



## **ÉNONCÉ DE POSITION DE L'AMMI Canada :**

### **Administration précoce du traitement antirétroviral chez les personnes atteintes du VIH**

**M. Becker<sup>1</sup>, J. Cox<sup>2</sup>, G.A. Evans<sup>3</sup>, S. Haider<sup>4</sup>, S.D. Shafran<sup>5</sup>**

#### **Affiliations :**

- 1. Professeure agrégée, Departments of Medicine, Medical Microbiology and Community Health Sciences, Université du Manitoba**
- 2. Professeur agrégé, Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, Faculty of Medicine, Université McGill**
- 3. Professeur et président, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Université Queen's**
- 4. Professeur, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Université McMaster**
- 5. Professeur, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Université de l'Alberta**

**ÉNONCÉ DE POSITION DE L'AMMI Canada** : Au Canada, un traitement antirétroviral doit être amorcé chez toute personne adulte infectée par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) dès que le diagnostic de cette infection est confirmé, quelle que soit la numération des lymphocytes T-CD4.

## **Contexte**

Les bienfaits du traitement antirétroviral contre le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et la mortalité qui y est associée ont été clairement démontrés chez des adultes atteints du VIH-1 dont la numération des lymphocytes T-CD4 était inférieure à 350 cellules/mm<sup>3</sup>, et ces données sont fondées sur des essais contrôlés randomisés (ECR). C'est pourquoi, depuis de nombreuses années, des organismes internationaux comme l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le *Department of Health and Human Services* (DHHS) des États-Unis, la Société internationale sur le SIDA, l'*European AIDS Clinical Society* (EACS) et la *British HIV Association* (BHIVA) recommandent tous l'amorce d'un traitement antirétroviral lorsque la numération des lymphocytes T-CD4 est inférieure à 350 cellules/mm<sup>3</sup>. (1 à 4,8)

Jusqu'à récemment, l'information au sujet des bienfaits du traitement antirétroviral sur les événements liés au sida et la mortalité qui y est associée chez des adultes asymptomatiques atteints du VIH-1 et dont la numération de T-CD4 est inférieure à 350 cellules/mm<sup>3</sup> se limitait aux études observationnelles (6,7). Ce manque de données irréfutables explique la discordance des recommandations internationales; la Société internationale sur le SIDA (8) et le DHHS (3) ont par exemple été parmi les premiers à adopter et à recommander le traitement pour une numération de T-CD4 inférieure à 350 cellules/mm<sup>3</sup> (sachant qu'ils se fiaient à des données peu concluantes)

Les recommandations soutenant le traitement antirétroviral précoce chez les patients asymptomatiques atteints du VIH-1 ont été renforcées par des publications démontrant les bienfaits (qui ne se limitaient pas au sida et à la mortalité qui y est associée) sur les événements graves non liés au sida que procurait l'administration précoce de ce traitement sur l'activation du système immunitaire et l'inflammation (9,10). Des données provenant de l'essai *Study on Management of ART* (SMART) ont démontré que les patients qui avaient reporté le début du traitement souffraient davantage d'infections opportunistes ainsi que d'événements graves non liés au sida (p. ex. des troubles malins cardiovasculaires, rénaux, hépatiques et non liés au sida) que ceux qui avaient entamé le traitement de façon précoce (10). Les bienfaits de l'administration précoce du traitement antirétroviral ont aussi été observés dans le cadre de cette étude chez un sous-ensemble de patients qui n'avaient jamais reçu de traitement ou qui l'avaient arrêté pendant six mois avant de participer à l'essai (11).

L'émergence de données probantes attestant des bienfaits concrets de la prévention a par la suite constitué une avancée importante qui a renforcé la validation du rôle de l'administration précoce du traitement antirétroviral chez des patients asymptomatiques atteints du VIH. L'étude du *HIV Prevention Treatment Network* (HPTN 052) était un ECR multicentrique réalisé en Afrique, au Brésil et en Inde. En comparant le groupe ayant reçu le traitement antirétroviral précoce au groupe dont le début du traitement avait été reporté, l'indicateur de résultat de la prévention primaire a démontré une (1) réduction de la transmission du VIH-1 lors de relations hétérosexuelles, à des partenaires qui n'avaient pas déjà été infectés. On a observé respectivement une transmission et 27 transmissions (rapport de risques = 0,04; IC à 95 % : de 0,01 à 0,27). En outre, l'indicateur de résultat clinique primaire (décès, maladie du VIH-1 au stade 4 de l'OMS, tuberculose pulmonaire et infections bactériennes graves) a soutenu l'administration précoce du traitement antirétroviral puisqu'on a relevé 40 événements chez les personnes qui avaient reçu un traitement précoce par rapport aux 65 événements chez celles qui en avaient reporté le début (rapport de risques = 0,59; IC à 95 % : de 0,44 à 0,80), principalement en raison d'une réduction des cas de tuberculose pulmonaire (12).

Un vaste consensus parmi les organismes internationaux pour recommander l'administration précoce du traitement chez tous les patients atteints du VIH, quelle que soit leur numération de lymphocytes T-CD4, a été atteint par la BHIVA (« forte recommandation, données probantes de qualité élevée »), l'EACS (« recommandation » pour les personnes asymptomatiques avec T-CD4 > 350), le DHHS (A-II pour 350 < T-CD4 < 500, B-II pour T-CD4 > 500), et l'OMS (« forte recommandation, données probantes de qualité moyenne »), et soutenu par deux ECR, soit l'étude Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START) et l'étude TEMPRANO ANRS, qui sont abordées plus loin. (1 à 4, 13, 14)

L'évolution des lignes directrices soutenant l'administration précoce du traitement antirétroviral a été appuyée par des données probantes indiquant que les bienfaits continuent de l'emporter sur les risques. L'essai START n'a démontré aucune augmentation des effets indésirables symptomatiques au stade 4 (c'est-à-dire des réactions mettant la vie en danger) chez des patients qui ont amorcé l'administration précoce du traitement par rapport à ceux qui l'avaient reportée, ce qui a mis en évidence l'utilisation du traitement antirétroviral avec un index thérapeutique acceptable (13-14).

### **Risques et incertitudes**

Les lignes directrices soutenant l'administration précoce du traitement antirétroviral chez les patients atteints du VIH doivent tenir compte des conséquences plus larges de cette recommandation dans un contexte canadien, afin que soient inclus : 1) la considération des effets économiques sur les personnes et le système de santé, 2) la nécessité d'uniformiser

l'administration du traitement antirétroviral compte tenu du fait que la prestation et le coût des soins de santé au Canada relèvent des gouvernements provinciaux et territoriaux, 3) les préoccupations par rapport aux toxicités cumulatives plus importantes acquises en raison du suivi à vie d'un traitement antirétroviral, 4) le risque d'accumulation accrue de résistance aux médicaments antirétroviraux qui pourrait limiter les options de traitement futures, 5) le niveau de préparation et de volonté de chaque personne par rapport à une administration à vie du traitement antirétroviral et au risque de fatigue causé par le traitement, 6) le besoin d'autres études empiriques démontrant les bienfaits pour la santé publique du traitement antirétroviral précoce quant à la transmission du VIH-1 en ne se limitant pas aux couples hétérosexuels sérodiscordants (16, 17) et enfin, 7) la nécessité de bénéficier du soutien nécessaire pour promouvoir l'observance du traitement et la poursuite des soins. Parmi les exemples pour ce dernier point, mentionnons l'examen de la santé des patients, la sensibilisation des pairs et de la collectivité, la publication de médias imprimés adaptés sur le plan culturel, la diffusion par le personnel clinique de messages verbaux faisant la promotion de l'utilisation et du maintien des soins de santé, la gestion de cas et les systèmes de soutien axés sur les jeunes, ainsi que des liens en cas de besoins de soins de santé plus vastes (18).

Le présent document vise à communiquer la position d'AMMI Canada quant au moment optimal pour entreprendre le traitement antirétroviral chez les patients atteints du VIH dans le contexte canadien, et à discuter des données probantes étayant cette position. Cet exposé de position n'a pas pour objectif de formuler des recommandations sur les schémas thérapeutiques idéaux contre le VIH. Les personnes qui souhaitent passer en revue les schémas de traitement les plus récents recommandés pour les patients atteints du VIH n'ayant jamais reçu de traitement ou pour ceux qui en ont déjà reçu doivent consulter les toutes dernières lignes directrices du DHHS (5). Enfin, ce document n'a pas non plus pour objectif de discuter de la prophylaxie avant ou après l'exposition.

## **Méthodologie**

Après que l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ait demandé un énoncé sur la position de l'AMMI Canada au sujet de l'administration précoce du traitement antirétroviral, un groupe de travail formé d'auteurs (M. Becker, J. Cocker, G.A. Evans, S. Haider et S.D. Shafran) a été mis en place par le comité des lignes directrices de l'AMMI Canada en mettant à contribution des bénévoles et en utilisant des recommandations formulées par un groupe de membres de l'Association. Le président du comité des lignes directrices (G.A. Evans) s'est acquitté des fonctions de coordonnateur et d'agent de liaison avec le groupe de travail. À la suite de la réunion initiale du groupe de travail, des parties ont été attribuées au groupe d'auteurs avec des directives pour produire une approche

visant à mettre au point une base de données probantes pour l'exposé de position. Des références ont été obtenues en passant en revue les bibliographies des lignes directrices pertinentes (pour remonter aux citations) et les bases de données électroniques (PubMed, Google Scholar); ces recherches ont été faites en octobre 2015. Parmi les mots-clés, mentionnons « administration précoce du traitement contre le VIH » OU « traitement antirétroviral précoce », ET « transmission » OU « charge virale » OU « prévention », ainsi que « traitement comme mesure de prévention ». Les études faisant état des effets de l'administration précoce du traitement antirétroviral à l'échelle de l'individu ou de la population ont également été prises en considération.

Une ébauche initiale de l'exposé a été examinée par un groupe de l'ASPC qui a formulé ses commentaires sur des objectifs précis pour l'exposé de position. L'ébauche définitive a été révisée par le groupe de travail afin qu'il donne son approbation finale.

### **Administration précoce du traitement antirétroviral : bienfaits, risques et incertitudes pour la santé des personnes**

Tant les études de cohorte que les essais contrôlés randomisés (ECR) ont démontré les bienfaits considérables de l'administration précoce du traitement antirétroviral sur la santé des adultes atteints du VIH-1.

#### Études de cohorte

Le consortium *When To Start* (6) a analysé les données recueillies auprès de 21 247 adultes atteints du VIH-1 faisant partie de 18 cohortes d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Argentine, et a observé que le fait de repousser le début du traitement antirétroviral jusqu'à ce que la numération des lymphocytes T-CD4 du patient atteigne un seuil de 251 à 350 cellules/mm<sup>3</sup> était associé à des taux de sida et de mortalité plus élevés que si le traitement était amorcé lorsque la numération se situait entre 351 et 450 cellules/mm<sup>3</sup> (rapport de risques de 1,28; IC à 95 % : de 1,04 à 1,57). L'étude CASCADE (18) a évalué 9 455 patients ayant séroconverti au VIH-1 en Europe et a déterminé une corrélation entre le début du traitement antirétroviral à une numération des lymphocytes T-CD4 inférieure à 500 cellules/mm<sup>3</sup> et une réduction de progression de la maladie, mais cette analyse n'a pas démontré d'avantage de commencer ce traitement chez des patients dont la numération de T-CD4 se trouvait entre 500 et 799 cellules/mm<sup>3</sup>. L'étude NA-ACCORD (7) a examiné 17 517 patients infectés par le VIH-1 recevant des soins au Canada et aux États-Unis. Dans le cadre d'une analyse effectuée auprès de 8 362 patients, 2 084 (25 %) avaient amorcé le traitement lorsque leur numération de T-CD4 se situait entre 351 et 500 cellules/mm<sup>3</sup> et 6 278 (75 %) l'avait repoussé. Chez le groupe qui avait repoussé le traitement, on a constaté une hausse de 69 % du risque de mortalité par rapport au groupe qui avait

amorcé le traitement de manière précoce. Lors d'une deuxième analyse effectuée auprès de 9 155 patients, 2 220 (24 %) ont amorcé le traitement lorsque leur numération de T-CD4 était supérieure à 500 cellules/mm<sup>3</sup> et 6 935 (76 %) avait repoussé le début du traitement. Parmi les patients du groupe qui avait repoussé le traitement, on a constaté une augmentation de 94 % du risque de mortalité (risque relatif de 1,94; IC à 95 % : de 1,37 à 2,79; P < 0,001). La HIV-CAUSAL Collaboration est un consortium d'études de cohorte prospectives des États-Unis et de six pays d'Europe. Ce consortium a examiné 55 826 patients atteints du VIH-1 et a déterminé que ceux qui avaient amorcé le traitement antirétroviral lorsque leur numération de lymphocytes T-CD4 était au seuil de 500 cellules/mm<sup>3</sup> avaient amélioré leur survie en général par rapport à ceux qui avaient entrepris ce traitement lorsque leur numération était inférieure à 350 cellules/mm<sup>3</sup> (20).

En plus des bienfaits liés à la survie sans sida et à la mortalité toutes causes confondues, les études de cohorte ont également démontré des bienfaits par rapport à l'hépatite B chronique (HBV) et à l'hépatite C (VHC). Dans l'étude de cohorte multicentrique sur le sida, on a observé une réduction de 80 % de l'incidence d'infection par le HBV (21) chez les patients recevant un traitement antirétroviral suppressif. L'effet protecteur contre le HBV semble provenir de l'utilisation des médicaments antirétroviraux qui sont actifs à la fois contre le VIH et contre le HBV (22). Plusieurs études de cohortes ont démontré qu'un traitement antirétroviral efficace ralentit le taux de fibrose hépatique chez les patients atteints du VIH et du VHC (23 à 26), et réduit le risque de décompensation hépatique (27). Bien que le traitement du VHC sans interféron constitue le meilleur moyen de prévenir la morbidité et la mortalité associées à ce type d'hépatite, bon nombre de patients infectés par le VHC ne satisfont pas aux critères restrictifs en vigueur pour se voir accorder l'accès au traitement sans interféron payé par le régime public, et d'autres s'injectent activement des drogues de façon illicite et sont à risque de réinfection, et ne représentent donc pas des candidats optimaux pour le traitement dont une seule série est payée. Pour ces patients co-infectés par le VIH et le VHC, le traitement antirétroviral efficace est le meilleur moyen de ralentir la fibrose hépatique jusqu'à ce qu'ils puissent être traités avec succès contre le VHC.

### Essais cliniques randomisés

Un essai randomisé ouvert comparant l'administration précoce du traitement antirétroviral (dans les deux semaines suivant le début de la participation, numération de T-CD4 inférieure à 350 cellules/mm<sup>3</sup>) par rapport au début usuel du traitement à ce moment (numération de T-CD4 inférieure à 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou à l'apparition de la maladie définissant le sida) a été réalisé auprès de 816 adultes atteints du VIH en Haïti dont la numération de lymphocytes T-CD4 était de 201 à 349 cellules/mm<sup>3</sup>, sans antécédent de maladie définissant le sida (28). Dans cette étude, dans laquelle le seuil médian de numération de T-CD4 pour les deux groupes était d'environ 280 cellules/mm<sup>3</sup>,

l'administration précoce du traitement antirétroviral a été associée à une réduction de 75 % du taux de mortalité (6 décès dans le groupe ayant amorcé le traitement de façon précoce par rapport à 23 décès dans le groupe ayant reçu le « traitement usuel ») et à une réduction de 50 % de l'incidence de tuberculose (18 cas dans le premier groupe par rapport à 36 cas dans le second).

L'étude HPTN 052 a été réalisée auprès de 1 763 couples hétérosexuels (54 % en Afrique) sérodiscordants (12). Les patients atteints du VIH-1 dont la numération de T-CD4 se situe entre 350 et 550 cellules/mm<sup>3</sup> ont reçu au hasard le traitement immédiatement ou après le déclin des T-CD4 sous le seuil de 250 cellules/mm<sup>3</sup> ou le diagnostic d'un événement définissant le sida ou l'apparition de symptômes associés au VIH-1. Le paramètre clinique primaire était la première occurrence de tuberculose pulmonaire, d'infection bactérienne grave, de maladie du VIH au stade 4 de l'OMS ou de décès. Un traitement antirétroviral immédiat a été associé à une réduction relative de 36 % des événements définissant le sida (40 événements dans le groupe ayant reçu le traitement de manière précoce par rapport à 61 dans le groupe l'ayant repoussé) et à une réduction relative de 51 % de l'incidence de tuberculose (17 événements dans le premier groupe par rapport à 34 dans le second) (29).

L'étude SMART a sélectionné au hasard 5 472 personnes atteintes du VIH-1, âgées de plus de 13 ans et dont la numération de T-CD4 était supérieure à 350 cellules/mm<sup>3</sup>, pour qu'elles fassent partie soit d'un groupe recevant le traitement antirétroviral continu, soit d'un groupe de conservation de la médication dans lequel le traitement antirétroviral était repoussé jusqu'à ce que la numération ait chuté sous le seuil de 250 cellules/mm<sup>3</sup> ou que les événements associés au sida symptomatique se manifestent, et c'est alors que le traitement antirétroviral était amorcé (ou recommencé) et poursuivi jusqu'à ce que la numération augmente au-dessus de 350 cellules/mm<sup>3</sup> (10). L'étude a pris fin sur la recommandation d'un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité lorsqu'il a été démontré qu'un traitement antirétroviral continu était associé à des réductions considérables des taux de mortalité toutes causes confondues (47 événements dans le groupe de traitement continu contre 120 dans le groupe de conservation de la médication), des infections opportunistes graves (2 événements par rapport à 13, respectivement) et des infections opportunistes bénignes (18 événements par rapport à 63, respectivement). De plus, l'incidence de maladies cardiovasculaires, rénales et hépatiques graves a considérablement augmenté au sein du groupe de conservation de la médication par rapport au groupe recevant le traitement antirétroviral continu (65 événements par rapport à 39, respectivement; taux de risque 1,7; IC à 95 % : de 1,1 à 2,5) (10).

L'étude START a sélectionné au hasard 4 685 patients séropositifs asymptomatiques n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et dont la numération de T-CD4 était supérieure à 500 cellules/mm<sup>3</sup> pour qu'ils fassent partie soit d'un groupe commençant le

traitement antirétroviral immédiatement, soit d'un groupe dont le début du traitement était repoussé jusqu'à ce que la numération soit inférieure à 350 cellules/mm<sup>3</sup>, et a utilisé le même paramètre primaire que l'étude SMART. L'étude START a inscrit des patients entre avril 2009 et décembre 2013, et a pris fin de manière précoce (en mai 2015) sur la recommandation du comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité lorsqu'il a été démontré que le traitement antirétroviral immédiat était associé à des réductions considérables du paramètre primaire (42 événements dans le groupe de traitement immédiat par rapport à 96 dans le groupe dont le traitement a été repoussé; taux de risque de 0,43; IC à 95 % : de 0,30 à 0,62), ainsi que des événements graves associés au sida (14 événements par rapport à 50, respectivement; taux de risque de 0,28; IC à 95 % : de 0,15 à 0,50), des événements graves non associés au sida (29 événements par rapport à 47, respectivement; taux de risque = 0,61; IC à 95 % : de 0,38 à 0,97), des infections bactériennes de stade 4 (14 événements par rapport à 36, respectivement), de la tuberculose (6 événements par rapport à 20, respectivement – une composante du paramètre primaire), du lymphome (3 événements par rapport à 10, respectivement – une composante du paramètre primaire) et du sarcome de Kaposi (1 événement par rapport à 11, respectivement – une composante du paramètre primaire (13)).

Les études SMART et START ont démontré que bon nombre des bienfaits d'un traitement antirétroviral précoce ou continu sont des résultats sur la santé non associés au sida, y compris la diminution des maladies cardiaques, rénales, hépatiques et malignes.

L'étude TEMPRANO ANRS 12136 (15) était un ECR factoriel 2 x 2 évaluant le traitement antirétroviral précoce et un traitement préventif à l'isoniazide d'une durée de 6 mois. Cette étude incluait 2 056 patients infectés par le VIH-1 en Côte d'Ivoire, dont la numération de T-CD4 était inférieure à 800 cellules/mm<sup>3</sup> et qui ne satisfaisaient pas aux critères de l'OMS en matière de traitement antirétroviral à ce moment. Au départ, la numération médiane de T-CD4 était d'environ 460 cellules/mm<sup>3</sup>. Le risque de mortalité ou de maladie grave associée au VIH était plus faible chez les patients recevant un traitement antirétroviral précoce (administration immédiate) plutôt qu'un traitement antirétroviral repoussé (jusqu'à ce que la numération de T-CD4 soit à 500 cellules/mm<sup>3</sup> ou que les critères d'amorce du traitement antirétroviral de l'OMS soient atteints) (64 et 111 événements, respectivement; rapport de risques ajusté de 0,56; IC à 95 % : de 0,41 à 0,76; rapport de risques ajusté chez les patients dont le seuil de numération de T-CD4 est supérieur ou égal à 500 cellules/mm<sup>3</sup>, 0,56; IC à 95 % : de 0,33 à 0,94) et était plus faible avec un traitement préventif à l'isoniazide que sans ce traitement (rapport de risques ajusté à 0,65; IC à 95 % : de 0,48 à 0,88; rapport de risques ajusté chez les patients dont le seuil de numération de T-CD4 est supérieur ou égal à 500 cellules/mm<sup>3</sup>, 0,61; IC à 95 % : de 0,36 à 1,01). La composante de paramètre primaire qui est survenue le plus souvent était la tuberculose



(42 %), suivi des maladies bactériennes invasives (27 %) et de la mortalité toutes causes confondues (23 %).

### **Risques et incertitudes**

Malgré ces bienfaits, il reste des incertitudes et des risques potentiels découlant de l'administration précoce du traitement antirétroviral. Dans le cadre de l'étude HPTN 052, on a administré le traitement antirétroviral en même temps que d'autres interventions de prévention et services de soins de santé importants, notamment l'utilisation de condoms, l'accès continu à un traitement antirétroviral ainsi qu'un suivi clinique et du counseling réguliers. Cela a mené à un niveau élevé d'observance du traitement et soulève une certaine incertitude quant à savoir si les conclusions de l'étude peuvent être généralisées dans des contextes réels. Bien que les réactions potentiellement mortelles aux médicaments antirétroviraux soient relativement rares, des réactions légères, modérées et graves pourraient entraîner l'arrêt de la médication. L'influence des réactions graves ne mettant pas la vie en danger sur l'observance du traitement peut également y contribuer grandement (92). L'observance quotidienne continue est essentielle à la réalisation de l'avantage clinique de l'administration précoce observée lors des essais cliniques. Certaines études, comme l'étude START, ont pris fin de manière précoce, ce qui a empêché d'observer d'autres réactions indésirables possibles à long terme qui auraient pu avoir un effet sur la santé ou l'observance du traitement à long terme chez les patients. Dans une étude, le traitement interrompu rapidement n'a pas eu un meilleur effet qu'un traitement continu repoussé en ce qui a trait aux résultats sur la santé des patients, ce qui laisse croire (du moins, pour la santé des personnes) qu'il pourrait être préférable de repousser le début du traitement antirétroviral chez les personnes qui n'étaient pas en mesure d'observer leur schéma thérapeutique (60). On constate encore des incertitudes au sujet des toxicités cumulatives et des réactions indésirables rares causées par l'administration à long terme du traitement antirétroviral, ce qui pourrait finalement donner lieu à la modification des recommandations, surtout compte tenu du fait que les cohortes de patients recevant le traitement antirétroviral précoce sont suivies sur de plus longues périodes.

### **Administration précoce du traitement antirétroviral : bienfaits, risques et incertitudes pour la santé de la population**

Le traitement pour prévenir la propagation des maladies transmissibles constitue une activité fondamentale du contrôle des maladies. En traitant les cas d'infection, le bassin de personnes infectées qui peuvent transmettre l'infection est réduit (30). Cette approche est utilisée depuis longtemps pour contrôler les épidémies d'infections transmissibles sexuellement (31). Dans le cas de l'infection par le VIH et de sa transmission, l'infectiosité

des personnes peut être contrôlée au moyen d'un traitement approprié qui réduit la charge virale.

L'administration précoce et l'observance à long terme du traitement antirétroviral représentent un outil prometteur dans le contrôle et la prévention du VIH à l'échelle mondiale. La suppression du VIH au moyen du traitement antirétroviral permet de réduire nettement le risque de transmission par acte et la durée de l'état infectieux (30, 32 à 34). Le traitement antirétroviral précoce et à long terme pourrait en définitive changer le cours de l'épidémie de VIH.

L'utilisation du traitement antirétroviral pour lutter contre la propagation du VIH a été documentée pour la première fois vers le milieu des années 1990. Un essai de zidovudine chez des femmes enceintes séropositives a démontré une réduction considérable de la transmission périnatale du VIH (35, 36). Depuis, des études biologiques (37, 38, 39), de modélisation mathématique (33, 40, 41), écologiques (42, 43) et épidémiologiques (32, 44, 45) ont examiné l'utilisation du traitement antirétroviral pour prévenir la transmission du VIH par voie sexuelle. Les études biologiques et épidémiologiques ont fourni des données empiriques indiquant qu'avec une observance continue, le traitement antirétroviral diminue la charge virale du VIH dans le sang et les sécrétions génitales, et réduit la transmission du VIH par voie sexuelle. Les études écologiques et de modélisation mathématique suggèrent que le traitement antirétroviral pourrait avoir un effet positif sur divers indicateurs de VIH au sein de la population, par exemple sur l'incidence du VIH et la charge virale dans la collectivité, et ultérieurement sur la prévalence. Par contre, ces types d'études fondés sur des hypothèses de modèles ont des limites considérables et c'est pourquoi il faut faire preuve de prudence en interprétant les résultats associés. Il n'est pas encore certain qu'il soit possible de réduire suffisamment l'infectiosité du bassin de VIH grâce à l'administration précoce du traitement antirétroviral dans le but de réduire la transmission de ce virus à l'échelle mondiale.

L'administration précoce du traitement antirétroviral a également le potentiel de stimuler les efforts actuels de prévention du VIH (46). Comme les schémas de traitement antirétroviral sont moins toxiques, plus tolérables et plus flexibles (92), des taux d'observance plus élevés du traitement sont plus probables; ainsi, le traitement précoce de personnes infectées pour qu'en bénéficie la population est dorénavant une stratégie convaincante pour changer le cours de l'épidémie de VIH. Plusieurs études sur l'administration précoce du traitement antirétroviral démontrent les bienfaits d'une médication antirétrovirale à l'échelle individuelle autant qu'à l'échelle de la population (12, 14, 15, 29). Ces essais prouvent qu'un traitement antirétroviral précoce (à une numération de lymphocytes T-CD4 supérieure à 500 cellules/mm<sup>3</sup>), comparativement à un traitement repoussé, contribue à une réduction de la transmission du VIH chez les couples hétérosexuels sérodiscordants ainsi qu'à une réduction des événements associés ou non au

sida. Ces données se traduisent également par l'amélioration de la survie sans sida et par des tendances de mortalité semblables à celles observées chez la population en général (47 à 49). Selon ces données, l'administration précoce du traitement antirétroviral est maintenant recommandée (1 à 4).

Même si les données probantes indiquent les bienfaits de l'administration précoce du traitement antirétroviral, une surveillance rigoureuse demeure nécessaire afin de comprendre les conséquences à long terme à l'échelle individuelle et à l'échelle de la population (14, 15). Par exemple, la possibilité de généraliser les conclusions actuelles aux autres populations à risque (par exemple les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes [HARSAH] et les utilisateurs de drogues injectables) n'est pas connue. Bien qu'une étude ait suggéré que le traitement antirétroviral a un effet positif sur la réduction de la transmission par voie sexuelle chez les HARSAH (étude PARTNER) (50), les conclusions sont limitées par le devis de l'étude (aucun groupe de référence). Il est nécessaire de poursuivre la recherche afin d'être certain des bénéfices potentiels de cette stratégie pour les HARSAH et d'autres populations, y compris les utilisateurs de drogues injectables (43, 50).

Bien que les études de modélisation avancent que l'administration précoce du traitement antirétroviral permet des économies de coûts et est rentable (51), la plupart de ces études ont été réalisées en adoptant le traitement rétroviral à une numération de T-CD4 inférieure (à moins de 350 cellules/mm<sup>3</sup>) (41, 52 à 54). Il est également important de tenir compte du fait que la plupart des études actuelles qui évaluent l'administration immédiate du traitement antirétroviral se déroulent dans des milieux où l'endémie est élevée et où les ressources sont faibles (55 à 59), c'est pourquoi il se peut que certains résultats (par exemple la rentabilité) ne puissent être appliqués au contexte canadien. Des efforts locaux de mise en œuvre et de surveillance sont nécessaires pour évaluer entièrement les bienfaits et les inconvénients possibles du traitement antirétroviral précoce.

### **Risques et incertitudes**

Un niveau élevé d'observance soutenue à long terme du traitement antirétroviral est essentiel pour obtenir les effets prometteurs de l'administration précoce de ce traitement sur la santé de la population. Le manque d'observance du traitement antirétroviral influence fortement la prévention et les résultats sur la santé. Les données probantes soutenant l'administration précoce de ce traitement démontrent une réduction du risque de transmission du VIH, mais pas une prévention complète par voie sexuelle, ce qui souligne l'importance de veiller à l'utilisation d'autres stratégies de prévention du VIH en combinaison avec le traitement antirétroviral. Autrement, les résultats positifs observés à l'échelle individuelle (comme la prévention de la transmission du VIH) pourraient ne pas être observés à l'échelle de la population. De même, le traitement antirétroviral ne protège

pas contre les autres infections transmissibles sexuellement (ITS), ce qui met également en évidence l'importance des approches de prévention combinées. D'autres facteurs, comme la résistance à la médication contre le VIH, pourraient aussi réduire l'efficacité du traitement antirétroviral comme méthode préventive. Le risque majeur quant à la réalisation des bienfaits potentiels pour la santé de la population est lié au maintien de niveaux suffisamment élevés d'observance du traitement antirétroviral, ce qui est incertain pour l'instant.

## **Discussion**

Il existe de plus en plus de preuves des bienfaits de l'administration précoce du traitement antirétroviral. Avec cette constatation, les recommandations à l'échelle mondiale ont évolué en faveur d'une administration du traitement antirétroviral quelle que soit la numération de lymphocytes T-CD4. Le DHHS des États-Unis (3), la BHIVA (1), l'EACS (4) et, plus récemment, l'OMS (2) ont tous recommandé l'administration du traitement antirétroviral chez tous les adultes atteints du VIH. Par le biais de cet énoncé de position, l'AMMI Canada appuie la recommandation de traitement précoce au Canada, selon la personne ainsi que les bienfaits possibles pour la santé publique. Toutefois, il faut examiner davantage certaines considérations importantes.

### Conséquences sur les ressources

Les données probantes étayent la rentabilité du traitement antirétroviral lorsqu'il est entamé selon les critères précédemment proposés dans les contextes nord-américain et européen (61, 62). Compte tenu des lignes directrices révisées et de l'administration précoce du traitement, les coûts directs du traitement antirétroviral augmenteront. D'autres coûts médicaux directs se rapportant aux soins fournis aux patients atteints du VIH augmenteront également (par exemple les soins en cliniques externes, les services de laboratoire et les coûts de la médication non liée au traitement antirétroviral). Toutefois, des économies considérables peuvent également être réalisées en diminuant le nombre de patients qui reçoivent un diagnostic de VIH tardif et qui se présentent tard dans le cours de leur maladie (63, 64). Ces coûts supérieurs découlent des coûts plus élevés des soins de santé associés aux patients qui se présentent tardivement pour recevoir des soins, y compris les coûts des soins en cliniques externes et internes ainsi que les coûts de la médication. Un diagnostic rapide, combiné aux soins et à l'administration du traitement, peut prévenir bon nombre des comorbidités associées ainsi que les coûts engendrés par un diagnostic de VIH tardif. Afin de comprendre toute la complexité des soins prodigués aux patients atteints du VIH et les conséquences sur les ressources, les décideurs doivent veiller à ce qu'un vaste éventail de coûts soient pris en considération lors de la réalisation d'une analyse économique pour couvrir les coûts accrus du traitement antirétroviral. Par exemple, si les patients sont perdus en cours de suivi ou développent des infections

opportunistes ou autres morbidités en raison de facteurs tels qu'une mauvaise observance, la rentabilité d'une stratégie visant le traitement de tous pourrait être diminuée. Par contre, un traitement précoce préviendra certains cas secondaires d'infection par le VIH, endiguant par conséquent des coûts futurs. Il est difficile d'estimer le nombre de cas de VIH qui ont pu être prévenus, mais si ce nombre est important, les économies seraient également considérables.

### Considérations en matière de mise en œuvre

En plus des considérations importantes relatives aux ressources, il faut tenir compte de considérations essentielles en matière de mise en œuvre. Au sommet de cette catégorie figure l'observance à long terme du traitement au cours de la vie d'une personne. Les difficultés qui y sont liées sont bien connues des médecins soignant les patients atteints du VIH. De plus, en dépit de la hausse phénoménale du traitement antirétroviral à l'échelle mondiale, il reste encore des lacunes importantes dans la couverture du traitement. On estime qu'à la fin de 2013, un total de 12,9 millions de patients atteints du VIH recevaient le traitement antirétroviral (65). Bien que cela représente une réussite de taille, il est important de reconnaître que ce nombre constitue moins de 40 % des patients atteints du VIH dans le monde. Au Canada, on estime à 75 500 le nombre de patients atteints du VIH (66). Actuellement, les données sur le nombre de personnes recevant le traitement au Canada et sur la taille de l'écart de traitement ne sont pas claires. Toutefois, les efforts d'évaluation sont en cours (de 67 à 69). Selon les données de commercialisation fournies par les sociétés affiliées canadiennes de deux entreprises pharmaceutiques importantes, 30 000 à 35 000 Canadiens environ reçoivent un traitement antirétroviral (Gilead et Merck, communication personnelle), ce qui laisse croire qu'il pourrait y avoir un grand écart de traitement au Canada. Une compréhension claire de l'épidémiologie et des caractéristiques du parcours de soins liés au VIH est essentielle à la surveillance et à l'évaluation d'une politique de traitement élargie (70, 71).

Au Canada, la prestation et la gestion des services de santé relèvent de la compétence provinciale et territoriale, ce qui peut représenter un problème compte tenu du manque d'uniformité de la couverture quant à l'administration précoce du traitement antirétroviral. Cela dit, la disponibilité de ce traitement dans l'ensemble des provinces n'est actuellement pas limitée par des approbations en fonction de critères. En Ontario et dans certaines autres provinces, un système d'accès simplifié restreint simplement la prescription du traitement antirétroviral aux médecins qui ont de l'expérience dans la gestion de patients atteints du VIH. Toutefois, afin de traiter tous les Canadiens infectés par le VIH, il faudra continuer à renforcer les capacités des ressources de soins de santé destinées à ces patients

afin de produire un effet considérable sur les résultats pour les patients et pour la santé publique.

De nombreux facteurs contribuent à un écart dans le traitement et ceux-ci peuvent survenir à n'importe quel point du parcours des soins liés au VIH. Parmi ces points, mentionnons le fait qu'un patient ne passe pas de tests de dépistage du VIH et ne soit donc pas au courant de sa situation (ceci étant le cas d'environ 21 % de tous les patients atteints du VIH au Canada); un diagnostic positif, mais aucun lien aux soins; un lien aux soins, mais sans que le traitement antirétroviral soit amorcé; et enfin un traitement antirétroviral amorcé, mais sur un patient n'est pas disposé à observer le traitement ou pas en mesure de le faire (72). Les causes expliquant le report de l'administration du traitement antirétroviral sont souvent multifactorielles (73 à 75) et comprennent des facteurs à l'échelle du patient et du fournisseur ainsi que des facteurs structurels à l'échelle des systèmes de santé ou de la population. La peur du diagnostic et la mauvaise perception des risques sont deux exemples d'obstacles à l'échelle du patient (76 à 78). À l'échelle du système, l'accès au test de dépistage du VIH et la distance par rapport aux soins contre cette maladie jouent un rôle important (76, 79). De plus, des facteurs sociétaux et structurels plus larges comme la stigmatisation et l'environnement juridique, y compris les politiques de criminalisation de la non-divulgateion, ont des effets sur le parcours de soins liés au VIH (80 à 82).

L'administration précoce du traitement antirétroviral nécessite que les personnes reçoivent un diagnostic plus rapidement dans le cours de leur maladie et soient rapidement dirigées vers des soins. Toutefois, en raison des facteurs abordés précédemment, le diagnostic et l'entrée tardifs dans le système de soins ont été et restent une difficulté importante. On estime qu'en Amérique du Nord et en Europe, de 15 à 55 % des personnes séropositives se présentent tard dans le système de soins (83 à 88). Par conséquent, il faut des ressources et des efforts pour soutenir les politiques et les programmes afin de veiller à la disponibilité et à l'accessibilité d'une variété d'options de dépistage. Parallèlement à cela, il faut également mettre en place des processus visant à soutenir la référence en temps opportun aux soins pour les patients séropositifs. Une fois que le lien du patient avec les soins est établi et que le traitement est entrepris, il est essentiel d'assurer le maintien des soins et l'observance à long terme du traitement antirétroviral (89, 90). Bien que le traitement antirétroviral moderne soit bien toléré, il est encore possible que des toxicités imprévues à long terme se produisent. En outre, plus le nombre de personnes recevant un traitement antirétroviral est élevé, plus le nombre de cas possibles d'échec virologique est élevé en raison du développement d'une résistance au traitement. L'effet sur la population d'un nombre plus élevé de cas de patients atteints de VIH résistant au traitement antirétroviral est incertain.

Les obstacles résultant du fait que le patient se présente tardivement ou résultant de la non-observance du traitement antirétroviral ont des conséquences sur la personne, la

population et le système de santé. À l'échelle des personnes, le fait de se présenter tardivement et de ne pas observer le traitement peut ouvrir la voie à des maladies découlant d'infections opportunistes associées ou d'autres comorbidités, ce qui pourrait empirer les résultats. À l'échelle de la population, les personnes qui sont infectées, mais qui n'ont pas reçu de diagnostic, ou qui ont reçu un diagnostic, mais n'ont pas continué de recevoir des soins présentent un risque très élevé de transmettre le virus à d'autres. Une étude récemment effectuée aux États-Unis suggère que les personnes qui sont infectées au VIH, mais non diagnostiquées (18,1 % de la population totale atteinte du VIH) et les personnes qui ont reçu un diagnostic de VIH, mais qui n'ont pas continué à recevoir des soins médicaux (45,2 % de la population), sont responsables de 91,5 % de toutes les transmissions de VIH (91). Enfin, à l'échelle des systèmes de santé, les personnes qui sont malades à la suite d'une infection au VIH doivent consulter davantage les médecins, requièrent davantage d'hospitalisation et de médication, ce qui représente un lourd fardeau pour le système de santé.

Les lignes directrices recommandant l'administration précoce du traitement antirétroviral ne seront efficaces que si elles sont combinées à des programmes et des politiques complets de prévention, de traitement et de soins qui luttent contre la stigmatisation et la discrimination et assurent une observance à long terme du traitement.

## References

1. Churchill D on behalf of the BHIVA Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2015. Available at <http://www.bhiva.org>.
2. Abrams E on behalf of the WHO Clinical Guideline Development Group. WHO Guideline on when to start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV September 2015. Available at <http://apps.who.int>.
3. Gulick RM on behalf of the Health and Human Services (DHHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Statement by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Regarding Results from the START and TEMPRANO trials July 28, 2015. Available at <http://aidsinfo.nih.gov>.
4. 12. Lundgren JD on behalf of the Panel of the EACS (European AIDS Clinical Society). EACS Guidelines Version 8 October 2015. Available at <http://www.eacsociety.org>.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adult-andAdolescentGL.pdf>. Accessed 12 February 2016.
6. Sterne JA, May M, Costagliola D, 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: 1352-63.
7. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815-26.
8. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014: Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2014;312(4):410-425.
9. Ho JE, Deeks SG, Hecht FM, et al. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS* 2010; 24:1897-1905.
10. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283–96.
11. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Clinical outcomes in antiretroviral naive patients and those not taking antiretroviral therapy at entry to SMART. *J Infect Dis*. 2008; 197:1133–44.
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505.
13. Justesen US. Therapeutic drug monitoring and human immunodeficiency virus (HIV) antiretroviral therapy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006; 98: 20-31



14. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807.
15. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373:808-22.
16. Barth RE, Aitken SC, Tempelman H, et al. Accumulation of drug resistance and loss of therapeutic options precede commonly used criteria for treatment failure in HIV-1 subtype-C-infected patients. *Antivir Ther* 2012; 17:377-386.
17. Burgoyne RW, Tan DH. Prolongation and quality of life for HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a balancing act. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:469-73.
18. Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, et al. HIV Prevention in Clinical Care Settings 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2014;312(4):390-409
19. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1560-9.
20. Lodi S, Phillips A, Logan R, et al. Comparative effectiveness of immediate antiretroviral therapy versus CD4-based initiation in HIV-positive individuals in high-income countries: observational cohort study. *Lancet HIV* 2015; 2:e335-43.
21. Falade-Nwulia O, Seaberg EC, Snider AE, et al. Incident hepatitis B virus infection in HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men from pre-HAART to HAART periods. *Ann Intern Med* 2015; 163:673-80.
22. Heuft MM, Houba SM, van den Berk GEL. Protective effect of hepatitis B virus-active antiretroviral therapy against primary hepatitis B virus infection. *AIDS* 2014; 28:999-1005.
23. Bräu N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44: 47-55.
24. Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG. Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV-infected patients: Analysis of paired liver biopsy samples. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1070-6.
25. Mazzocato S, Orsetti E, Gesuita R, et al. Comparison of liver fibrosis progression in HIV/HCV co-infected and HCV mono-infected patients by transient elastometry. *Scand J Infect Dis* 2014; 46: 797-802.
26. Loko MA, Bani-Sadr F, Valantin MA, et al. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther* 2012; 17: 1335-43.
27. Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V 3rd, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 719-27.
28. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363: 257-65.

29. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 281-90.
30. Arag'ón TJ, Reingold A. Epidemiologic concepts for the prevention and control of infectious diseases. December 31, 2011. Retrieved October 23, 2015, from Academia: [http://www.academia.edu/1746565/Epidemiologic\\_Concepts\\_for\\_the\\_Prevention\\_and\\_Control\\_of\\_Infectious\\_Diseases](http://www.academia.edu/1746565/Epidemiologic_Concepts_for_the_Prevention_and_Control_of_Infectious_Diseases)
31. Parran T. *Shadow on the and*. 1937. New York: Reynal & Hitchcock.
32. Attia S, Egger M, Muller M, et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23: 1397-404.
33. Baggaley RF, Ferguson NM, Garnett GP. The epidemiological impact of antiretroviral use predicted by mathematical models: a review. *Emerging Themes in Epidemiology* 2005; 2: 1742-7622.
34. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1933-42.
35. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
36. CDC. Achievements in Public Health: Reduction in perinatal transmission of HIV Infection --- United States, 1985--2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2006; 55: 592-7.
37. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342: 921-9.
38. Graham SM, Holte ES, Peshu NM, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS* 2007; 21: 501-7.
39. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent Antiretroviral Treatment of HIV-Infection Results in Suppression of the Seminal Shedding of HIV. *AIDS* 2000; 14: 117-121.
40. Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infectious Diseases* 2002; 2: 487-93.
41. Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373: 48-57.
42. Das M, Lee Chu P, Santos G-M, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS ONE* 2010; 5: e11068.
43. Montaner JS, Viviane LD, Barrios R, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet* 2010; 376: 532-9.
44. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS ONE* 2013; 8: e55747.

45. Baggaley RF, White RG, Hollingsworth DT, et al. Heterosexual HIV-1 infectiousness and antiretroviral use: systematic review of prospective studies of discordant couples. *Epidemiology* 2013; 24: 110-21.
46. Canadian AIDS Treatment Information Exchange (CATIE). HIV in Canada: a primer for service providers. 2015. Retrieved November 13, 2015 from <http://www.catie.ca/sites/default/files/hiv%20in%20canada%20EN%20OCTOBER%202015.pdf>
47. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 433-45.
48. The HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 509-15.
49. Edwards JK, Cole SR, Westreich D, et al. Age at entry into care, timing of antiretroviral therapy initiation, and 10-year mortality among HIV-seropositive adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1189-95.
50. Rodger A, Cambiano V, Bruun T, et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2014 (p. Abstract 153LB).
51. Walensky R, Ross EL, Kumarasamy N, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in serodiscordant couples. *N Engl J Med* 2013; 369: 1715-25.
52. Johnston KM, Levy AR, Lima VD, et al. Expanding access to HAART: a cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS* 2010; 24: 1929-35.
53. Ventelou B, Arrighi Y, Greener R, et al. The macroeconomic consequences of renouncing to universal access to antiretroviral treatment for HIV in Africa: a micro-simulation model. *PLoS ONE* 2012; 7: e34101.
54. Zhang L, Phanuphak N, Henderson K, et al. Scaling up of HIV treatment for men who have sex with men in Bangkok: a modelling and costing study. *Lancet HIV* 2015; 2: e200-e207.
55. Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH). SEARCH. Sustainable East Africa Research in Community Health; October 23, 2013. Retrieved October 01, 2015, from [www.searchdaids.com](http://www.searchdaids.com)
56. The MaxART Project. The Communication Initiative. Africa - HIV/AIDS; May 13, 2013. Retrieved October 01, 2015, from MaxART Project: <http://www.comminit.com/hiv-aids-africa/content/maxart-project>
57. HIV Prevention Trials Network (HPTN). Population effects of antiretroviral therapy to reduce HIV transmission (PopART): a cluster-randomized trial of the impact of a combination prevention package on population-level HIV incidence in Zambia and South Africa. 2014. Retrieved October 01, 2015, from HPTN 071. [www.hptn.org/research\\_studies/hptn071.asp](http://www.hptn.org/research_studies/hptn071.asp)
58. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, et al. Study Protocol. Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS

- 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 2013; 14: 1-15.
59. World Health Organization. Antiretroviral treatment as prevention (TasP) of HIV and TB: 2012 Update. Geneva: WHO Press.
  60. Seng R, Goujard C, Krastinova E, et al. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on longterm recovery of CD4 cell count and CD4/CD8 ratio among patients on combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2015;29: 595-607.
  61. Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Swiss HIV Cohort Study AIDS* 1999; 13: 1115-22
  62. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 824-31.
  63. Krentz HB, Gill MJ. The direct medical costs of late presentation (<350/mm<sup>3</sup>) of HIV infection over a 15-Year period. *AIDS Res Treat* 2012; 2012: 757135.
  64. Krentz HB, Gill MJ. Cost of medical care for HIV-infected patients within a regional population from 1997-2006. *HIV Medicine* 2008; 9: 721-30.
  65. World Health Organization. Global Update on the Health Sector Response to HIV, 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
  66. "HIV in Canada: 2009 to 2014" Retrieved February 3, 2016 from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41-12/ar-01-eng.php>
  67. Nosyk B, Montaner JS, Colley G, et al. The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996-2011: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 40-9.
  68. Burchell AN, Gardner S, Light L, et al. Implementation and operational research: engagement in HIV care among persons enrolled in a clinical HIV cohort in Ontario, Canada, 2001-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70: e10-9.
  69. Hogg RS, Heath K, Lima VD, et al. Disparities in the burden of HIV/AIDS in Canada. *PLoS ONE* 2012; 7: e47260.
  70. MacCarthy S, Hoffmann M, Ferguson L, The HIV care cascade: models, measures and moving forward. *J Int AIDS Soc* 2015; 18: 19395.
  71. Mugavero MJ, Amico KR, Westfall AO, et al. Early retention in HIV care and viral load suppression: implications for a test and treat approach to HIV prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 86-93.
  72. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 793-800.
  73. Alfonso V, Bermbach N, Geller J, Montaner JS. Individual variability in barriers affecting people's decision to take HAART: a qualitative study identifying barriers to being on HAART. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 848-57.

74. Turner BJ, Fleishman JA, Wenger N, et al. Effects of drug abuse and mental disorders on use and type of antiretroviral therapy in HIV-infected persons. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 625-33.
75. Christopoulos KA, Olender S, Lopez AM, et al. Retained in HIV care but not on antiretroviral treatment: a qualitative patient-provider dyadic study. *PLoS Med* 2015; 12: e1001863.
76. Bolsewicz K, Vallely A, Debattista J, Whittaker A, Fitzgerald L. Factors impacting HIV testing: a review--perspectives from Australia, Canada, and the UK. *AIDS Care* 2015; 27: 570-80.
77. Bilardi JE, Walker S, Read T, et al. Gay and bisexual men's views on rapid self-testing for HIV. *AIDS Behav* 2013; 17: 2093-9.
78. Traversy GP, Austin T, Ha S, Timmerman K, Gale-Rowe M. An overview of recent evidence on barriers and facilitators to HIV testing. *Canada Communicable Diseases Report* December 3, 2015; 41-12. Available at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41-12/ar-02-eng.php>
79. Cook PA, Downing J, Wheeler CP, et al. Influence of socio-demographic factors on distances travelled to access HIV services: enhanced surveillance of HIV patients in north west England. *BMC Public Health* 2009; 9: 78.
80. O'Byrne P, Willmore J, Bryan A, et al. Nondisclosure prosecutions and population health outcomes: examining HIV testing, HIV diagnoses, and the attitudes of men who have sex with men following nondisclosure prosecution media releases in Ottawa, Canada. *BMC Public Health*. 2013; 13: 94.
81. Johnson M, Samarina A, Xi H, et al. Barriers to access to care reported by women living with HIV across 27 countries. *AIDS Care* 2015; 27: 1220-30.
82. Loutfy M, Tyndall M, Baril JG, Montaner JS, Kaul R, Hankins C. Canadian consensus statement on HIV and its transmission in the context of criminal law. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25: 135-40.
83. Girardi E SC, Monforte A. Late Diagnosis of HIV Infection: Epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 (Suppl 1): S3-S8.
84. Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Curr Opin Inf Dis* 2008; 21: 1-2.
85. Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1512-20.
86. Camoni L, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Suligo B. Late presenters among persons with a new HIV diagnosis in Italy, 2010-2011. *BMC Public Health* 2013; 13: 281.
87. Becker ML, Kasper K, Pindera C, et al. Characterizing the HIV epidemic in the prairie provinces. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012; 23: 19-22.
88. Cescon A, Patterson S, Davey C, et al. Late initiation of combination antiretroviral therapy in Canada: a call for a national public health strategy to improve engagement in HIV care. *J Int AIDS Soc* 2015; 18: 20024.
89. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 105-10.

90. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, et al. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 296: 679-90.
91. Karbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, et al. Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 588-96.
92. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, et al. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care* 2013; 25: 400-14.