

Daromun (L19-IL2 + L19-TNF) : une combinaison d'immunocytokines approuvée dans le mélanome



S. Monestier

Service de Dermatologie et Onco-dermatologie
Hôpital de la Timone AP-HM, MARSEILLE

RÉSUMÉ : Les immunothérapies ciblant les checkpoints immunitaires ont révolutionné la prise en charge du mélanome, d'abord au stade métastatique avancé, puis en situations adjuvante et néoadjuvante. Toutefois, vaincre l'immunorésistance primaire et secondaire reste un besoin non couvert. L'escalade thérapeutique consistant à additionner les molécules jusqu'à des triples – voire quadruples – associations se solde souvent par une toxicité majorée. Les traitements intratumoraux présentent un double avantage : celui d'agir au cœur de la tumeur, pour la rendre plus immunogène et vaincre l'immunorésistance, tout en limitant les effets indésirables systémiques. Le daromun est la première immunocytokine approuvée dans un cancer solide, en traitement adjuvant des mélanomes avec métastases cutanées et/ou ganglionnaires opérables.

POINTS FORTS

- Après 20 ans de développement, la première immunocytokine intralésionnelle a été approuvée par la FDA en 2024 dans le mélanome.
- Le daromun est disponible en France en accès précoce depuis mars 2025 comme traitement néoadjuvant des mélanomes opérables de stades III à IVM1a opérables.
- Le daromun s'administre en 4 injections hebdomadaires intratumorales et permet une diminution du risque de récidive et de métastases à distance de 40 % *versus* chirurgie d'emblée.
- La toxicité est essentiellement locale, avec 67 % de réactions au point d'injection, généralement résolutive en 1 à 2 semaines.
- Le développement du daromun s'étend aux autres cancers cutanés hors mélanomes, qui présentent l'avantage d'être immunogènes et accessibles à un traitement intratumoral.



©Naebyls@Stock

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



Malgré le progrès considérable que constituent les traitements immuno-oncologiques dans le mélanome depuis quinze ans, près de la moitié des patients au stade avancé vont progresser, malgré l'immunothérapie. Rendre ces tumeurs immunogènes est un défi thérapeutique majeur, mais augmenter la réponse sans majorer la toxicité est aussi crucial, en particulier chez les patients fragiles. L'intérêt des thérapies intratumorales (IT) serait de délivrer un produit au cœur de la tumeur, pour la détruire ou la rendre plus immunogène, tout en espérant limiter les effets secondaires [1, 2], l'idéal étant de trouver un agent IT à même de booster la réponse systémique, comme en témoignent les réponses de lésions à distance des sites injectés. Le mélanome est une tumeur particulièrement adaptée aux thérapies injectables du fait de la fréquence des atteintes cutanées et ganglionnaires, mais les carcinomes cutanés pourraient également constituer une bonne cible, car directement accessibles aux injections. Après des décennies de tentatives peu convaincantes ou toxiques (IL2, interférons, etc.), la première immunothérapie intralésionnelle approuvée dans le mélanome est un virus oncolytique modifié, le T-VEC, qui n'est toujours pas remboursé en France [3]. Après un développement initial en phase métastatique, c'est en situation néoadjuvante que les traitements IT sont désormais déployés. L'intérêt du T-VEC en néoadjuvant avait été démontré, avec un bénéfice en termes de survie sans récidive *versus* chirurgie d'emblée dans un essai de phase II (NCT02211131) [4].

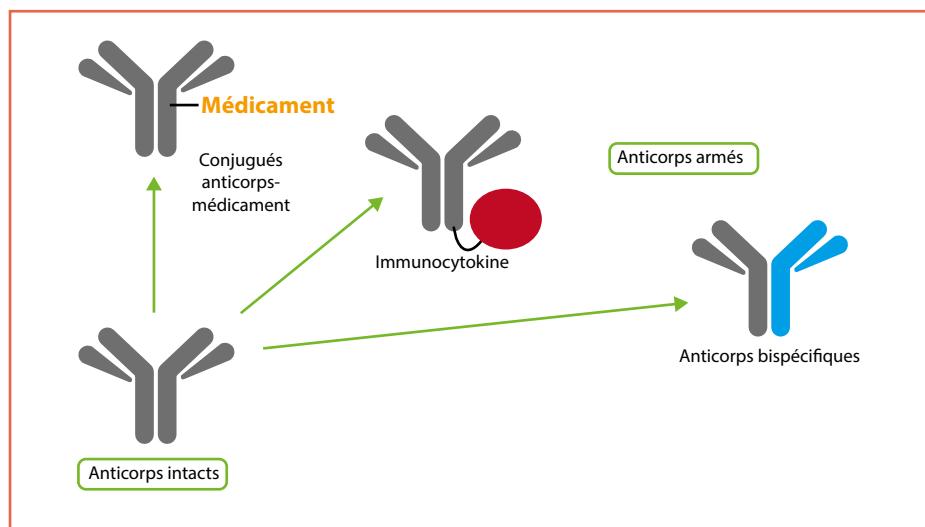


Fig. 1 : Les anticorps armés: les ADC, immunocytokines et anticorps bispécifiques sont des produits "armés", où l'anticorps joue le rôle de véhicule.

les **conjugués anticorps-médicament** (*antibody-drug conjugates*) qui délivrent généralement un agent cytotoxique, mais aussi les immunocytokines, c'est-à-dire des protéines de fusion anticorps-cytokines (délivrant une cytokine), et également des **anticorps bispécifiques**, c'est-à-dire capables de se lier à deux cibles antigéniques différentes, par exemple les cellules tumorales et les lymphocytes T cytotoxiques, favorisant ainsi le rapprochement de ces 2 types de cellules (**fig. 1**). Pour éviter que les cellules ne reconnaissent des tissus sains et ne leur soient toxiques, il est capital que ces anticorps soient le plus spécifiques possible des cellules cancéreuses.

pratiquement pas détectée dans le tissu adulte normal, à l'exception des tissus se remodelant naturellement (placenta, endomètre) ou lors des processus de cicatrisation. Les charges (ou *payloads*) délivrées par l'anticorps L19 sont ici l'IL2 et le TNF- α , cytokines connues pour leurs propriétés immunostimulantes et antitumorales. Le L19-IL2, appelé bifukafusp alfa (anciennement Darleukin), est la protéine de fusion recombinante composée de l'anticorps L19 et de la cytokine IL2. Le L19-TNF, appelé onfekafusp alfa (anciennement Fibromun), est la protéine de fusion recombinante composée de l'anticorps L19 et de la cytokine TNF- α . Rappelons que l'IL2, autrefois utilisée dans le mélanome par voie intraveineuse avec une toxicité très limitante, avait aussi été testée par voie intratumorale dans les années 1990. Le TNF- α était surtout utilisé dans les perfusions de membres isolés. Les immunocytokines intratumorales permettent ainsi d'administrer la charge immunomodulatrice au plus près du site tumoral, dans le but d'induire des réponses immunitaires locales mais aussi systémiques et de limiter les toxicités systémiques.

Daromun : de la preuve de concept à la phase III d'enregistrement

1. Daromun : un mélange de deux immunocytokines

Le daromun est une combinaison de 2 immunocytokines, c'est-à-dire de 2 protéines de fusion comprenant chacune une cytokine (IL2 ou TNF- α) couplée à un anticorps monoclonal entièrement humain (L19). Le L19 cible le domaine EDB de la fibronectine (*Extra Domain B*), matrice extracellulaire particulièrement exprimée dans la néovascularisation tumorale (**fig. 2**). L'intérêt de cette cible est qu'elle n'est

2. Modèles précliniques

Dans les modèles animaux exposés au L19-IL2 et/ou L19-TNF, on observait une majoration de l'infiltrat lymphocytaire et d'interféron gamma, ainsi qu'une

Anticorps armés et immunocytokines

Une **cytokine** est une petite molécule jouant un rôle dans la régulation du système immunitaire. Le daromun est une nouvelle immunothérapie intralésionnelle appelée immunocytokine, qui appartient à une nouvelle catégorie thérapeutique appelée "**anticorps armés**". Les anticorps armés sont des anticorps monoclonaux modifiés pour mieux délivrer une molécule active vers la tumeur [5, 6]. Parmi ces anticorps armés, on compte

Points d'actualité

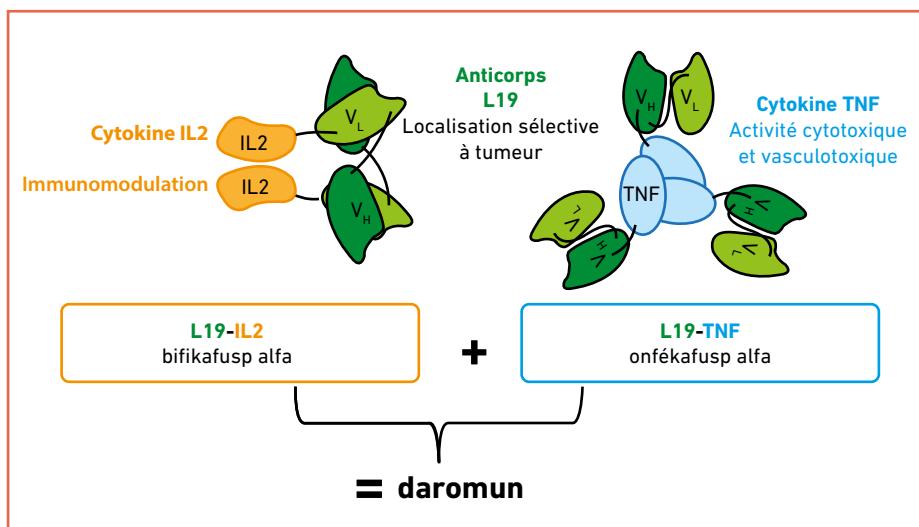


Fig. 2: Composition du daromun, combinaison de 2 immunocytokines.

accumulation de macrophages et de cellules NK (*Natural Killer*). L'association des 2 immunocytokines, ayant montré un effet synergistique sur des modèles pré-cliniques [7, 8], a donc été développée en clinique dans différentes indications, soit par voie IV, seule ou associée à d'autres agents, soit en intratumoral.

Le pari de ces thérapies intralésionnelles est donc de rendre immunogènes des tumeurs "froides" (exclues des lymphocytes), qui contribuent aux mécanismes d'immunorésistance primaire ou secondaire. Il est important de comprendre que pour être efficace, le daromun doit interagir avec un système immunitaire fonctionnel : en effet, il n'a pas montré d'efficacité chez les souris immunodéficientes.

3. Essais cliniques dans le mélanome

Dans une étude de phase II (NCT 02076633), 22 patients (dont 20 évaluables) avec métastases cutanées de mélanome de stades III/IVM1a étaient traités par 4 injections IT de daromun au rythme d'une injection par semaine, avec évaluation des réponses aux semaines 6 et 12. Les auteurs observaient de bons taux de réponse objective (ORR) à la semaine 12 (ORR = 55 % dont 5 % de RC), y compris dans des localisations non injectées (*bystander effect*), faisant suspecter une action systémique [9]. 71 % des patients avaient eu une réaction inflammatoire (rougeur, œdème) au point d'injection,

suivie d'une nécrose n'affectant généralement pas les tissus sains. 62 % avaient eu une fièvre modérée cédant sous antipyrétique.

L'essai de phase III PIVOTAL (NCT 02938299), qui a permis l'approbation en néoadjuvant du daromun intralésionnel dans le mélanome cutané de stade IIIB/C opérable, avait été présenté au congrès américain d'oncologie de l'ASCO en 2024 [10]. C'est un essai multicentrique européen, en ouvert, où les patients étaient randomisés (1:1) pour recevoir jusqu'à 4 injections intratumorales de daromun (1/semaine) suivies d'une chirurgie (semaines 5 à 8; bras traité) ou une chirurgie seule dans les 4 semaines suivant la randomisation (bras contrôle). Chaque administration hebdomadaire de daromun (13 millions d'UI de L19-IL2 + 400 µg de L19-TNF) était répartie entre toutes les lésions tumorales injectables. Il s'agissait de mélanomes cutanés avec atteinte ganglionnaire ou sous-cutanée opérables, sans atteinte à distance prouvée par un TEP scanner, et potentiellement déjà traités par voie systémique, chirurgie ou irradiation. Les patients étaient ensuite suivis tous les 3 mois et pouvaient recevoir, après chirurgie, un traitement adjuvant, choix laissé au jugement de l'investigateur. Les patients avec LDH > 1,5 XN étaient exclus. L'objectif principal était la survie sans récidive (SSR), attestée par une relecture centralisée indépendante (CRI) en aveugle des TEP scanners trimestriels.

De 2016 à 2023, 246 patients ont été inclus : 122 patients randomisés dans le bras daromun (dont 118 ont reçu au moins 1 dose) et 124 dans le bras contrôle. Les caractéristiques des populations étaient équilibrées. On comptait 55 % d'atteinte cutanée et 52 % d'atteinte ganglionnaire. 35 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique, essentiellement une immunothérapie (83 % dans le bras daromun et 70 % dans le bras chirurgie seule). 74 % avaient eu au moins 2 chirurgies antérieures.

Avec un suivi médian de 21 mois, l'analyse en intention de traiter montrait une différence de SSR significative pour le bras daromun : HR = 0,59 [IC95 % : 0,41-0,86; p = 0,005] en relecture centralisée (**fig. 3**). La SSR médiane était de 16,7 mois dans le bras daromun contre 6,8 mois dans le bras contrôle. La survie sans métastase à distance était également significativement meilleure sous daromun, avec un HR = 0,60 [IC95 % : 0,37-0,95; p = 0,029], soit une réduction du risque de 40 % (**fig. 4**). Le taux de réponse pathologique complète était de 21 % (pas de relecture centralisée, mais analyse des comptes rendus). 29,8 % des patients du bras daromun avaient ensuite reçu un traitement adjuvant, contre 40,5 % dans le bras contrôle. Il s'agissait le plus souvent d'une immunothérapie ± irradiation. Une analyse de sensibilité avec un modèle multivarié de Cox contrôlant l'effet du traitement adjuvant a montré que le daromun (HR = 0,6; p = 0,009) et le traitement adjuvant post-chirurgical (HR = 0,6; p = 0,008) augmentaient de manière significative et indépendante la probabilité d'être en vie sans rechute.

L'analyse immunohistochimique des lésions opérées montrait un afflux massif de lymphocytes infiltrant la tumeur chez la plupart des patients traités par bifikafusp alfa/onfekafusp alfa IT, par opposition aux patients du groupe contrôle, qui montraient un faible degré d'infiltration de la tumeur par les lymphocytes. La population de cellules T cytotoxiques CD8 était significativement plus abondante chez les patients sous daromun en néoadjuvant.

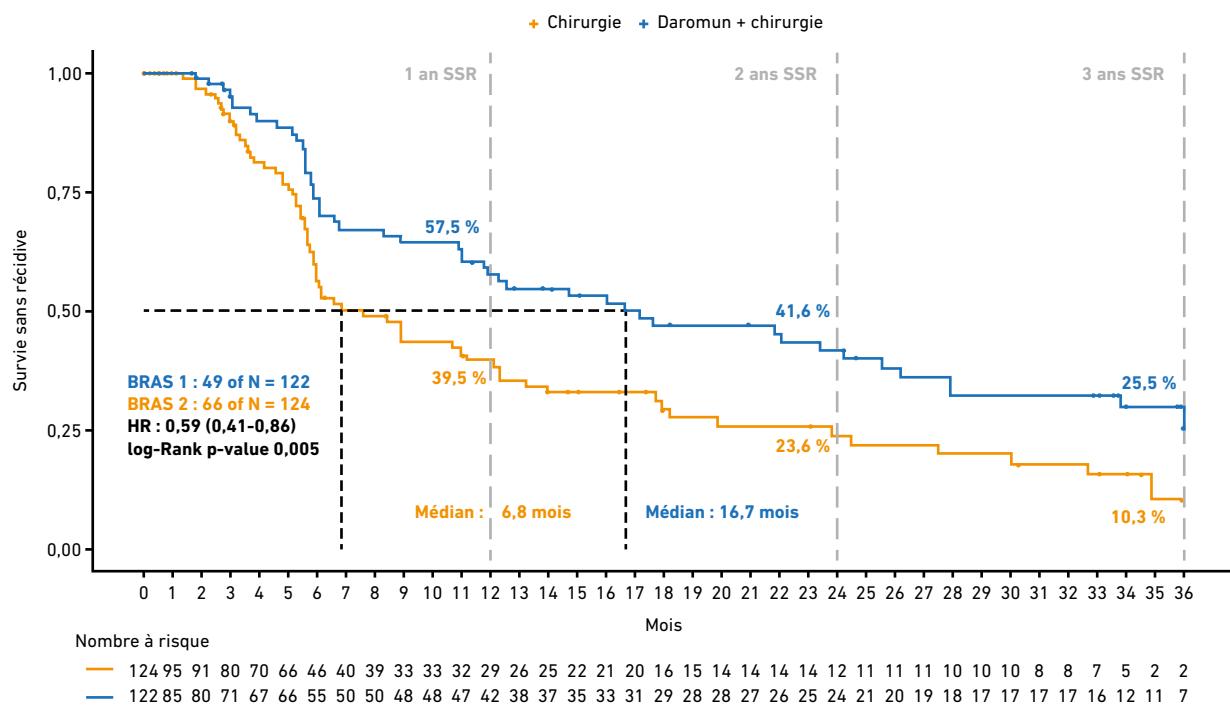


Fig. 3 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans récidive dans l'étude PIVOTAL.

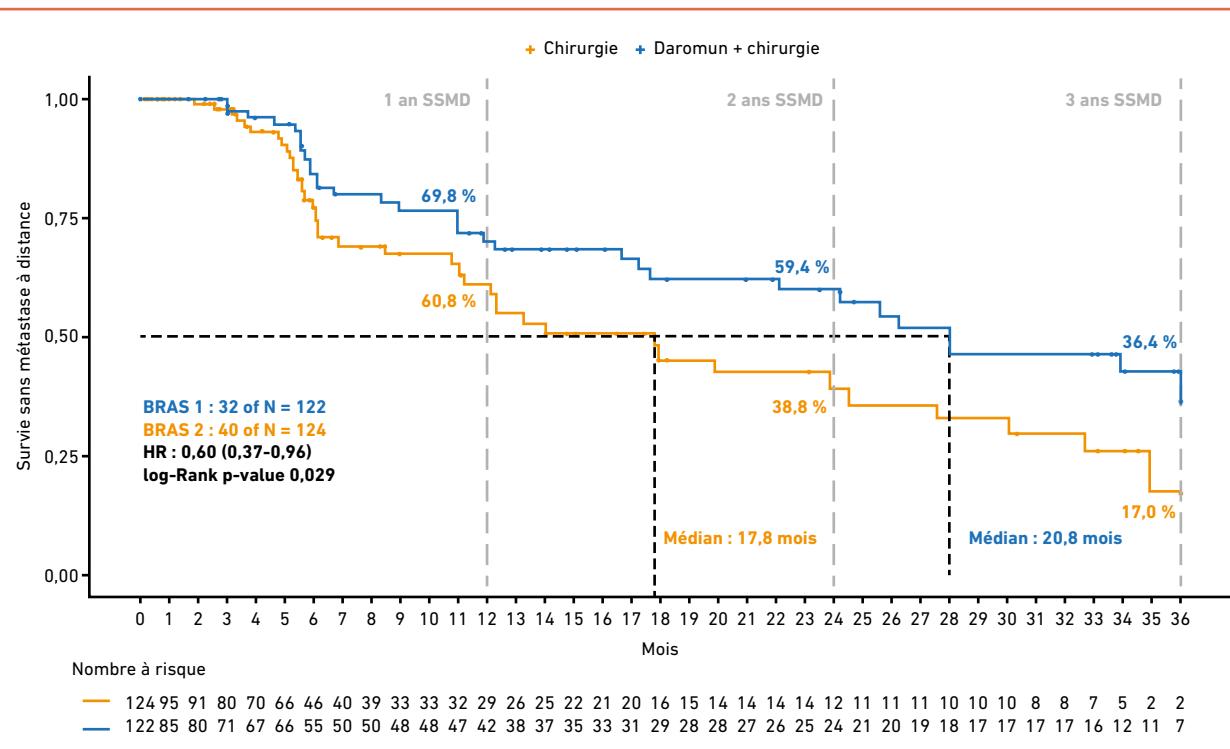


Fig. 4 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans métastase à distance dans l'étude PIVOTAL.

Points d'actualité

La toxicité du daromun était caractérisée principalement par des événements indésirables (EI) locaux, à type d'inflammation pouvant aller jusqu'à la nécrose, avec une fréquence de 67 % quel que soit le grade, et de 11 % pour le grade 3. La fréquence des EI sévères (locaux ou généraux) liés au traitement était de 26,3 % sous daromun, contre 6,7 % dans le bras chirurgie seule. Les signes systémiques étaient surtout représentés par la fièvre, la fatigue, des frissons et des nausées. On notait un seul effet indésirable de grade 4 lié au traitement (0,8 %) et aucun décès lié au traitement au cours de l'étude.

Ainsi, cette étude d'enregistrement, acceptée très récemment dans les *Annals of Oncology* [11], est la première à démontrer le bénéfice d'une combinaison d'immunocytokines intratumorales néoadjuvantes. Ce traitement paraît être une solution intéressante et gérable sur le plan toxique dans la niche que constitue l'oligoprogression cutanée et/ou ganglionnaire opérable, même en cas de traitement systémique antérieur. Il faut noter que la population de l'étude est assez différente de celle des essais néoadjuvants de référence SWOG S1801 ou NADINA, avec davantage de métastases sous-cutanées dans l'étude PIVOTAL (40 % contre 10 % dans NADINA), et davantage de patients exposés à un traitement systémique antérieur. La plus-value "systémique" d'un traitement IT est toujours difficile à évaluer, d'autant que, dans cette étude, les patients avaient pu recevoir un traitement adjuvant post-chirurgical au choix de l'investigateur. Les auteurs concluent que la différence significative de survie sans métastase à distance suggère un effet systémique du daromun. Cette option thérapeutique, désormais indiquée dans le traitement néoadjuvant des patients adultes présentant un mélanome cutané localement avancé et résécable, semble particulièrement intéressante chez les patients fragiles qui ne seraient pas éligibles à une immunothérapie néoadjuvante.

Comme rappelé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du daromun, le nombre de patients ayant présenté des événements à médiation immunitaire au cours des essais cliniques de phases II et III est inférieur à 3 % : une thyroïdite chez un patient ayant déjà reçu le nivolumab,

une colite grave chez un patient ayant déjà reçu le pembrolizumab et l'ipilimumab, un érythème polymorphe chez un patient ayant déjà eu une éruption maculo-papuleuse sous pembrolizumab, un épisode d'éruption maculo-papuleuse et une "dermatite". À l'exception de la colite, tous les événements étaient de gravité légère.

fr/) figurent des instructions pratiques pour l'administration, résumées dans le **tableau I**.

Fertilité, grossesse et allaitement

Les contre-indications liées à la grossesse, à l'allaitement et à la fertilité sont présentées dans le **tableau II**.

Gestion des effets indésirables locaux selon le RCP

Les réactions au point d'injection étaient retrouvées chez 67 % des patients

Pré-injection
Laisser décongeler les 2 flacons à température ambiante pendant environ 1 heure ou jusqu'à ce que le produit soit complètement liquide.
Prélever la quantité souhaitée d'onfekafusp alfa et de bifikafusp alfa. Une seule seringue avec un calibre 30 pour les injections superficielles et des aiguilles 27 pour les injections profondes sont utilisées.
Après décongélation, le produit mélangé est stable jusqu'à 48 heures à température ambiante ou entre 2 et 8 °C et doit être administré dans ce délai.
Injection
Injecter la totalité du volume en intralésionnel dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires.
En utilisant un seul point d'insertion, injecter la solution le long de plusieurs voies aussi loin que la portée radiale de l'aiguille le permet à l'intérieur de la lésion pour obtenir une dispersion uniforme et complète. Plusieurs points d'insertion peuvent être utilisés si la lésion est plus grande que la portée radiale de l'aiguille.
Continuer jusqu'à ce que la totalité de la dose soit uniformément et complètement dispersée.
Lorsque vous retirez l'aiguille, retirez-la lentement de la lésion pour éviter toute fuite ou projection au point d'insertion.
Répéter toutes ces étapes pour les autres lésions à injecter. Utiliser une nouvelle aiguille à chaque fois que l'aiguille est complètement retirée d'une lésion et chaque fois qu'une lésion différente est injectée.
Une fois l'injection effectuée, les lésions sont recouvertes d'une gaze sèche et d'un pansement adhésif et le bandage est laissé intact pendant au moins 4 à 5 jours.

Tableau I: Instructions et précautions d'utilisation (selon le résumé des caractéristiques du produit).

Grossesse	Allaitement	Fertilité
Pas de données d'utilisation chez la femme enceinte	Pas de données	Aucune étude menée chez l'animal sur les effets du daromun sur la fertilité des mâles et des femelles
Toxicité embryo-fœtale chez l'animal	Pas d'allaitement sous daromun	
Daromun contre-indiqué pendant la grossesse		

Tableau II: Données sur grossesse, allaitement, fertilité.



Tableau III: Exemples de réactions aux points d'injection de daromun, de J1 à J9 (photographies Dr S. Monestier, service d'Onco-dermatologie, Timone AP-HM, Marseille).

traités par daromun dans l'essai de phase III PIVOTAL (**tableau III**). La classification utilisée pour grader des réactions était la suivante :

- grade 1 : sensibilité avec ou sans symptômes associés (chaleur, érythème, prurit);
- grade 2 : douleur, lipodystrophie, œdème, phlébite;
- grade 3 : ulcération ou nécrose, lésions tissulaires graves, intervention chirurgicale indiquée;
- grade 4 : conséquences menaçant la vie ou intervention urgente indiquée.

Les réactions au point d'injection étaient proportionnelles au nombre d'administrations. La nécrose tumorale et le recrutement des médiateurs de l'inflammation au niveau du site tumoral sont des effets attendus sous daromun. En cas de zone nécrosée, il faut vérifier que la nécrose ne se soit pas étendue aux tissus sains. Les antalgiques et les AINS peuvent être utilisés, mais il faut éviter les corti-

coïdes oraux. Un placard inflammatoire autour du point d'injection peut tout à fait mimer une infection cutanée/sous-cutanée. Si besoin, il est possible de s'aider de paramètres biologiques (procalcitonine, prélèvements bactériologiques locaux en cas de décollement bulleux ou hémo-cultures). En cas de suspicion d'infection, des antibiotiques peuvent être prescrits.

Daromun dans les tumeurs cutanées non mélanome

L'association bifikafusp alfa (L19-IL2) et onfekafusp alfa (L19-TNF) en injections IT (1 mL contenant respectivement 1 mg de L19-IL2 et 200 µg de L19-TNF, hebdomadaire pendant 4 semaines) est également en cours d'évaluation dans un essai clinique de phase II non randomisé dans les carcinomes basocellulaires (CBC) et carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ne relevant pas de la chirur-

gie (NCT 04362722). Dans une lettre au JEADV, les investigateurs ont présenté 6 cas consécutifs de CBC traités dans cet essai, avec 6/6 réponses complètes (dont 4 confirmées histologiquement) et une récidive à 7 mois pour un CBC sclérodermiforme [12]. La tolérance était marquée par des syndromes pseudo-grippaux dans 5/6 cas (fièvre, nausées, céphalées), pour certains pouvant durer jusqu'à 4 jours après l'injection, et gérés par AINS ou antipyrrétiques, ainsi que des réactions aux sites d'injection.

Un autre essai de phase II (NCT 05329792) multicentrique, en ouvert, de type "basket", évalue l'intérêt du daromun en IT dans différents cancers cutanés injectables, que ce soit en néoadjuvant, en curatif ou en palliatif, en fonction du type de tumeur, incluant :

- **les carcinomes basocellulaires** (CBC) difficiles à traiter et résistants/non candidats aux inhibiteurs de Hedgehog ;

- **les carcinomes épidermoïdes cutanés** (CEC) non métastatiques et non résécables ou résistants aux traitements systémiques (incluant cétximab, anti-PD1, radiothérapie); les patients avec antécédent de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou transplantés d'organes sont exclus;

- **les carcinomes à cellules de Merkel** (CCM) si primitifs non résécables, ou en cas de récidive avec résistance aux anti-PD1, après progression sous tous les traitements classiques possibles;

- **les kératoacanthomes** (KA) si la chirurgie est jugée à risque d'être mutilante;

- **les tumeurs annexielles cutanées malignes** (MATS) avancées ou réfractaires;

- **les lymphomes cutanés à cellules T** (CTCL) en situation palliative, en cas de masse tumorale résistante aux traitements classiques;

- **les sarcomes de Kaposi** (KS) classiques ou endémiques, en situation palliative et si le traitement local peut avoir un bénéfice fonctionnel ou cosmétique.

Le daromun est administré selon le schéma de 4 injections hebdomadaires, avec un volume variable suivant le nombre et la taille des lésions à injecter, jusqu'à un maximum de 2 mL.

Cet essai, particulièrement bienvenu en situation d'épuisement de toutes ressources thérapeutiques, est toujours en cours de recrutement en Europe, incluant 3 centres français (voir ClinicalTrials.gov).

Sous réserve de confirmation d'efficacité du daromun dans ces indications, l'absence d'effets secondaires immuns systémiques comparables à ceux rencontrés sous inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) pourrait être un atout de taille dans les carcinomes localement avancés des sujets très âgés (en constante

augmentation), pour lesquels la chirurgie est jugée trop lourde, et les contraintes des ICI (déplacements, gestion des EI) parfois limitantes.

■ Conclusion

Le daromun est une immunothérapie intratumorale approuvée dans le mélanome comme traitement néoadjuvant, mais il a également démontré une efficacité au stade avancé dans les métastases cutanées. Dans les situations de réponses dissociées sous immunothérapie, qui ne sont pas rares, il est toujours utile de pouvoir disposer d'un traitement injectable permettant de modifier le microenvironnement tumoral pour inverser une immunorésistance localisée. Sa toxicité est essentiellement locale, mais transitoire et gérable.

Bibliographie

- ZAWIT M, SWAMI U, AWADA H et al. Current status of intralesional agents in treatment of malignant melanoma. *Ann Transl Med*, 2021;9:1038.
- RIALDO-OTERO M, NAVEDO-DE LAS HERAS M, SAMANIEGO-GONZALEZ E. Topical and Intralesional Treatments for Skin Metastases and Locoregionally Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*, 2024;17:67.
- ANDTBACKA RHI, KAUFMAN HL, COLLICHO F et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 2015;33:2780-2788.
- DUMMER R, GYORKI DE, HYNGSTROM J et al. Neoadjuvant talimogene laherparepvec plus surgery versus surgery alone for resectable stage IIIB-IVM1a melanoma: a randomized, open-label, phase 2 trial. *Nat Med*, 2021;27:1789-1796.
- SCHRAMA D, REISFELD RA, BECKER JC. Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2006;5:147-159.
- DANIELLI R, PATUZZO R, RUFFINI PA et al. Armed antibodies for cancer treatment: a promising tool in a changing era. *Cancer Immunol Immunother*, 2015;64:113-121.
- WEIDE B, NERI D, ELIA G. Intralesional treatment of metastatic melanoma: a review of therapeutic options. *Cancer Immunol Immunother*, 2017; 66:647-656.
- SCHWAGER K, HEMMERLE T, AEBISCHER D et al. The Immunocytokine L19-IL2 Eradicates Cancer When Used in Combination with CTLA-4 Blockade or with L19-TNF. *J Invest Dermatol*, 2013;133:751-758.
- DANIELLI R, PATUZZO R, DI GIACOMO AM et al. Intralesional administration of L19-IL2/L19-TNF in stage III or stage IVM1a melanoma patients: results of a phase II study. *Cancer Immunol Immunother*, 2015;64:999-1009.
- Hauschild A, Hassel JC, Zieler M et al. Phase 3 study (PIVOTAL) of neoadjuvant intralesional daromun vs. immediate surgery in fully resectable melanoma with regional skin and/or nodal metastases. *J Clin Oncol*, 2024;42:suppl.LBA9501.
- Ascierto PA, Zieler M, Hassel JC et al. 1093P Preliminary biomarker analysis in the phase III PIVOTAL study: Evidence for the mechanism of action of daromun in melanoma. *Ann Oncol*, 2024;35:S724-S725.
- Flatz L, Wagner NB, Denisjuk N et al. Intratumoral administration of daromun in non-melanoma skin cancer: Preliminary results from a phase 2 non-randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2025;39:e147-e149.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.