présentées la veille par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Zuma a dit que son pays offrirait aussi un traitement plus précoce à tous les séropositifs au VIH.

Selon les précédentes recommandations de l'OMS, il fallait entamer le traitement lorsque l'individu déclarait le SIDA (c'est-à-dire lorsqu'il avait moins de 200 cellules TCD4<sup>+</sup> par ml/sang) ou une maladie liée au SIDA. Le 30 novembre, l'OMS a toutefois annoncé le relèvement du seuil minimal pour le commencement du traitement à 350 cellules

TCD4<sup>+</sup>. Les directives actualisées de l'OMS concordent à présent avec celles des principales agences de santé américaines et européennes.

Les nouvelles directives de l'OMS préconisent également la prise prolongée d'ARV pour réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant. Pour la première fois, l'OMS recommande aux mères séropositives et à leurs nourrissons de prendre des ARV pour prévenir la transmission du VIH durant l'allaitement.

Les décisions de Zuma tranchent fortement avec celles de son prédécesseur Thabo Mbeki dont l'administration a été très critiquée pour sa politique sur le VIH/SIDA. Selon Glenda Gray, Directeur exécutif de la Perinatal HIV Research Unit de l'Université de Witwatersrand à Soweto en Afrique du Sud, l'engagement du gouvernement à élargir l'accès au traitement est «incroyablement ambitieux et vraiment formidable».

D'après elle, 1,4 million de Sud-Africains ont besoin d'un traitement ARV. «Nous devons donc fondamentalement doubler le nombre de personnes sous traitement d'ici 2011», dit-elle. «Cette montée en puissance constituera un nouveau défi».

Ce sera un défi mondial. Selon les estimations, quatre millions de séropositifs au VIH prennent actuellement un traitement ARV. Cependant, environ cinq millions d'autres porteurs du VIH, qui justifient des ARV d'après les anciennes directives de l'OMS, n'y ont pas encore accès. Avec l'actualisation de ces directives, le nombre des personnes remplissant les conditions requises pour bénéficier du traitement pourrait doubler et accroître grandement la demande d'ARV.

### Changements politiques aux États-Unis

Après avoir annoncé qu'elle projetait de mettre fin à la politique controversée qui interdisait l'entrée des séropositifs sur le territoire américain l'année prochaine, l'administration Obama a annoncé, lors de la Journée mondiale de lutte contre le SIDA, que Washington DC, la capitale nationale, accueillerait la XIXe Conférence Internationale sur le SIDA en 2012. L'International AIDS Society (IAS), qui parraine la conférence semestrielle, s'est opposée à cette interdiction d'entrée sur le territoire instituée en 1987 et a dit clairement que la conférence ne se tiendrait pas aux États-Unis jusqu'à la levée de l'interdit.

«Tout le monde sait que l'interdiction américaine n'a aucun fondement scientifique ni aucun avantage en matière de santé publique», précise Julio Montaner, Président de l'IAS, en faisant remarquer que 14 autres pays ont mis en place un dispositif similaire. «C'est une mesure fondée sur l'ignorance et la discrimination qui a persisté

théoriquement pour des raisons historiques. C'est une sérieuse atteinte aux droits des personnes porteuses du VIH.»

Selon Montaner, le fait que la capitale des États-Unis, affectée du taux de prévalence VIH/SIDA le plus élevé du pays, se prépare à accueillir la conférence 2012 est un signe fort. «Nous espérons que la conférence sera un catalyseur qui permettra de rassembler les forces nécessaires autour de la prise en charge de l'épidémie, non seulement dans la ville de Washington, mais ailleurs», conclut Montaner. La dernière fois que la conférence a eu lieu aux États-Unis, c'était en 1990 à San Francisco.

Le gouvernement américain a présenté une nouvelle stratégie quinquennale pour le Plan d'urgence de lutte contre le SIDA du Président des États-Unis (PEPFAR) à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le SIDA. Cette nouvelle stratégie montre notamment que le PEPFAR passe d'une réponse d'urgence au VIH/SIDA à la promotion de programmes durables dans chaque pays. La prévention, les soins et les traitements prodigués grâce au PEPFAR seront étendus, mais des actions seront aussi entreprises pour intégrer les initiatives VIH/SIDA à de plus vastes programmes mondiaux de santé et de développement pour en optimiser les effets sur les dispositifs de santé des pays en développement. Le PEPFAR axera maintenant son action sur un renforcement des capacités dans les pays ciblés afin de leur permettre d'être maîtres de leur politique de lutte contre le SIDA, de prendre en charge d'autres demandes sanitaires et d'améliorer les services. D'après le Coordinateur américain de la lutte contre le SIDA Eric Goosby, la situation économique actuelle force le gouvernement à changer son approche du programme. L'administration Obama cherche à intégrer le PEPFAR dans la dotation de 63 milliards de dollars allouée à une Initiative de santé mondiale qui portera aussi sur les grands problèmes de santé publique comme la nutrition et la protection maternelle et infantile (voir VAX, mai 2009, En savoir plus «Nouveau fonds d'incitation à la recherche malgré la récession»).

Lors d'un débat tenu à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le SIDA sur la sécurité alimentaire, le VIH/SIDA et la protection maternelle et infantile, Goosby a également souligné la nécessité de mettre en place des stratégies plus éprouvées pour les populations à haut risque.

Les programmes financés par le PEPFAR sont à l'œuvre dans plus de 30 pays. En 2009, le programme a fourni des antirétroviraux à plus de 2,4 millions d'individus contaminés par le VIH et projeté de fournir un traitement à quatre millions de personnes d'ici 2014. Les militants de la cause du SIDA craignent cependant que la récession mondi-



#### RÉDACTEUR-EN-CHEF

Kristen Jill Kresge

#### RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE EN CHEF

Dr Andreas von Bubnoff

#### RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE

Regina McEney

#### DIRECTEUR DE PRODUCTION

Nicole Sender

#### ABONNEMENT GRATUIT :

Pour vous abonner GRATUITEMENT à VAX par e-mail, pour modifier les coordonnées de votre abonnement ou recevoir plusieurs exemplaires imprimés de VAX afin de le distribuer et/ou de l'utiliser dans vos programmes, rendez-vous sur le site [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org) et cliquez sur le lien d'abonnement (Subscribe).

VAX est un bulletin mensuel de IAVI Report, publication sur la recherche du vaccin contre le VIH de l'Initiative Internationale pour un vaccin contre le SIDA (IAVI). Actuellement disponible en anglais, français, espagnol et portugais, il peut être téléchargé sous forme de fichier PDF ou reçu par e-mail.

IAVI est une organisation mondiale à but non lucratif dont l'objet est d'accélérer la recherche d'un vaccin destiné à prévenir l'infection à VIH et le SIDA. Fondée en 1996 et présente dans 24 pays, IAVI et son réseau de partenaires cherchent et développent des vaccins-candidats. IAVI milite aussi pour que ce vaccin devienne une priorité mondiale et oeuvre pour qu'il soit accessible à l'avenir à tous ceux qui en ont besoin. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site [www.iavi.org](http://www.iavi.org).

Ce bulletin est imprimé à l'aide d'encre à base de soja sur du papier porteur du label certifié FSC. Copyright 2009.



ale et le changement des priorités politiques aux États-Unis ne fassent obstacle à la réussite du PEP-FAR. Michel Kazatchkine, Directeur exécutif du

Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, a souligné l'importance du maintien de l'engagement pris à l'égard de l'accès

universel au traitement lors de son allocation à l'occasion de l'événement organisé par la Banque mondiale. ■

## NOUVELLES DU MONDE Regina McEnergy

### Baisse constante des nouveaux cas de VIH

DANS SA MISE À JOUR ANNUELLE sur l'état de l'épidémie mondiale, l'ONUSIDA fait état d'une baisse de 17 % des nouveaux cas de VIH au cours des huit dernières années et note que la diffusion du virus a, semble-t-il, connu un pic en 1996 avec 3,5 millions de nouveaux cas.

Selon le rapport publié un mois avant la Journée mondiale de lutte contre le SIDA, il y a eu 2,7 millions de nouveaux cas en 2008 d'après les estimations. Ce chiffre porte le nombre estimé de personnes séropositives au VIH à 33,4 millions et dépasse légèrement l'estimation de 2007 qui était de 33 millions. Ce résultat est en grande partie dû à l'effet de prolongation de la vie produit par les traitements ARV. L'ONUSIDA estime qu'environ quatre millions d'habitants dans les pays à faible et moyen PIB reçoivent des ARV et que le nombre des personnes sous traitement a décuplé au cours des cinq dernières années. La mortalité liée au SIDA a connu un pic en 2004 avec 2,2 millions de morts. L'année dernière, on a enregistré deux millions de morts en lien avec le SIDA.

Les données de 2008 témoignent des progrès logiciels qui ont permis aux épidémiologistes d'estimer de façon plus fiable le taux d'incidence du VIH à l'aide de modèles mathématiques actualisés. L'évaluation plus exacte de l'incidence va aider les pays à définir plus précisément l'envergure de l'épidémie dans les régions et populations à haut risque. Une douzaine de pays utilisent un modèle pour analyser l'incidence du VIH en fonction de son mode de transmission. Cette méthode autorise les épidémiologistes à prévoir où de nouveaux cas sont susceptibles

d'apparaître tant dans la population générale qu'au sein des sous-groupes préidentifiés. Cette approche a permis à l'Ouganda de faire une estimation du nombre probable de nouveaux cas parmi les couples hétérosexuels considérés à faible risque de contamination par le VIH.

Les plus récentes données ont aussi montré de spectaculaires variations dans la prévalence du VIH selon les pays, signe que les stratégies de prévention doivent être adaptées aux besoins locaux et les réponses nationales à l'épidémie de SIDA être décentralisées, selon l'ONUSIDA. D'après le rapport, « l'absence de priorité donnée aux programmes de prévention contre le VIH ciblés à destination des principales populations touchées est particulièrement notable ». « Même si les usagers de drogues injectables, les hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes, les professionnels du sexe, les détenus et les travailleurs mobiles courent un risque plus élevé de contracter le VIH, le niveau des ressources affectées aux programmes de prévention ciblés pour ces groupes est généralement assez faible, y compris lors d'épidémies concentrées.

Par exemple, bien que les couples sérodiscordants, c'est-à-dire composés d'un partenaire séropositif et séronégatif, représentent un fort pourcentage des nouveaux cas dans certains pays africains, les programmes de dépistage et de conseil psychosocial s'adressent rarement à ce groupe à risque en particulier. De même, les nombreux programmes ciblés sur les adolescents ne tiennent pas compte des principales causes de leur vulnérabilité au VIH.

### Échec du gel microbicide contre le VIH

LA RECHERCHE SUR LES MICROBICIDES a connu un revers ce mois-ci lorsque le gel PRO 2000, qui s'était montré prometteur dans une précédente étude, n'a eu aucun effet préventif contre le VIH dans un essai d'efficacité de phase III effectué sur 9 385 femmes au Royaume-Uni, en Tanzanie, en Afrique du Sud, en Zambie et en Ouganda

À la fin de l'essai MDP 301, qui a duré quatre ans, 130 femmes utilisatrices du gel PRO 2000 ont contracté le VIH contre 123 chez les utilisatrices du gel placebo inactif. Cette analyse exclut les femmes séropositives qui sont tombées enceintes en cours d'essai ainsi que celles dont la séropositivité a été dépistée dans un délai d'un an à compter de leur première consultation pour l'étude. Une autre analyse incluant toutes les femmes séropositives au VIH indépendamment de leur grossesse ou de l'époque de leur contamination a été aussi décevante : 145 cas pour le groupe microbicide contre 143 pour le groupe placebo.

PRO 2000 est un gel à usage local que les femmes doivent appliquer avant un rapport sexuel. Il se compose d'une molécule de synthèse qui n'a pas été spécialement conçue pour empêcher le VIH de s'attacher aux cellules hôtes et de les infecter ainsi. On a également donné des préservatifs et prodigué des conseils de prévention contre le VIH aux femmes de

l'essai MDP 301. L'essai a été mené par le Programme de développement des microbicides, partenariat entre 16 instituts de recherche africains et européens et a été financé pour l'essentiel par le Medical Research Council du Royaume-Uni.

Il y a un an, les chercheurs ont présenté les résultats d'une plus petite étude de phase IIb sur 3 099 femmes effectuée en Afrique du Sud, au Malawi, en Zambie, au Zimbabwe et aux États-Unis. Celle-ci montrait que les utilisatrices du gel PRO 2000 et de préservatifs contractaient 30 % d'infections à VIH de moins que les utilisatrices du gel placebo et de préservatifs (voir VAX, février 2009, En savoir plus « Résultats prometteurs au CRIO »). Bien que prometteurs, ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

Les militants de la prévention du VIH ont exprimé leur déception face aux résultats de l'essai MDP 301 mais ont dit qu'il fallait poursuivre le développement de gels microbicides à base d'antirétroviraux existants. « Le besoin de microbicides est plus pressant que jamais », dit Salim Abdool Karim, spécialiste des maladies infectieuses qui a mené la phase IIb de l'essai du gel PRO 2000. « Ce n'est pas le moment de se décourager, il faut aller de l'avant ».

# Comprendre l'homologation des vaccins

Quels facteurs les agences d'évaluation des médicaments prennent-elles en compte avant d'homologuer un vaccin à usage humain ?

Regina McEnergy

LE DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN est un processus long et compliqué qui dure souvent plusieurs décennies.

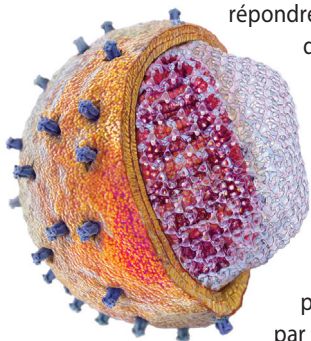
Les vaccins-candidats sont soumis à une série de tests précliniques et cliniques de laboratoire très rigoureux afin d'établir leur tolérance et leur efficacité. Les essais de phase I et II sont conçus pour déterminer si le vaccin présente l'innocuité nécessaire et déclenche des réponses immunitaires. Ce n'est qu'à l'issue de grands essais de test de concept de phase IIb ou d'efficacité de phase III que l'efficacité du vaccin-candidat est réellement évaluée. Pour le VIH, ces essais déterminent si le vaccin-candidat apporte une protection contre le virus ou diminue la charge virale (quantité de virus dans le sang) des volontaires vaccinés qui ont néanmoins été contaminés par exposition naturelle au VIH.

Les essais de phase III mobilisent généralement des milliers de volontaires. Si le résultat de l'essai de phase III est positif, les développeurs du vaccin peuvent décider de soumettre sa candidature aux agences d'évaluation des médicaments pour obtenir leur agrément et l'homologation du vaccin (voir VAX, avril 2004, Question de fond « Comprendre le mode de développement d'un vaccin »). Dès que le vaccin est homologué, il peut être distribué et administré plus largement à une population donnée.

## Procédure d'examen des agences d'évaluation

Il n'y a pas de normes universelles pour l'homologation des vaccins. Les agences d'évaluation vérifient l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin particulier d'après les données collectées et décident de l'opportunité de son homologation d'après ses caractéristiques spécifiques. Pour obtenir cet agrément, un vaccin doit systématiquement

répondre à certains critères de qualité et être fabriqué selon les normes strictes imposées par le pays qui accorde cette homologation. Assurer la qualité constante du vaccin est l'un des principaux problèmes posés par la fabrication. Chaque



fois qu'un nouveau vaccin est créé, le processus doit recommencer car la moindre modification est susceptible d'influer sur l'innocuité et l'efficacité.

Chaque pays possède une agence d'évaluation des nouveaux médicaments et vaccins qui supervise l'agrément et l'homologation. L'agence américaine est la Food and Drug Administration (FDA), en Afrique du Sud, c'est le Medicines Control Council et, en Thaïlande, la Food and Drug Administration. L'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) centralise et supervise toutes les demandes d'homologation dans les pays de l'Union européenne.

Dans les pays en développement, l'envergure et l'expérience des agences d'évaluation varient. Certains pays attendent que les agences américaines ou européennes aient accordé l'homologation à un vaccin avant de décider d'en faire de même. D'autres pays se fient aussi aux directives de l'Organisation mondiale de la santé avant d'homologuer les vaccins.

Aux États-Unis, les nouveaux médicaments doivent être testés dans deux essais significatifs d'efficacité pour obtenir leur homologation. Dans certaines circonstances, les développeurs du vaccin peuvent cependant se contenter de démontrer l'efficacité du vaccin par un essai bien mené et bien conçu d'ampleur suffisante. La FDA a donné son agrément à un vaccin contre l'hépatite A en se fondant sur les résultats d'un seul essai de phase III. Néanmoins, le vaccin Rotateq contre les gastro-entérites aiguës, cause commune de la diarrhée, a requis trois essais de phase III avant d'obtenir son homologation en raison de problèmes particuliers de sécurité.

## L'évaluation de l'essai RV144

Récemment, l'essai RV144, qui a mobilisé 16 000 volontaires en Thaïlande, a apporté la première preuve clinique d'une protection contre le VIH induite par un vaccin (voir VAX, septembre 2009, En savoir plus « Première preuve d'efficacité d'un vaccin anti-VIH dans un essai à grande échelle »). Les deux vaccins-candidats, testés sous la forme d'une primo-immunisation avec rappel hétérologue, semblent avoir diminué le risque de contamination par le VIH de 31 %. Ce résultat a donné lieu à un débat sur l'opportunité de demander une homologation pour cette combinaison vaccinale.

Ces vaccins-candidats étaient spécialement

conçus pour combattre les sérotypes ou souches de VIH les plus communes actuellement en circulation en Thaïlande. Il est donc improbable que la candidature de cette combinaison vaccinale soit présentée ailleurs aux agences d'évaluation des médicaments à moins que les développeurs ne la testent dans d'autres pays pour établir son efficacité à prévenir la contamination par d'autres souches du VIH.

Si la décision appartient en dernier ressort à la FDA thaïlandaise, plusieurs facteurs rendent l'homologation des vaccins-candidats testés dans l'essai RV144 improbable. Le plus décisif d'entre eux est sans doute le faible niveau d'efficacité observé dans cet essai. Aucun degré particulier d'efficacité n'est exigé pour homologuer un vaccin, mais les investigateurs de l'essai RV144 avait établi au début que le vaccin devait au moins avoir une efficacité de 50 % pour envisager son éventuelle homologation. Les vaccins utilisés dans les programmes de vaccination infantile sont généralement efficaces à 80 % et le vaccin annuel de la grippe saisonnière à 60 %. Il est toutefois possible qu'un vaccin partiellement efficace à 50 % puisse empêcher la survenue de milliers de nouveaux cas dans les régions à forte incidence.

La longueur du calendrier de vaccination en six injections étalées sur six mois testé dans l'essai RV144 est un autre facteur que les agences d'évaluation prendraient probablement en compte avant d'homologuer cette combinaison vaccinale. En outre, bien que les organisateurs de l'essai RV144 aient initialement conçu l'étude comme un essai de phase III, elle a néanmoins été menée comme un essai de phase IIb à la suite de la baisse spectaculaire de l'incidence du VIH due à la réussite des campagnes de prévention. Compte tenu de la baisse du taux d'incidence du VIH lors du lancement de l'essai, le nombre d'infections susceptibles d'être contractées par les volontaires au cours de l'étude devait aussi être moins grand que prévu à l'origine et la pertinence globale de l'étude s'en trouvait limitée. C'est la raison pour laquelle les organisateurs de l'essai ont décidé de lancer RV144 comme une étude de phase IIb qui n'est généralement pas envisagée comme un tremplin pour l'homologation d'un vaccin (voir VAX, septembre 2005, Question de fond « Comprendre les essais de preuve de concept »). ■