



anRS



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les traitements antirétroviraux très précoces chez l'adulte, actualités

Christine DANEL



Contexte

Les recommandations OMS

- En 2006 : antirétroviraux si CD4 <200/mm³
- En 2009 : antirétroviraux si CD4 <350/mm³

En pratique

- Certains (pays) pensent que ce n'est pas une priorité de relever ce seuil,
- D'autres (équipes de recherche) se posent la question de l'intérêt de commencer encore plus tôt

Plan

1. Pourquoi le seuil de 350 «n'est pas du luxe »

- Etudes à court terme
- Projections à long terme
 - Sur la mortalité
 - Sur la transmission du VIH

2. Commencer encore plus tôt?

- Etudes randomisées pour répondre aux questions
- dont une à Abidjan : TEMPRANO ANRS 12 136

Plan

1. Pourquoi le seuil de 350 «n'est pas du luxe »

- Etudes à court terme
- Projections à long terme
 - Sur la mortalité
 - Sur la transmission du VIH

2. Commencer encore plus tôt?

- Etudes randomisées pour répondre aux questions
- dont une à Abidjan : TEMPRANO ANRS 12 136

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

- Severe P et al. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4+ cell count of 200-350 cells/ml (CIPRAHT001). 49th ICAAC; 2009; San Francisco. Abstr H-1230c.
- The SMART Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis 2008;197:1133-44 .
- Sterne JA, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet. 2009;373:1352-1363.
- Kitahata MM, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med. 2009;360:1815-1826
- Wong KH, et al. Establishing CD4 thresholds for highly active antiretroviral therapy initiation in a cohort of HIV-infected adult Chinese in Hong Kong. AIDS patient care and STDs 2007;21:106-15
- Moh R, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. AIDS 2007;21:2483-91
- Badri M, et al. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. AIDS 2004;18:1159-68

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Cohortes Afrique sub-Saharienne

- Severe P et al. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4+ cell count of 200-350 cells/ml (CIPRAHT001). 49th ICAAC; 2009; San Francisco. Abstr H-1230c.
- The SMART Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis 2008;197:1133-44 .
- Sterne JA, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet. 2009;373:1352-1363.
- Kitahata MM, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med. 2009;360:1815-1826
- Wong KH, et al. Establishing CD4 thresholds for highly active antiretroviral therapy initiation in a cohort of HIV-infected adult Chinese in Hong Kong. AIDS patient care and STDs 2007;21:106-15
- **Moh R, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. AIDS 2007;21:2483-91**
- **Badri M, et al. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. AIDS 2004;18:1159-68**

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Cohortes pays du Nord

- Severe P et al. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4+ cell count of 200-350 cells/ml (CIPRAHT001). 49th ICAAC; 2009; San Francisco. Abstr H-1230c.
- The SMART Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis 2008;197:1133-44 .
- **Sterne JA, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet. 2009;373:1352-1363.**
- **Kitahata MM, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med. 2009;360:1815-1826**
- **Wong KH, et al. Establishing CD4 thresholds for highly active antiretroviral therapy initiation in a cohort of HIV-infected adult Chinese in Hong Kong. AIDS patient care and STDs 2007;21:106-15**
- Moh R, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. AIDS 2007;21:2483-91
- Badri M, et al. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. AIDS 2004;18:1159-68

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

- Severe P et al. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4+ cell count of 200-350 cells/ml (CIPRAHT001). 49th ICAAC; 2009; San Francisco. Abstr H-1230c.
- The SMART Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis 2008;197:1133-44 .
- Sterne JA, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet. 2009;373:1352-1363.
- Kitahata MM, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med. 2009;360:1815-1826
- Wong KH, et al. Establishing CD4 thresholds for highly active antiretroviral therapy initiation in a cohort of HIV-infected adult Chinese in Hong Kong. AIDS patient care and STDs 2007;21:106-15
- Moh R, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. AIDS 2007;21:2483-91
- Badri M, et al. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. AIDS 2004;18:1159-68

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30 (0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30 (0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30 (0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30 (0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30 (0,01-7,31)

Avec les traitements ARV à 350 CD4, la mortalité est 3 à 4 fois plus basse qu'avec les traitements à 250 CD4

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30 (0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)	
	Décès	Inclus	Décès	Inclus		
CIPRAHT 001	6	1,5% 408	23	408	0,26	(0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30	(0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	1,5% 408	23	5,6% 408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30 (0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	1,5% 408	23	5,6% 408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	131	1	131	0,30 (0,01-7,31)

Dans l'essai CIPRA (en Haïti) :

- 1,5% des gens sont décédés dans le bras précoce (=« OMS 2009 »)
- 5,6% des gens sont décédés dans le bras standard (=« OMS 2006 »)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)	
	Décès	Inclus	Décès	Inclus		
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26	(0,11-0,63)
SMART	0	0% 131	1	131	0,30	(0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)	
	Décès	Inclus	Décès	Inclus		
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26	(0,11-0,63)
SMART	0	0% 131	1	0,8% 131	0,30	(0,01-7,31)

Preuves directes de la supériorité du nouveau seuil par rapport à l'ancien

Etudes comparatives

Extrait de documents OMS pour la révision des recommandations de traitement :
Résumé des preuves: revue systématique

Etude	Traitement si CD4 <350 (OMS 2009)		Traitement si CD4 <200 (OMS 2006)		Risque relatif (IC 95%)
	Décès	Inclus	Décès	Inclus	
CIPRAHT 001	6	408	23	408	0,26 (0,11-0,63)
SMART	0	0% 131	1	0,8% 131	0,30 (0,01-7,31)

Dans l'essai SMART (pays industrialisés) :

- 0% des gens sont décédés dans le bras précoce (=« OMS 2009 »)
- 0,8% des gens sont décédés dans le bras standard (=« OMS 2006 »)

1^{er} message

- **La question des seuils de CD4 doit être discutée en fonction du contexte de morbidité**

1^{er} message

- **La question des seuils de CD4 doit être discutée en fonction du contexte de morbidité**

« Les risques relatifs c'est intéressant, les risques absolus aussi »

1^{er} message

- **La question des seuils de CD4 doit être discutée en fonction du contexte de morbidité (et d'accès au soins)**

1^{er} message

- La question des seuils de CD4 doit être discutée en fonction du contexte de morbidité (et d'accès au soins)

« Plus l'accès aux diagnostics et aux traitements des affections intercurrentes est mauvais, plus ça a de sens de débiter les ARV tôt »

Plan

1. Pourquoi le seuil de 350 «n'est pas du luxe »

- Etudes à court terme
- Projections à long terme
 - Sur la mortalité
 - Sur la transmission du VIH

2. Commencer encore plus tôt?

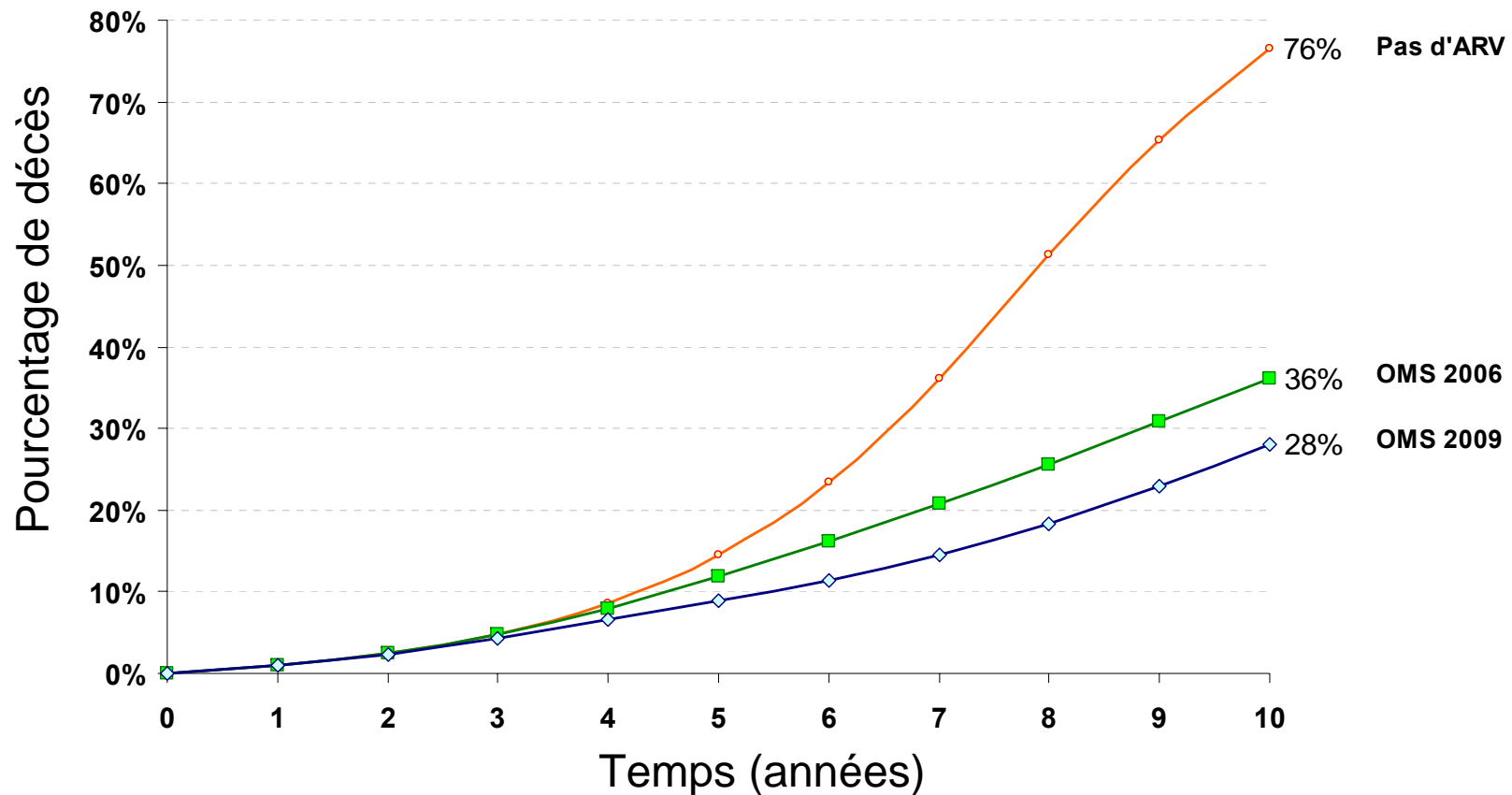
- Etudes randomisées pour répondre aux questions
- dont une à Abidjan : TEMPRANO ANRS 12 136

Effet sur la mortalité

Simulation à long terme

Nombre de décès dans les 10 ans en Côte d'Ivoire selon le seuil de début des ARV

(sur la population des personnes ayant actuellement plus de 500 CD4/mm³)

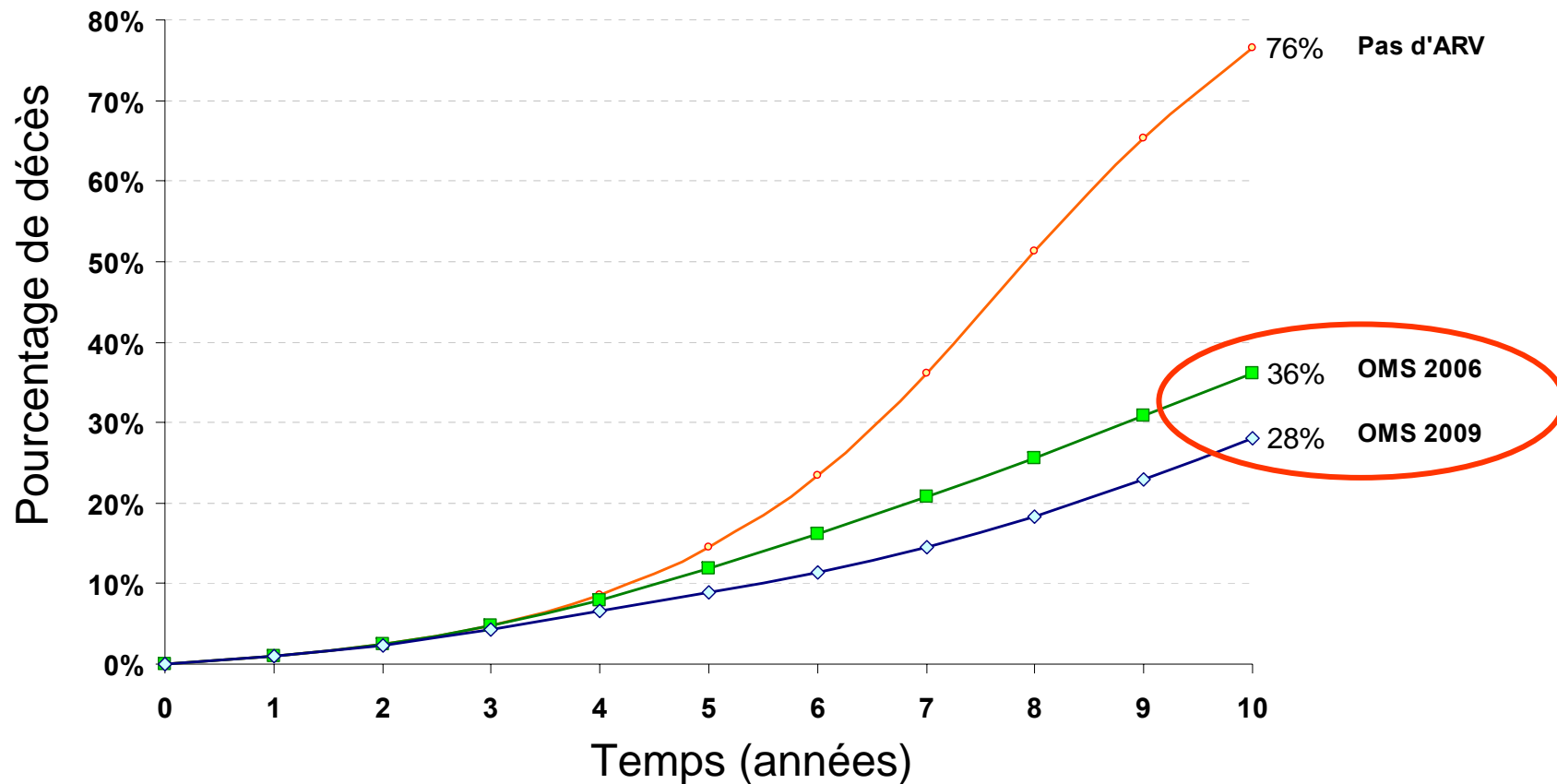


Effet sur la mortalité

Simulation à long terme

Nombre de décès dans les 10 ans en Côte d'Ivoire selon le seuil de début des ARV

(sur la population des personnes ayant actuellement plus de 500 CD4/mm3)



2ème message

- Avec le début des ARV à 350, on peut attendre une réduction considérable de la mortalité

Plan

1. Pourquoi le seuil de 350 «n'est pas du luxe »

- Etudes à court terme
- Projections à long terme
 - Sur la mortalité
 - Sur la transmission du VIH

2. Commencer encore plus tôt?

- Etudes randomisées pour répondre aux questions
- dont une à Abidjan : TEMPRANO ANRS 12 136

Effet sur la transmission du VIH

simulation à moyen terme

Effet dans les 5 ans des différents seuils de début de traitement sur les incidence de décès et transmission du VIH en Côte d'Ivoire
(sur la population générale des personnes VIH+, tous chiffres de CD4 confondus)

Effet à 5 ans

Début des ARV	Décès		Transmission du VIH	
	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006
Pas d'ARV	13,43	+77%	0,29	+12%
OMS 2006	7,60	-	0,25	-
OMS 2009	5,05	-33%	0,22	-13%

Effet sur la transmission du VIH

simulation à moyen terme

Effet dans les 5 ans des différents seuils de début de traitement sur les incidence de décès et transmission du VIH en Côte d'Ivoire
(sur la population générale des personnes VIH+, tous chiffres de CD4 confondus)

Effet à 5 ans

Début des ARV	Décès		Transmission du VIH	
	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006
Pas d'ARV	13,43	+77%	0,29	+12%
OMS 2006	7,60	-	0,25	-
OMS 2009	5,05	-33%	0,22	-13%

Effet sur la transmission du VIH

simulation à moyen terme

Effet dans les 5 ans des différents seuils de début de traitement sur les incidence de décès et transmission du VIH en Côte d'Ivoire
(sur la population générale des personnes VIH+, tous chiffres de CD4 confondus)

Effet à 5 ans

Début des ARV	Décès		Transmission du VIH	
	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006
Pas d'ARV	13,43	+77%	0,29	+12%
OMS 2006	7,60	-	0,25	-
OMS 2009	5,05	-33%	0,22	-13%

Effet sur la transmission du VIH

simulation à moyen terme

Effet dans les 5 ans des différents seuils de début de traitement sur les incidence de décès et transmission du VIH en Côte d'Ivoire
(sur la population générale des personnes VIH+, tous chiffres de CD4 confondus)

Effet à 5 ans

Début des ARV	Décès		Transmission du VIH	
	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006
Pas d'ARV	13,43	+77%	0,29	+12%
OMS 2006	7,60	-	0,25	-
OMS 2009	5,05	-33%	0,22	-13%

Effet sur la transmission du VIH

simulation à moyen terme

Effet dans les 5 ans des différents seuils de début de traitement sur les incidence de décès et transmission du VIH en Côte d'Ivoire
(sur la population générale des personnes VIH+, tous chiffres de CD4 confondus)

Effet à 5 ans

Début des ARV	Décès		Transmission du VIH	
	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006
Pas d'ARV	13,43	+77%	0,29	+12%
OMS 2006	7,60	-	0,25	-
OMS 2009	5,05	-33%	0,22	-13%

Effet sur la transmission du VIH

simulation à moyen terme

Effet dans les 5 ans des différents seuils de début de traitement sur les incidence de décès et transmission du VIH en Côte d'Ivoire
(sur la population générale des personnes VIH+, tous chiffres de CD4 confondus)

Effet à 5 ans

Début des ARV	Décès		Transmission du VIH	
	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006
Pas d'ARV	13,43	+77%	0,29	+12%
OMS 2006	7,60	-	0,25	-
OMS 2009	5,05	-33%	0,22	-13%

Effet sur la transmission du VIH

simulation à moyen terme

Effet dans les 5 ans des différents seuils de début de traitement sur les incidence de décès et transmission du VIH en Côte d'Ivoire
(sur la population générale des personnes VIH+, tous chiffres de CD4 confondus)

Effet à 5 ans

Début des ARV	Décès		Transmission du VIH	
	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006	Incidence /100PA	Δ vs. OMS 2006
Pas d'ARV	13,43	+77%	0,29	+12%
OMS 2006	7,60	-	0,25	-
OMS 2009	5,05	-33%	0,22	-13%

3ème message

- **Le début des ARV à 350 peut réduire considérablement la transmission**

3ème message

- **Le début des ARV à 350 peut réduire considérablement la transmission**

Avec le début des ARV à 350, l'approche « traiter pour prévenir » a déjà débuté

Plan

1. Pourquoi le seuil de 350 «n'est pas du luxe »

- Etudes à court terme
- Projections à long terme
 - Sur la mortalité
 - Sur la transmission du VIH

2. Commencer encore plus tôt?

- Etudes randomisées pour répondre aux questions
- dont une à Abidjan : TEMPRANO ANRS 12 136

Bénéfices/risques

Traitements très précoces

- Bénéfices ??
 - Réduction de la mortalité et de la morbidité sévère SIDA (infectieuse) et non SIDA (tumorale, cardiovasculaires, bactériens)
 - Réduction de la transmission du VIH
- Risques ??
 - Effets indésirables traitements antirétroviraux
 - Adhérence à long terme
 - Développement de résistances

Essais randomisés de traitements plus précoces

	HPTN052	Temprano ANRS 12136	START
Début	Juin 2007	Mars 2008	Avril 2009
Lieu	Multicontinents (50% Afrique)	100% Afrique	Multicontinents (très peu Afrique)
Population	Adultes	Adultes	Adultes
CD4	350-550	350-800	>500
Nombre	1750	2000	900 (puis 4000)
Suivi	60 mois	30 mois+	54 mois
Avancement	1350 inclus	1301 inclus	209 inclus

Essais randomisés de traitements plus précoces

	HPTN052	Temprano ANRS 12136	START
Début	Juin 2007	Mars 2008	Avril 2009
Lieu	Multicontinents (50% Afrique)	100% Afrique	Multicontinents (très peu Afrique)
Population	Adultes	Adultes	Adultes
CD4	350-550	350-800	>500
Nombre	1750	2000	900 (puis 4000)
Suivi	60 mois	30 mois+	54 mois
Avancement	1350 inclus	1301 inclus	209 inclus

Remerciements

- **A toutes les personnes qui participent à l'essai Temprano ANRS 12 136**
- Aux investigateurs et équipes:
 - **SMIT:** S Eholie (IP), G Nzunettu, D Rabe, B Sidibé, S Tuo, R Gbê, M Abanou, E Bissagnene
 - **CIRBA:** H Chenal, O Ba-Gomis, D Hawerlander, F Kouamé, A Douhouré, L Bombo, J Oupoh
 - **CNTS:** A Minga, A Yao, L Dohoun, K Martin, E Amon, K N'Dri, MJ N'dri, I Bohouo
 - **USAC:** S Koulé, A Adou, I Adou, J Djobi, F Dembélé, V Kouadio, J Séri, C Guéhi, A Ani
 - **CePreF:** E Messou, A Anzian, P Gouesse, A Kati-Coulibaly, J Gnokoro, MC Kassi, A Tchehy
 - **HG Abobo nord:** E Kouamé, D Koua, A Kouamé, S Amon, L Beugré, A Yapo, Y N'zué, Y N'dri
 - **FSU Anonkoua kouté:** O Makaïla, M Oyébi, S Sodenougbo, G Kouamé, K Christian, M Gbaguidji, N Mbakop
 - **La pierre angulaire:** M Kadio-Morokro, AC Kouadio, S Gountodji, E Yédjédji, P Kouadio, MJ Kouakou
 - **CeDRes:** H Menan, A Emieme, A Inwoley, T Ouassa, TA Toni, M Kabran
 - **Equipes de coordination, de monitoring et administrative:** X Anglaret, C Danel, R Moh, A Badjé, JB N'takpé, E Ouattara, J Lecarrou, D Gabillard, R Konan, S Konan, B Siloué, C Kouamé, C N'Chot, H Djetouan, G Kouamé, E Yao, A Kouakou, B Kouadio, T N'Dri Yoman
- **Conseil Scientifique** Massumbuko, E Bissagnene, G Chêne, K Domoua, M Dosso, PM Girard, V Jarlier, C Perronne, C Rouzioux, PS Sow
- **Comité indépendant de surveillance** : B Autran, D Costagliola, O Doumbo S Mboup, Y Yazdanpanah;
- **Représentants du promoteur (ANRS):** JF Delfraissy, B Bazin, A N'Diaye, C Canon, C Rekacewicz, C Lallemand
- **Comité National d'Ethique des Sciences de la Vie et de la Santé de Côte d'Ivoire**
- **Gilead Sciences pour le don de Truvada®:** I Wannepain, P Petour, C Aubron Olivier
- **Merck Sharp & Dohme pour le don de Stocrin®:** A Aslan, C Holmes