

Un modèle paramétrique de durée à risques compétitifs pour étudier l'arrêt de la PrEP chez les HSH en France : l'étude ERAS 2023

Clément Boutet¹, Marion Di Ciaccio^{1,2}, Bruno Spire¹, Annie Velter^{1,3}, Luis Sagaon-Teyssier¹

1 Aix-Marseille Univ, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France;

2 Coalition Plus, Laboratoire de recherche communautaire, Pantin, France;

3 Santé Publique France, Saint Maurice, France.

Inserm



IRD Institut de Recherche
pour le Développement
FRANCE

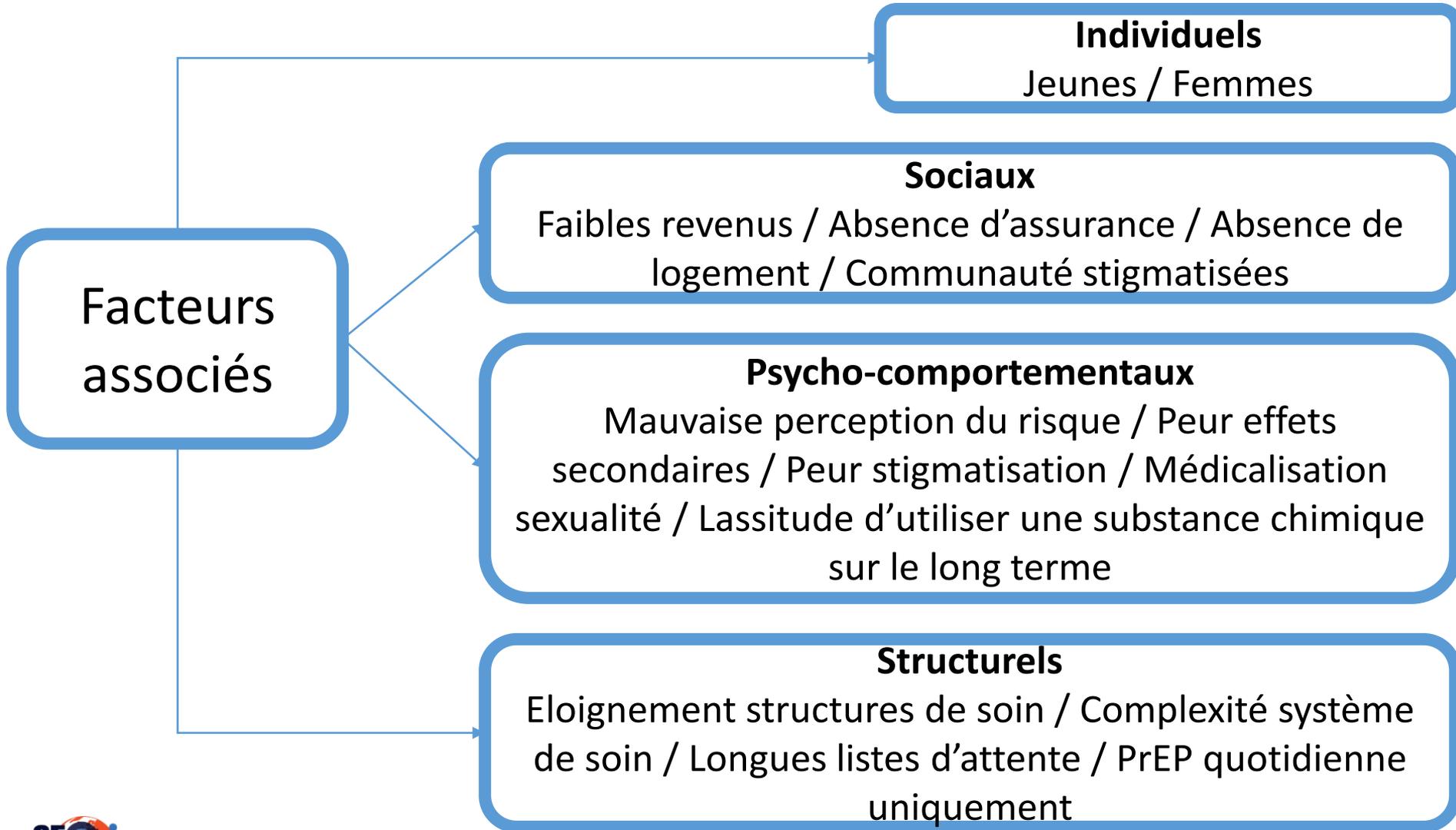
amU Aix
Marseille
Université

Contexte

- IPREX, PROUD, ANRS-Ipergay → validation de la PrEP par l'OMS en 2012
- 2021 → 1,6 million d'utilisateurs de PrEP (OMS)
- « *PrEP discontinuation* » = Arrêts + Interruptions
 - ↳ 43,3% à 6 mois (Zhang et al, meta-analyse 2022)
- Arrêts et interruptions → contaminations si :
 - Evaluation du risque incorrecte
 - Absence d'autres moyens de protections↳ (Krakower et al ; Rutstein et al ; Ngure et al)

Contexte

- *PrEP discontinuation* → étudiée à l'international



Contexte

Faiblesses littérature

Cohortes

Echantillons faibles / Arrêt PrEP = perte de vue du suivi clinique

Arrêt vu comme unidimensionnel

Différentes raisons peuvent amener à l'arrêt, perte d'informations

Temps sous PrEP non étudié comme facteur intrinsèque

Etudes existantes ne prennent pas en compte le temps déjà passé sous PrEP → Lassitude ? Expérience de l'outil ? Routine ?

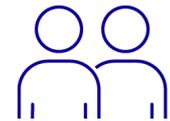
Très peu d'études en France

Garofoli et al, 2024 → 3 hôpitaux
Le Roux et al, 2024 → CeGIDD

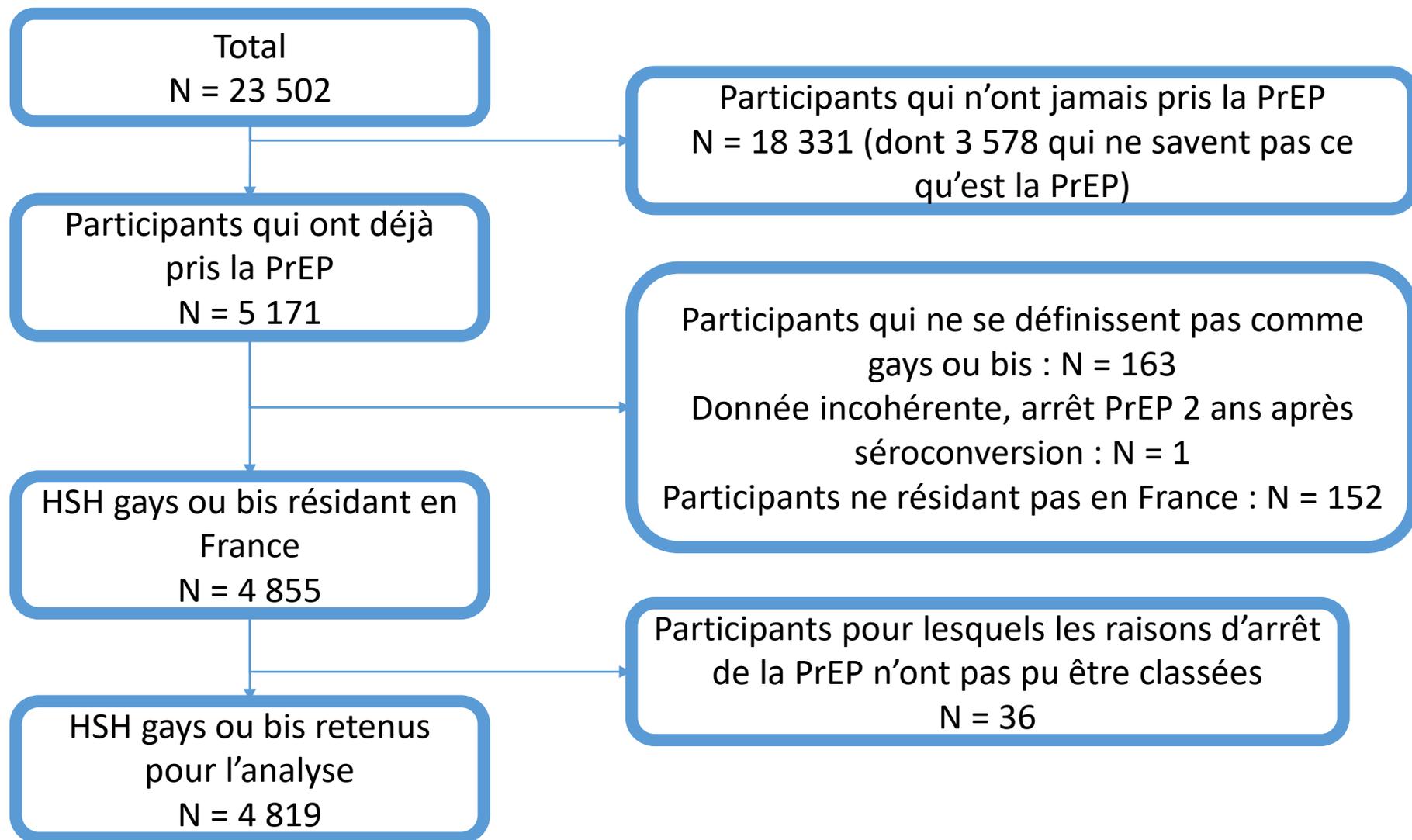
Objectif

- Analyser les durées entre la première prescription et l'arrêt de PrEP et la présence d'une éventuelle lassitude vis-à-vis de la PrEP selon les différentes raisons d'arrêt de PrEP déclarées.

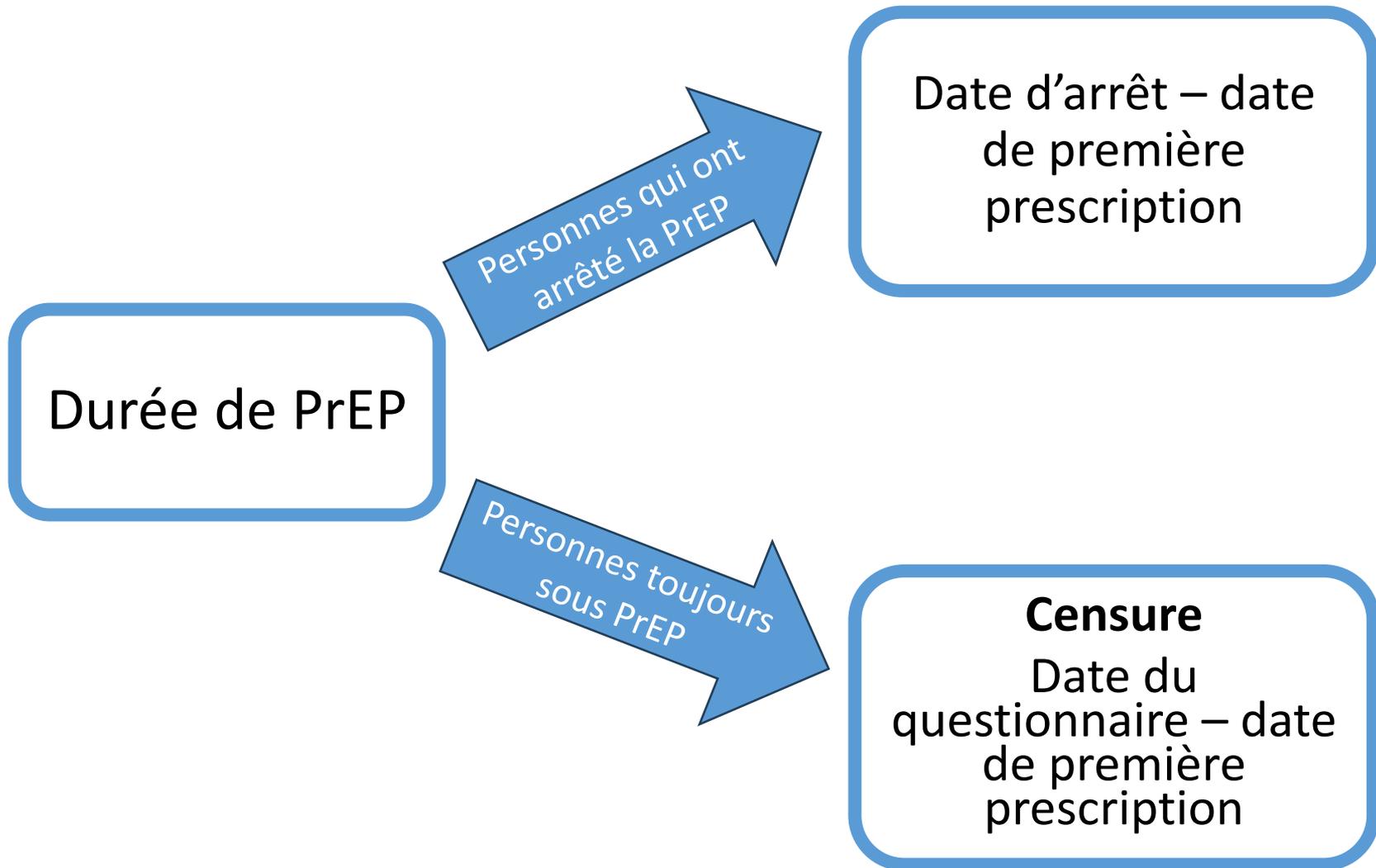
Sources de données : Enquête Rapport au Sexe 2023



Population de l'étude



Outcome : durée de PrEP



Variables indépendantes

- Sociodémographiques :

âge, lieu de naissance, situation professionnelle, situation financière, couverture maladie, orientation sexuelle

- Géo-épidémiologiques :

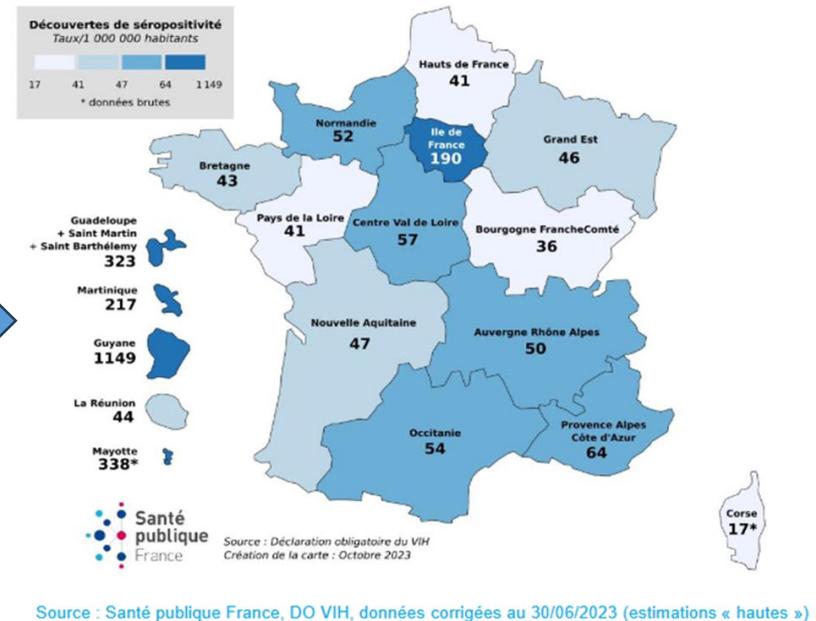
taille de la municipalité, région
épidémiologique de résidence



- Socio-comportementales :

fréquentation des lieux de sociabilité,

attaques homophobes, insultes homophobes, score d'anxiété, suivi psy, suivi médical, lieu première prescription PrEP, vaccination mpox, nombre de partenaires sexuels, utilisation préservatifs, raison d'arrêt de la PrEP.



Variables indépendantes

- **Première prescription PrEP : modalités**

**Structures de
santé sexuelle**

Associations /
CeGIDD / Centres
de santé sexuelle

**Médecin
généraliste**

**Hôpital avant
2021**

**Hôpital après
2021**

En Avril 2021, HAS valide la prescription de la PrEP en médecine de ville.
Accès facilité

Variables indépendantes

- **Raisons d'arrêt de la PrEP** → QCM à 7 réponses dont un texte libre

Raisons liées aux comportements sexuels

Moins de partenaires /
Un partenaire / Pas de
partenaire

Volonté d'arrêter la PrEP

Utilisation préservatif
/ Plus envie de
prendre la PrEP

Raisons cliniques

VIH / Effets
secondaires /
Décision médicale

- Catégories mutuellement excluantes :

Raisons cliniques > **Volonté arrêt PrEP** > **Comportements sexuels**

Analyses statistiques

1. Analyses descriptives

- Analyses descriptives de l'échantillon en fonction de l'arrêt ou non de la PrEP (Chi-2, Wilcoxon-Mann-Whitney)
- Calcul des durées médianes de PrEP pour les personnes ayant arrêté (Kaplan-Meier)

Analyses statistiques

2. Analyse de survie

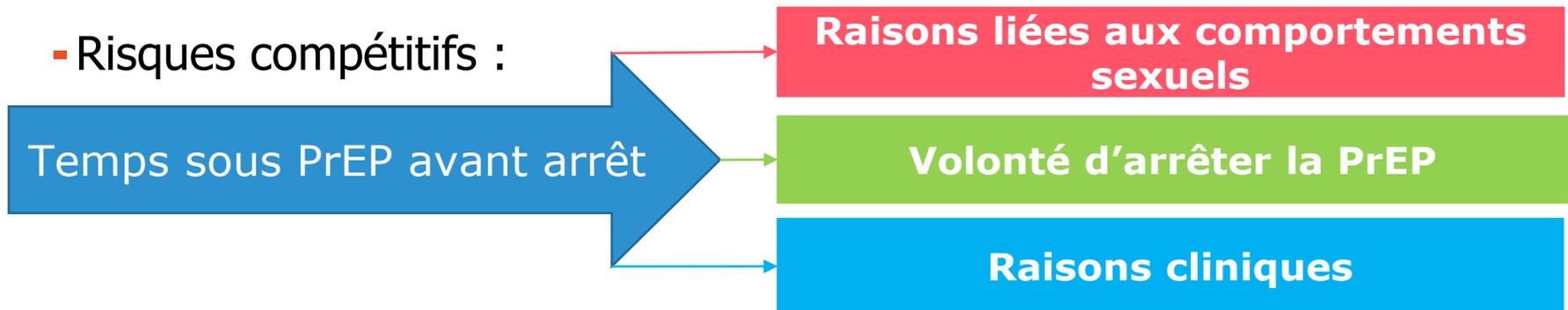
Modèle paramétrique avec fonction Weibull à risques compétitifs

- Modèles paramétriques avec fonction Weibull : usure matériaux → économie du travail

Comment le temps passé sous PrEP influe-t-il sur la probabilité d'arrêter la PrEP ?

Lassitude ? Expérience de l'outil ? (Caroll KJ ; Marino, Sagaon Teyssier et al)

- Risques compétitifs :



Résultats : Caractéristiques des participant qui ont arrêté la PrEP, par rapport à ceux qui sont toujours sous PrEP :



Plus jeunes



Moins en emploi



Plus ruraux



Moins à l'aise
financièrement



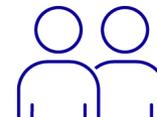
Plus de préservatif
dernier rapport sexuel



Moins issus de zones de
fortes incidences VIH

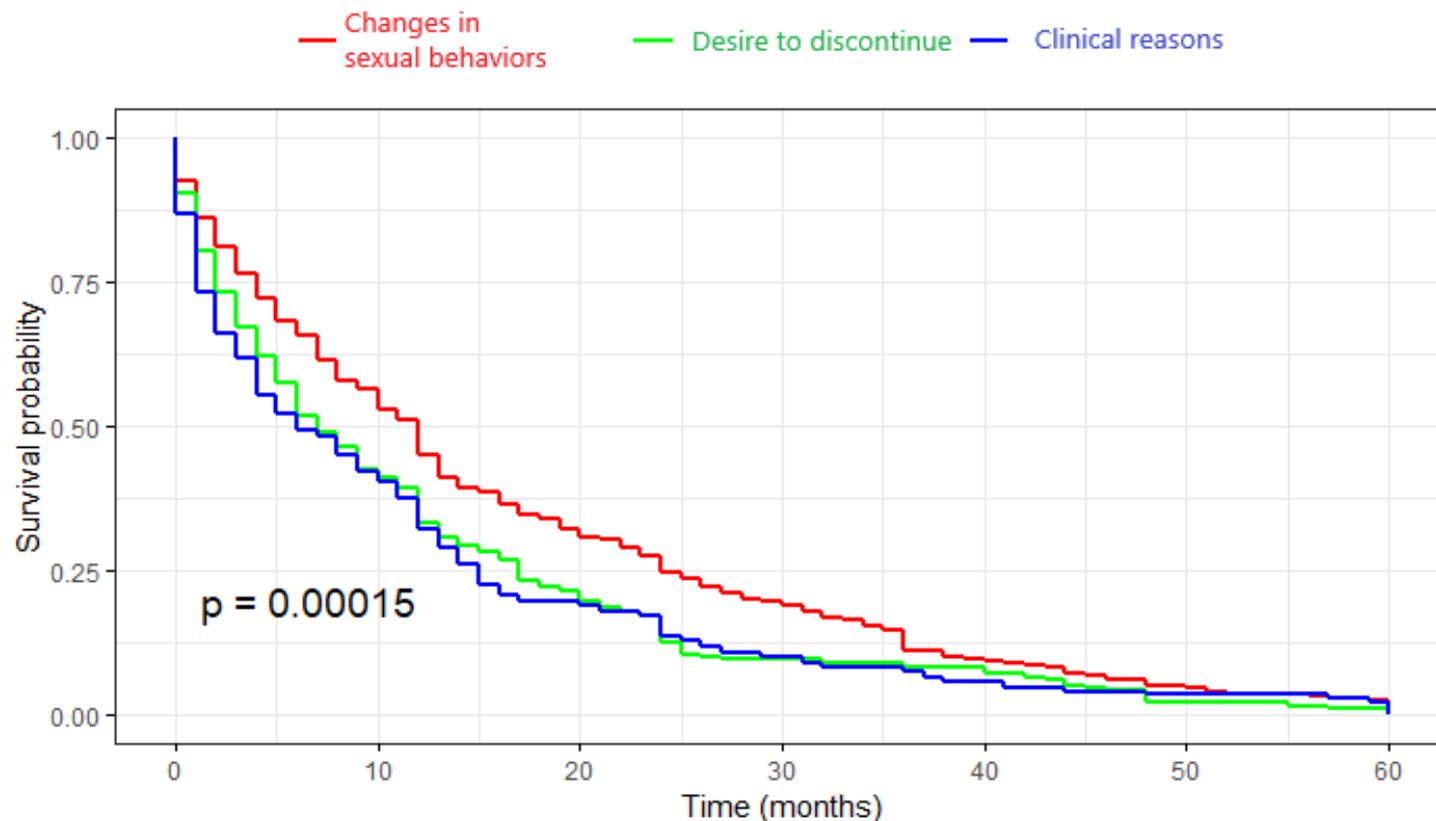


Moins connectés à la
communauté gay



Moins de partenaires
sexuels

Résultats : Durées médianes de survie



	Number at risk						
	0	10	20	30	40	50	60
Changes in sexual behaviors	474	268	153	94	47	24	13
Desire to discontinue	228	97	49	22	19	5	3
Clinical reasons	168	71	33	17	10	6	4

Time (months)

Résultats

AF = Acceleration
Factor
CI = Confidence
Interval

Les AF s'interprètent
comme des Hazard
Ratio :
AF < 1 réduit la
probabilité d'arrêter la
PrEP
AF > 1 augmente la
probabilité d'arrêter la
PrEP

Significatif à 5%
Significatif à 1%

Variable	Sexual behaviour reasons for PrEP stop		Willingness to stop PrEP		Clinical reasons for PrEP stop	
	AF	95% CI	AF	95% CI	AF	95% CI
Age (continuous)	0,950	0,937-0,964	0,780	0,663-0,919	<u>0,961</u>	0,932-0,991
Age ² (continuous)	/	/	<u>1,252</u>	1,028-1,525	/	/
Professional situation (Ref: employment)						
Unemployment	0,728	0,504-1,501	0,770	0,371-1,597	3,513	1,615-7,645
HIV incidence per 1 000 000 inhabitants in French region of residence (Ref: Region >= 190)						
Region >= 50	0,819	0,599-1,122	1,461	0,785-2,718	1,733	0,787-3,816
Region > 42	0,865	0,574-1,303	1,746	0,816-3,738	0,695	0,231-2,092
Region < 42	1,066	0,696-1,632	<u>2,320</u>	1,054-5,107	0,472	0,137-1,625
Size of municipality of residence (Ref: 20 000 or more inhabitants)						
Less than 20 000	0,887	0,652-1,205	0,858	0,479-1,537	<u>2,312</u>	1,099-4,868
Sexual orientation (Ref: gay)						
Bisexual	0,784	0,468-1,313	1,892	0,860-4,162	1,765	0,615-5,067
Frequented social gay venues (Ref: No)						
Yes	0,531	0,400-0,705	0,633	0,350-1,144	<u>0,436</u>	0,202-0,941
Place where PrEP was first prescribed (Ref: general practitioner)						
Sexual health structure	0,604	0,424-0,858	1,055	0,504-2,207	0,930	0,352-2,453
Hospital before 2021	0,513	0,345-0,762	1,189	0,521-2,717	0,608	0,195-1,899
Hospital after 2021	0,762	0,421-1,380	1,039	0,326-3,313	<u>4,322</u>	1,209-15,443
Mpox vaccination since 2022(Ref: No)						
Yes	0,159	0,116-0,220	0,111	0,062-0,200	<u>0,362</u>	0,179-0,732
Condom use during the last sexual intercourse (Ref: No)						
Yes	0,427	0,279-0,654	/	/	5,223	2,478-11,005
Sexual partners during the last 6 months (continuous)						
	0,857	0,833-0,881	<u>0,978</u>	0,963-0,993	<u>0,975</u>	0,955-0,996
Duration dependence						
	0,495	0,469-0,524	0,590	0,554-0,628	0,630	0,590-0,672

Résultats

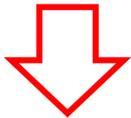
Plus âgé

Connecté avec communauté gay (lieux sociabilité + Mpox)

Première prescription PrEP structure santé sexuelle ou hôpital avant 2021

Préservatif dernier rapport sexuel

Plus de partenaires



Variable	Sexual behaviour reasons for PrEP stop		Willingness to stop PrEP		Clinical reasons for PrEP stop	
	AF	95% CI	AF	95% CI	AF	95% CI
Age (continuous)	0,950	0,937-0,964	0,780	0,663-0,919	<u>0,961</u>	0,932-0,991
Age² (continuous)	/	/	<u>1,252</u>	1,028-1,525	/	/
Professional situation (Ref: employment)						
Unemployment	0,728	0,504-1,501	0,770	0,371-1,597	3,513	1,615-7,645
HIV incidence per 1 000 000 inhabitants in French region of residence (Ref: Region >= 190)						
Region >= 50	0,819	0,599-1,122	1,461	0,785-2,718	1,733	0,787-3,816
Region > 42	0,865	0,574-1,303	1,746	0,816-3,738	0,695	0,231-2,092
Region < 42	1,066	0,696-1,632	<u>2,320</u>	1,054-5,107	0,472	0,137-1,625
Size of municipality of residence (Ref: 20 000 or more inhabitants)						
Less than 20 000	0,887	0,652-1,205	0,858	0,479-1,537	<u>2,312</u>	1,099-4,868
Sexual orientation (Ref: gay)						
Bisexual	0,784	0,468-1,313	1,892	0,860-4,162	1,765	0,615-5,067
Frequented social gay venues (Ref: No)						
Yes	0,531	0,400-0,705	0,633	0,350-1,144	<u>0,436</u>	0,202-0,941
Place where PrEP was first prescribed (Ref: general practitioner)						
Sexual health structure	0,604	0,424-0,858	1,055	0,504-2,207	0,930	0,352-2,453
Hospital before 2021	0,513	0,345-0,762	1,189	0,521-2,717	0,608	0,195-1,899
Hospital after 2021	0,762	0,421-1,380	1,039	0,326-3,313	<u>4,322</u>	1,209-15,443
Mpox vaccination since 2022 (Ref: No)						
Yes	0,159	0,116-0,220	0,111	0,062-0,200	<u>0,362</u>	0,179-0,732
Condom use during the last sexual intercourse (Ref: No)						
Yes	0,427	0,279-0,654	/	/	5,223	2,478-11,005
Sexual partners during the last 6 months (continuous)						
	0,857	0,833-0,881	<u>0,978</u>	0,963-0,993	<u>0,975</u>	0,955-0,996
Duration dependence	0,495	0,469-0,524	0,590	0,554-0,628	0,630	0,590-0,672

Résultats



Plus jeunes et plus vieux

Habitants de région avec faibles incidence

Vaccination Mpox

Plus de partenaires



Variable	Sexual behaviour reasons for PrEP stop		Willingness to stop PrEP		Clinical reasons for PrEP stop	
	AF	95% CI	AF	95% CI	AF	95% CI
Age (continuous)	0,950	0,937-0,964	0,780	0,663-0,919	<u>0,961</u>	0,932-0,991
Age² (continuous)	/	/	<u>1,252</u>	1,028-1,525	/	/
Professional situation (Ref: employment)						
Unemployment	0,728	0,504-1,501	0,770	0,371-1,597	3,513	1,615-7,645
HIV incidence per 1 000 000 inhabitants in French region of residence (Ref: Region >= 190)						
Region >= 50	0,819	0,591-1,122	1,461	0,785-2,718	1,733	0,787-3,816
Region > 42	0,865	0,571-1,303	1,746	0,816-3,738	0,695	0,231-2,092
Region < 42	1,066	0,695-1,632	<u>2,320</u>	1,054-5,107	0,472	0,137-1,625
Size of municipality of residence (Ref: 20 000 or more inhabitants)						
Less than 20 000	0,887	0,652-1,205	0,858	0,479-1,537	<u>2,312</u>	1,099-4,868
Sexual orientation (Ref: gay)						
Bisexual	0,784	0,468-1,311	1,892	0,860-4,162	1,765	0,615-5,067
Frequented social gay venues (Ref: No)						
Yes	0,531	0,400-0,700	0,633	0,350-1,144	<u>0,436</u>	0,202-0,941
Place where PrEP was first prescribed (Ref: general practitioner)						
Sexual health structure	0,604	0,421-0,758	1,055	0,504-2,207	0,930	0,352-2,453
Hospital before 2021	0,513	0,345-0,762	1,189	0,521-2,717	0,608	0,195-1,899
Hospital after 2021	0,762	0,421-1,380	1,039	0,326-3,313	<u>4,322</u>	1,209-15,443
Mpox vaccination since 2022 (Ref: No)						
Yes	0,159	0,111-0,220	0,111	0,062-0,200	<u>0,362</u>	0,179-0,732
Condom use during the last sexual intercourse (Ref: No)						
Yes	0,427	0,279-0,654	/	/	5,223	2,478-11,005
Sexual partners during the last 6 months (continuous)						
	0,857	0,833-0,881	<u>0,978</u>	0,963-0,993	<u>0,975</u>	0,955-0,996
Duration dependence						
	0,495	0,469-0,524	0,590	0,554-0,628	0,630	0,590-0,672

Résultats



Sans emploi
Ruraux
Première
prescription PrEP
hôpital après 2021
Préservatif dernier
rapport sexuel

Connectés
communauté gay
(lieux de sociabilité
+ Mpox)
Plus de partenaires



Variable	Sexual behaviour reasons for PrEP stop		Willingness to stop PrEP		Clinical reasons for PrEP stop	
	AF	95% CI	AF	95% CI	AF	95% CI
Age (continuous)	0,950	0,937-0,964	0,780	0,663-0,919	0,961	0,932-0,991
Age ² (continuous)	/	/	1,252	1,028-1,525	/	/
Professional situation (Ref: employment)						
Unemployment	0,728	0,504-1,501	0,770	0,371-1,597	3,513	1,615-7,645
HIV incidence per 1 000 000 inhabitants in French region of residence (Ref: Region >= 190)						
Region >= 50	0,819	0,599-1,122	1,461	0,85-2,718	1,733	0,787-3,816
Region > 42	0,865	0,574-1,303	1,746	0,86-3,738	0,695	0,231-2,092
Region < 42	1,066	0,696-1,632	2,320	1,051-5,107	0,472	0,137-1,625
Size of municipality of residence (Ref: 20 000 or more inhabitants)						
Less than 20 000	0,887	0,652-1,205	0,858	0,479-1,537	2,312	1,099-4,868
Sexual orientation (Ref: gay)						
Bisexual	0,784	0,468-1,313	1,892	0,860-4,152	1,765	0,615-5,067
Frequented social gay venues (Ref: No)						
Yes	0,531	0,400-0,705	0,633	0,350-1,144	0,436	0,202-0,941
Place where PrEP was first prescribed (Ref: general practitioner)						
Sexual health structure	0,604	0,424-0,858	1,055	0,604-1,920	0,930	0,352-2,453
Hospital before 2021	0,513	0,345-0,762	1,189	0,621-2,717	0,608	0,195-1,899
Hospital after 2021	0,762	0,421-1,380	1,039	0,520-3,313	4,322	1,209-15,443
Mpox vaccination since 2022 (Ref: No)						
Yes	0,159	0,116-0,220	0,111	0,062-0,200	0,362	0,179-0,732
Condom use during the last sexual intercourse (Ref: No)						
Yes	0,427	0,279-0,654	/	/	5,223	2,478-11,005
Sexual partners during the last 6 months (continuous)						
	0,857	0,833-0,881	0,978	0,963-0,993	0,975	0,955-0,996
Duration dependence						
	0,495	0,469-0,524	0,590	0,554-0,628	0,630	0,590-0,672

Résultats

Dépendance de la durée négative, cela signifie que :

Plus les participants passent du temps sous PrEP, plus leur probabilité d'arrêter diminue

Pas de lassitude. Expérience ? Routine ?



Variable	Sexual behaviour reasons for PrEP stop		Willingness to stop PrEP		Clinical reasons for PrEP stop	
	AF	95% CI	AF	95% CI	AF	95% CI
Age (continuous)	0,950	0,937-0,964	0,780	0,663-0,919	<u>0,961</u>	0,932-0,991
Age ² (continuous)	/	/	<u>1,252</u>	1,028-1,525	/	/
Professional situation (Ref: employment)						
Unemployment	0,728	0,504-1,501	0,770	0,371-1,597	3,513	1,615-7,645
HIV incidence per 1 000 000 inhabitants in French region of residence (Ref: Region >= 190)						
Region >= 50	0,819	0,599-1,122	1,461	0,785-2,718	1,733	0,787-3,816
Region > 42	0,865	0,574-1,303	1,746	0,816-3,738	0,695	0,231-2,092
Region < 42	1,066	0,696-1,632	<u>2,320</u>	1,054-5,107	0,472	0,137-1,625
Size of municipality of residence (Ref: 20 000 or more inhabitants)						
Less than 20 000	0,887	0,652-1,205	0,858	0,479-1,537	<u>2,312</u>	1,099-4,868
Sexual orientation (Ref: gay)						
Bisexual	0,784	0,468-1,313	1,892	0,860-4,162	1,765	0,615-5,067
Frequented social gay venues (Ref: No)						
Yes	0,531	0,400-0,705	0,633	0,350-1,144	<u>0,436</u>	0,202-0,941
Place where PrEP was first prescribed (Ref: general practitioner)						
Sexual health structure	0,604	0,424-0,858	1,055	0,504-2,207	0,930	0,352-2,453
Hospital before 2021	0,513	0,345-0,762	1,189	0,521-2,717	0,608	0,195-1,899
Hospital after 2021	0,762	0,421-1,380	1,039	0,326-3,313	<u>4,322</u>	1,209-15,443
Mpox vaccination since 2022 (Ref: No)						
Yes	0,159	0,116-0,220	0,111	0,062-0,200	<u>0,362</u>	0,179-0,732
Condom use during the last sexual intercourse (Ref: No)						
Yes	0,427	0,279-0,654	/	/	5,223	2,478-11,005
Sexual partners during the last 6 months (continuous)						
	0,857	0,833-0,881	<u>0,978</u>	0,963-0,993	<u>0,975</u>	0,955-0,996
Duration dependence						
	0,495	0,469-0,524	0,590	0,554-0,628	0,630	0,590-0,672

Conclusion

Durée médiane de PrEP : 19 mois

Cohérent études France (Garofoli, Le Roux, Van Huizen)
Supérieur études internationales (13 mois)

Prise en charge PrEP / Schémas prise de PrEP /
Accès simplifié PrEP

Probabilité d'arrêter PrEP diminue avec temps passé sous PrEP

Pas de lassitude. Expérience de l'outil ?
Routinisation ? Initiation est un enjeu.
Contraste littérature (Thongsak, Spinelli, Greenwald)

Essentiel étudier durées de PrEP en tenant compte du phénomène de dépendance de la durée.

Facteurs associés différents selon raisons d'arrêt PrEP

Profils peu touchés par sensibilisation (ruraux, sans emploi, régions faible incidence)
Importance du lieu de prescription

Etude arrêts de PrEP avec risques compétitifs permet d'avoir informations plus fines et nuancées

Limites

- Choix de privilégier volonté d'arrêt de PrEP aux changements de comportements sexuels (analyse de sensibilité)
- Première prescription et non observance réelle PrEP
- Questionnaire transversal → interruptions/reprises non étudiées
- Suivis cliniques et perceptions du risques non pris en compte spécifiquement
- Schéma PrEP, lieux de dernière prescription non pris en compte dans la régression

Perspectives

Enquête Rapport au Sexe

Vie réelle

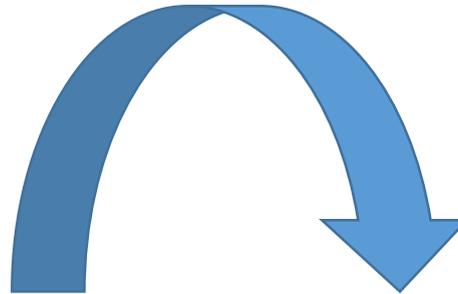
Echantillon important sur tout le territoire

Tests méthodes

Hypothèses

MAIS

Déclaratif et transversal donc nombreuses limites



Cohorte ANRS-PREVENIR

Suivi trimestriel puis biannuel depuis 2017

Vie réelle

Données cliniques et comportementales

MAIS

Echantillon plus restreint, homogène et uniquement Île-de-France

Bibliographie succincte

- Zhang J, Li C, Xu J, Hu Z, Rutstein SE, Tucker JD, et al. Discontinuation, suboptimal adherence, and re-initiation of oral HIV pre-exposure prophylaxis: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. avr 2022;9(4):e254-68.
- 2024 global AIDS report — The Urgency of Now: AIDS at a Crossroads [Internet]. [cité 13 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-2024>
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 30 déc 2010;363(27):2587-99.
- McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet*. 2 janv 2016;387(10013):53-60.
- Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 3 déc 2015;373(23):2237-46.
- Krakower D, Maloney KM, Powell VE, Levine K, Grasso C, Melbourne K, et al. Patterns and clinical consequences of discontinuing HIV preexposure prophylaxis during primary care. *J Int AIDS Soc*. 15 févr 2019;22(2):e25250.
- Rutstein SE, Smith DK, Dalal S, Baggaley RC, Cohen MS. The Initiation, Discontinuation and Re-Starting of HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP): An Ongoing Evolution of Implementation Strategies. *Lancet HIV*. oct 2020;7(10):e721-30.
- Ngure K, Thuo N, Ogello V, Kiptinness C, Kamolloh K, Burns BFO, et al. Dynamic Perceived HIV Risk and Sexual Behaviors Among Young Women Enrolled in a PrEP Trial in Kenya: A Qualitative Study. *Front Reprod Health*. 2021;3:637869.
- Carroll KJ. On the use and utility of the Weibull model in the analysis of survival data. *Control Clin Trials*. 1 déc 2003;24(6):682-701.
- Marino P, Luis Sagaon T, Laetitia M, Anne-Gaelle LCS. Sex Differences in the Return-to-Work Process of Cancer Survivors 2 Years After Diagnosis: Results From a Large French Population-Based Sample. *J Clin Oncol*. 1 avr 2013;31(10):1277-84.