HAL
open science

Déterminants et évolution de profils de qualité de vie et d'adhésion aux traitements : analyse dans une cohorte de patients transplantés rénaux

Claire Villeneuve

▶ **To cite this version:**

Claire Villeneuve. Déterminants et évolution de profils de qualité de vie et d'adhésion aux traitements : analyse dans une cohorte de patients transplantés rénaux. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2016. Français. NNT : 2016LIMO0053 . tel-01452926

HAL Id: tel-01452926

https://theses.hal.science/tel-01452926

Submitted on 2 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de doctorat

Université de Limoges

UMR 850, Pharmacologie des immunosuppresseurs et de la transplantation

Thèse pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

Discipline / Spécialité : Pharmacologie et science du médicament

Présentée et soutenue par Claire VILLENEUVE

Le 1er décembre 2016

Déterminants et évolution de profils de qualité de vie et d'adhésion aux traitements : analyse dans une cohorte de patients transplantés rénaux.

Thèse co-dirigée par les Professeurs Annick ROUSSEAU et Marie-Laure LAROCHE

JURY :

Rapporteurs

Monsieur le Professeur Lionel COUZI, PU-PH, Université de Bordeaux

Madame le Professeur Stéphanie GENTILE, PU, Université de Marseille

Examinateurs

Madame le Docteur Mélanie WHITE-KONING, MCU, Université de Toulouse

Madame le Professeur Marie ESSIG, PU-PH, Université de Limoges

Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE, PU-PH, Université de Limoges

Madame le Professeur Annick ROUSSEAU, PU, Université de Limoges

« Le bonheur, c'est de continuer à désirer ce qu'on possède ».

Saint Augustin

BY-NC-ND

Remerciements

A Madame le Professeur Stéphanie GENTILE

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et d'en être le rapporteur. Votre expérience de la qualité de vie chez les patients transplantés et en attente de greffe, votre connaissance de l'éducation thérapeutique ainsi que votre conception de la santé publique permettront assurément d'apporter un éclairage nouveau sur mon travail. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A Madame le Docteur Mélanie WHITE-KONING

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. L'intérêt que vous portez à la qualité de vie, notamment chez les enfants, votre regard sur le traitement statistique des données et votre expérience en modélisation des données longitudinales apporteront beaucoup à ce travail. Je vous remercie de votre présence dans ce jury. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Lionel COUZI

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant d'être rapporteur de mon travail de thèse et je vous en remercie. Vos travaux sur l'adhésion, vos connaissances du terrain d'un service de transplantation rénale ainsi que votre implication dans les programmes d'éducation thérapeutique spécifiques aux patients transplantés ou en attente de greffe enrichiront sans nul doute ce manuscrit. Votre intérêt dans ce travail me touche profondément.

A Madame le Professeur M arie ESSIG

Merci Marie d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse ainsi que pour l'aide et les précieux conseils apportés tout au long de ce projet. Votre point de vue clinique d'expert nous a permis de mieux appréhender les résultats obtenus avec les différents modèles statistiques et faire le lien avec le suivi des patients dans les services. J'espère pouvoir continuer à bénéficier de vos avis éclairés.

A Madame le Professeur Annick ROUSSEAU

Merci de m'avoir accordé ta confiance en m'acceptant comme « étudiante ». Outre notre parcours commun sur le versant des matériaux, j'ai apprécié le travail avec toi, ta gentillesse ta vivacité d'esprit mais aussi ta rigueur et tes conseils. Nos échanges furent pour moi très enrichissants et tu m'as souvent emmenée sur le plan des méthodes statistiques là où jamais je n'aurai pensé aller. J'espère pourvoir toujours bénéficier de tes conseils et continuer à travailler à tes cotés.

A Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE

Merci d'avoir été la première à me faire confiance dans ce monde tout nouveau pour moi. Venant de l'industrie et malgré mon expérience passée, il m'a fallu tout réapprendre. Grâce à toi, j'ai pu appréhender le monde de l'hôpital, de la recherche clinique et de l'épidémiologie. Tu m'as dès le départ associée à la cohorte EPIGREN. Ce fut sans doute la petite graine, qui après avoir germée a conduit à cette thèse.

BY-NC-ND

Un grand merci à tous ceux qui m'ont apporté leur aide ou qui m'ont témoigné leur soutien sous différentes formes :

A Monsieur le Professeur Pierre MARQUET

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance et de m'a m'avoir toujours considérée comme membre à part entière de l'équipe INSERM malgré la segmentation administrative. Votre soutien indéfectible et la confiance que vous m'avez accordés ont été pour moi d'un grand réconfort. Pour votre disponibilité et votre bienveillance, veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Louis MERLE

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du centre régional de pharmacovigilance puis de m'avoir fait confiance pour développer l'unité de vigilance des essais cliniques. Votre disponibilité et vos connaissances m'ont beaucoup apportés et j'ai pris un grand plaisir à travailler à vos cotés. Soyez assuré de ma profonde gratitude et mon profond respect.

A Madame le Docteur Caroline MONCHAUD

Merci Caroline pour ton dynamisme et tes encouragements. J'apprécie particulièrement notre travail en équipe. Ainsi, le mélange de nos deux tempéraments nous a conduites à Philadelphie puis à Rome. Comme quoi, le travail de dernières minutes peut parfois porter des fruits. La prochaine étape, c'est sur quelle thématique ?

A Monsieur le Docteur Yves NOUAILLE

Merci pour votre soutien sans faille et votre amitié fidèle et sincère depuis des années. Vos connaissances multidimensionnelles ont trouvé une oreille attentive. Je vous remercie également de m'avoir fait profiter de votre culture et de votre maitrise de l'orthographe et de la syntaxe.

A Madame le Docteur Sabrina CREPIN

Merci de m'avoir supportée pendant ces 3 années dans notre bureau partagé. Quand va t-on enfin travailler ensemble sur autre chose que des SAE pour que ton âme de chercheuse et ta rigueur scientifiques s'expriment pleinement?

A mes amis

Merci à Hélène pour tes conseils réglementaires, philosophiques, botaniques, ta vision des choses ainsi que le maintien à jour de la réplico-base. Elle est la partie visible de notre travail en équipe, toujours efficace dans la joie et la bonne humeur (merci également à cookie).

Merci à Alexandre, pour sa joie de vivre et ses adresses spiritueuses provençales et artisanales qui vont si bien avec le saucisson.

Merci à Séverine toujours de bonne humeur et présente pour répondre à nos questions ou donner quelques questionnaires supplémentaires aux patients.

Merci aux copines, Anne, Pascale, Chloé, Laurence, Muriel, Marie-Pierre, Claire et Hélène pour votre soutien et pour tous les bons moments, de détente ou plus sérieux, passés et futurs.

BY-NC-ND

Merci à tous le service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance ainsi qu'à toute l'unité Inserm UMR-S850.

Merci à Jean-Baptiste pour nos discussions sur R (sans guitare malheureusement !). Merci à François-Ludovic, Jean-Hervé, Khadija, Aurélie, Bastien, Benjamin, Danko, Florent, James, Marie, Patricia, Patrick, Sébastien, Tahani, pour tous les bons moments passés et avenir dans l'unité.

Merci à toute ma famille

Merci à mes parents et grands parents pour leur affection, leur soutien et leurs encouragements sans faille.

Et enfin !!! Merci à mes enfants et mon mari pour leur patience et leur compréhension. Vous avez accepté sans râler (quoique que) mes absences, mon emploi du temps perturbé ainsi que ma vivacité et mon implication exacerbées. Merci d'être ce que vous êtes (ne changer rien !) et d'être là avec moi.

BY-NC-ND

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*

BY-NC-ND

Table des matières

Chapitre I. Introduction 11
I.1. La qualité de vie 13
I.1.1. L'origine 14
I.1.2. Les définitions 14
I.1.2.1 La définition de la qualité 14
I.1.2.2 La définition de la santé 14
I.1.2.3 La définition de la qualité de la vie 15
I.1.3. Le concept de la qualité de vie, une notion complexe et multiple 16
I.1.3.1 Subjectivité 16
I.1.3.2 Multi-dimensionnalité 16
I.1.3.3 Dynamique 17
I.1.3.4 Les différentes dimensions 18
I.1.3.5 Les outils de mesure 18
I.1.4. Pourquoi mesurer la qualité de vie ? 21
I.1.4.1 Point de vue médical 21
I.1.4.2 Point de vue sociétal : aide à la décision 21
I.1.4.3 Point de vue individuel 23
I.2. L'adhésion 24
I.2.1. Définition 24
I.2.2. Les outils d'évaluation de l'adhésion 27
I.2.3. Les facteurs influençant l'adhésion 29
I.2.4. L'adhésion, un outil médical 30
Chapitre II. Méthodes 31
II.1. Méthode de validation d'un questionnaire 31
II.1.1. Fiabilité 33
II.1.1.1 Le test-retest 33
II.1.1.2 La consistance interne 33
II.1.2. Validité 34
II.1.2.1 La validité apparente 34
II.1.2.2 La validité de contenu 34
II.1.2.3 La validité de construit 34
II.1.3. Sensibilité et acceptabilité 35
II.1.3.1 Effets plancher et plafond 35
II.1.3.2 Acceptabilité 35
II.1.4. La validation transculturelle d'un instrument d'évaluation 36
II.1.4.1 Traduction et vérification de son équivalence 36
II.1.4.2 Vérification de ses propriétés psychométriques 37
II.2. Méthodes statistiques pour données longitudinales 38
II.2.1. Modélisation d'une variable au cours du temps 38

BY-NC-ND

II.2.1.1 Définitions 38
II.2.1.2 Modèle de régression linéaire simple 39
II.2.2. Modèles longitudinaux paramétriques : modèles à effets mixtes 39
II.2.3. Modèles de mélange 41
II.2.4. Méthode non paramétrique K-means pour données longitudinales 42
II.2.4.1 Méthode non paramétrique K-means 42
II.2.4.2 Cas particulier des données longitudinales 42
II.2.5. Modèle linéaire mixte à classes latentes 44
II.2.5.1 Définitions 44
II.2.5.2 Estimation des paramètres du modèle 46
II.2.5.3 Prédictions 46
II.2.6. Modèle mixte à processus latent pour données curvilinéaires 47
II.3. Recherche de co-variables par data-mining 50
II.3.1. Arbre décisionnel 50
II.3.1.1 Définition 50
II.3.1.2 Croissance de l'arbre 51
II.3.1.3 Élagage de l'arbre 51
II.3.2. Forêts aléatoires 53
Chapitre III. Objectifs de la thèse 55
Chapitre IV. La cohorte LOOK IT: LOngitudinal pharmacological cOhort in KIdney Transplant 57
Chapitre V. Evolution et déterminants de la qualité de vie chez des patients transplantés rénaux au cours des trois premières années post-transplantation. 78
Chapitre VI. Evolution et déterminants de l'adhésion chez des patients transplantés rénaux au cours des trois premières années post-transplantation. 88
Chapitre VII. Adaptation et validation transculturelle de la version française du questionnaire d'évaluation de l'adhésion aux immunosuppresseurs MESI (Medikamenten-Erfahrung Skala für Immunosuppressiva). 115
Chapitre VIII. Discussion et perspectives 137
Références bibliographiques 147
Annexes 157

BY-NC-ND

Table des illustrations

Figure 1 [Qu'est-ce que la non-adhésion ?] 26
Figure 2 [Facteurs avant la greffe] 29
Figure 3 [Facteurs après la greffe] 30
Figure 4 [Propriétés psychométriques d'un outil] 31
Figure 5 [Test d'évaluation des propriétés psychométriques d'un outil] 32
Figure 6 [Modèle linéaire mixte avec et sans effet aléatoire] 40
Figure 7 [Modèle mixte à processus latent : principe] 48
Figure 8 [Forêt aléatoire] 54
Figure 9 [La décision médicale partagée] 142
Figure 10 [L'adaptation sociale en transplantation] 144

BY-NC-ND

Table des tableaux

Tableau 1 : [Questionnaire de qualité de vie].....20
Tableau 2 : [Relation médecin-patient] 141

BY-NC-ND

Chapitre I. Introduction

La transplantation rénale est le traitement de choix privilégié de l'insuffisance rénale terminale, pathologie en constante augmentation en France avec une prévalence de 1 194 greffés rénaux par million d'habitants, soit 79 355 patients en 2014. Dans cette même année, 3 232 greffes de rein ont été réalisées dans notre pays (www.agence-biomedecine.fr).
En évitant le recours à la dialyse, elle permet d'améliorer la qualité de vie des patients et de diminuer les couts de prise en charge. De nombreux progrès thérapeutiques ont été obtenus ces dernières années, permettant en particulier de limiter les effets toxiques sur le greffon et la survenue d'effets indésirables grâce notamment au développement de nouveaux médicaments immunosuppresseurs et à la mise en place du suivi thérapeutique pharmacologique.
La plupart des essais cliniques se focalisent sur la première année de greffe. Or, les progrès en termes de survie des greffons sont beaucoup moins notables au-delà de la première année post-greffe. La survie du greffon rénal à moyen et à long terme n'a pas été améliorée depuis 20 ans (www.agence-biomedecine.fr). Les principales raisons sont liées à l'évolution du profil des donneurs face à la pénurie des greffons (donneurs à critères élargis : donneurs plus âgés ou souffrant d'hypertension, d'une fonction rénale altérée, décédé d'une cause cérébro-vasculaire) et à des receveurs plus âgés affectés de comorbidités. Un des enjeux actuels est l'amélioration de la survie des greffons et des patients transplantés.
La variabilité du tableau clinique, les comorbidités, l'apparition d'effets indésirables, les traitements immunosuppresseurs associés (médicaments, posologies et expositions) influencent le devenir des greffons et la survie des sujets transplantés (1). De plus, une étude récente a montré que la qualité de vie évaluée 3 mois après une greffe rénale était prédictive de la survie des patients à 10 ans (2).
L'observance thérapeutique est un facteur-clé pour garantir une exposition aux médicaments immunosuppresseurs dans les cibles. Des facteurs psychosociaux dont la qualité de la vie liée à la santé et l'apparition d'effets indésirables ont un impact sur le devenir du patient et sur la survie du greffon. L'Organisation Mondiale de la Santé a défini dès 1946 la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Selon cette définition, la santé n'est pas évaluable seulement par des résultats de tests clinico-biologiques mais la qualité de vie fait partie de l'analyse.

Une amélioration de la qualité de vie est rapportée après transplantation d'organe solide (2–12) ; toutefois il semble que tous les patients ne bénéficient pas de cette amélioration

BY-NC-ND

(10,13,14). Une faible adhésion aux traitements est responsable d'une réduction d'efficacité des traitements anti-rejets de greffe et il a aussi été montré qu'elle contribuerait à diminuer la qualité de vie (15). Selon les études, 15 à 30% des patients transplantés adultes sont trouvés non-adhérents et jusqu'à 60% des adolescents (2,16–19). Plusieurs études suggèrent que la non-adhésion augmente au cours du temps chez les patients transplantés (19–21).

Le travail de recherche présenté dans ce manuscrit est centré sur l'évolution au cours du temps (i) de la qualité de vie des patients transplantés et (ii) de l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs. Il a pour objet l'étude des déterminants de l'évolution individuelle de la qualité de vie au cours du temps, des sources de sa variabilité inter-patient. Il vise à proposer une classification avec des niveaux de qualité de vie physique et mentale, et des profils d'évolution différents. Au vu des études antérieures sur la non-adhésion en transplantation, il apparaissait pertinent d'étudier l'évolution longitudinale de la non-adhésion afin d'identifier des profils de patients à risque de non-adhésion et d'explorer la relation qualité de vie – adhésion aux traitements.

BY-NC-ND

I.1. **La qualité de vie**

La qualité de vie est une notion assez floue dans laquelle chacun peut reconnaitre un état de bien-être, de bonheur, le fait d'avoir une vie agréable, d'être en sécurité dans un environnement stable, sans soucis de santé ou de manque.

C'est un concept aux dimensions multiples comme autant de facettes d'un individu. La qualité de vie est avant tout une perception personnelle de l'existence. Elle peut être influencée, positivement ou négativement par les valeurs familiales, culturelles, sociales ou religieuses, en d'autres termes par toutes les composantes de la personne (annexe 1). La qualité de vie est donc une représentation subjective. Peut-on comparer une qualité de vie au bonheur ? à la richesse ? à la satisfaction de besoins ? Tout dépend du point de vue et du moment auquel on se pose la question. La qualité de vie est un concept multidimensionnel et dynamique.

En santé, parler de qualité de vie, c'est s'intéresser à la personne en son humanité plutôt qu'à sa maladie. Le serment attribué au médecin grec Hippocrate que tout médecin occidental prête avant de commencer son exercice ne préconise-t-il pas « primum non nocere » (avant tout ne pas nuire).

Le but premier des équipes médicales n'est pas d'éradiquer la maladie mais d'améliorer le bien-être du patient.

Le soin ne se résume pas à augmenter le nombre d'années à vivre mais d'ajouter de la vie aux années, c'est-à-dire de ne pas dégrader voire d'améliorer la qualité de vie des années qui restent à vivre. Il faut ainsi trouver le bon équilibre entre quantité et qualité de vie.

Or la vision de l'état de santé du patient par les équipes médicales ne correspond pas toujours à ce que ressent le patient, même si cette perception n'apparaît pas au soignant comme significative ou grave. Esope ne disait-il pas que : « Souvent les petites choses font connaître les grandes, et les choses visibles, les choses cachées » (22). De plus, l'état de santé n'est qu'une composante de la qualité de vie.

« Ce n'est pas la présence de symptômes ou la diminution d'une fonction physique qui affectent la qualité de la vie, mais bien plutôt leur signification et leur importance pour l'individu malade. Ainsi, des patients ayant le même état de santé peuvent-ils vivre une série d'états existentiels allant du désespoir au bonheur » (23,24).

BY-NC-ND

I.1.1. **L'origine**

Le concept de qualité en santé est né dans les année 1970 alors que jusque-là l'amélioration de l'état de santé du patient se mesurait par la survie ou la régression de la maladie. Cependant, au fur et à mesure que les traitements devenaient de plus en plus efficaces, ils devenaient également de plus en plus toxiques. Il était donc nécessaire de prendre en charge le patient de manière plus globale. Ce changement d'attitude a débuté dans les domaines de l'oncologie mais aussi grâce à l'émergence des soins palliatifs dont la préocupation première est l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leur famille, par la prévention et le soulagement de la souffrance liée à une maladie souvent incurable, ainsi que le traitement d'autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés.

I.1.2. **Les définitions**

I.1.2.1 **La définition de la qualité**

La qualité peut être définie par la « manière d'être, attribut propre de l'Etre et en particulier l'aspect sensible et non mesurable des choses » (25).

Similairement, François Brooks la définissait comme « manière d'être, aspect sensible et non mesurable des choses (une des catégories fondamentales de l'être)(26).

La qualité, c'est ce qui permet de caractériser une chose ou quelqu'un et s'oppose souvent à la quantité. Si l'on considére alors que la qualité ne se mesure pas, vouloir quantifier la qualité de vie est un exercice délicat, un défi car la qualité de vie, comme d'autres variables (état de santé, intelligence, aptitude, dépression, fatigue….), correspond plus à des traits latents et ne peut être mesurée directement.

I.1.2.2 **La définition de la santé**

En 1946, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissait dans sa constitution, la santé comme suit : « *Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity* ». « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et non pas seulement l'absence de maladie ou d'infirmité » (27).

En 1986, à Ottawa se tenait la première Conférence internationale pour la promotion de la santé. Une "Charte" a été adoptée le 21 novembre 1986 afin de contribuer à la réalisation de l'objectif de la Santé pour tous à l'horizon de l'an 2000. Une nouvelle approche plus globale est ainsi developpée : « La promotion de la santé a pour but de donner aux individus

BY-NC-ND

davantage de maîtrise de leur propre santé et davantage de moyens de l'améliorer. Pour parvenir à un état de complet bien-être physique, mental et social, l'individu, ou le groupe, doit pouvoir identifier et réaliser ses ambitions, satisfaire ses besoins et évoluer avec son milieu ou s'y adapter ». La santé est donc perçue comme une ressource de la vie quotidienne et non comme le but de la vie ; c'est un concept positif mettant l'accent sur les ressources sociales et personnelles ainsi que sur les capacités physiques. La promotion de la santé ne relève donc pas seulement du secteur de la santé : elle ne se borne pas à préconiser l'adoption de modes de vie qui favorisent la bonne santé ; son ambition est le bien-être complet de l'individu.

I.1.2.3 **La définition de la qualité de la vie**

En 1994, l'OMS complète ces concepts par la notion de qualité de la vie qu'il définit comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ».

Lors de la sixième conférence mondiale sur la promotion de la santé, l'Organisation Mondiale de la Santé et le ministère thaïlandais de la santé publique (co-organisateur) ont adopté le 11 août 2005 la Charte de Bangkok. La promotion de la santé doit être une action commune des gouvernements et des organisations internationales, en associant la société civile et le secteur privé. Elle nécessite une cohérence politique, des investissements et la formation de partenariats dans le cadre de quatre engagements fondamentaux :

- place centrale de la promotion de la santé dans le développement mondial
- responsabilité des gourvernements
- place centrale dans les actions communautaires et de la société
- intégration à la démarche des entreprises.

Le but est de permettre à chacun de maîtriser sa santé et ses déterminants. Développer les compétences personnelles, developper les actions nationales et locales ou mettre en place des politiques de prévention, sont autant d'outils possible (exemples : politique de lutte antitabac, promotion de l'exercice physique). Les programmes d'éducation thérapeutique répondent à ces engagements fondamentaux. La loi HPST de 2007 encourage la mise en place de ces programmes d'éducation thérapeutique dans le parcours de soins du patient,

BY-NC-ND

« participant ainsi à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique) et à l'amélioration de sa qualité de vie et à celle de ses proches » (28).

I.1.3. **Le concept de la qualité de vie, une notion complexe et multiple**

La notion de qualité de vie renvoie à des éléments multiples, hétérogènes, subjectifs et évoluant au cours du temps.

I.1.3.1 **Subjectivité**

Un état de santé parfait ne suffit pas à maximiser la qualité de vie. Certaines personnes dont le statut fonctionnel est très dégradé déclarent pourtant avoir une très bonne qualité de vie et inversement (29). La qualité de vie peut être souvent confondue avec le bonheur. Pour l'atteindre, il faut que chacun puisse déterminer quelle est selon lui, sa meilleure qualité de vie et trouver le chemin de son propre bonheur : « Le bonheur ne se trouve pas au sommet de la montagne, mais dans la façon de la gravir » (Confucius).

La preuve de sa subjectivité, comme le dit un lieu commun, c'est que le bonheur des uns ne fait pas le bonheur des autres (30).

I.1.3.2 **Multi-dimensionnalité**

Aristote a ainsi défini 3 types de comportements de quête du bonheur : ceux qui « placent le bonheur dans le plaisir », « celui qui a pour objet la vie politique active » ; « enfin celui qui a pour objet la contemplation ». Dans la comédie intitulée L'Eunuque, Térence affirme qu'il y a « autant d'hommes, autant d'avis ».

Au 17ème siècle, Jacques Bénigne Bossuet enseigne que le bien-être est un puzzle : « Le bonheur humain est composé de tant de pièces qu'il en manque toujours ».

Épictète, lui, assimile le bonheur à la liberté « Le bonheur ne consiste pas à acquérir ni à jouir, mais à ne rien désirer, car il consiste à être libre. ». Saint Augustin reprendra cette thèse au IVème siècle après JC en déclarant : « Le bonheur, c'est de continuer à désirer ce qu'on possède ».

D'autres thèses voient dans la quête du bonheur une philosophie de l'esprit. Socrate enseignait le « soin qu'il faut prendre de son âme » pour la rendre meilleure, car « l'homme, c'est son âme ». En effet, pour Socrate, le corps n'est rien sans l'âme. L'âme incarne la

BY-NC-ND

conscience, l'amour, l'entendement mais aussi le bonheur. Prendre soin de son âme, vivre en accord avec elle-même, c'est prendre soin de soi-même dans toute son essence, et conduit à être heureux. Juvénal, poète satirique latin de la fin du Ier siècle après JC est devenu célèbre pour ses formules lapidaires : « Mens sana in corpore sano » : « Un esprit sain dans un corps sain » (31).

I.1.3.3 **Dynamique**

La qualité de vie s'inscrit également dans la durée. Le principe même des soins palliatifs repose sur le postulat de Sénèque « Personne ne se soucie de bien vivre, mais de vivre longtemps, alors que tous peuvent se donner le bonheur de bien vivre, aucun de vivre longtemps ». La qualité de vie est fugace et toujours en mouvement. Dans la tradition bouddhiste, l'impermanence est une croyance de base : « Il n'existe rien de constant si ce n'est le changement » (Bouddha Ve siècle avant J.-C). Plus récemment, pour Ingrid Bergmann « Le bonheur, c'est d'avoir une bonne santé et une mauvaise mémoire ».

BY-NC-ND

I.1.3.4 **Les différentes dimensions**

Rappelons le, la qualité de vie est subjective, multidimensionnelle et dynamique. Elle se structure le plus souvent autour de quatre grandes dimensions, voire cinq, suivant les auteurs (29,32) :

- une dimension physique comprenant l'état physique, les capacités physiques, ou l'autonomie
- une dimension plus somatique prenant en compte des sensations désagréables, des douleurs, des symptômes, des conséquences de traumatisme ou de procédures thérapeutiques
- une dimension psychique relevant de l'état psychologique, l'anxiété, la dépression ou l'émotivité,
- une dimension relationnelle représentant le statut social, le rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel ou les relations sociales
- autres aspects : spiritualité, image de soi.

I.1.3.5 **Les outils de mesure**

Des instruments spécifiques d'évaluation sont utilisés pour évaluer la qualité de vie de certaines populations, selon le point de vue et le vécu de ces populations. Les données ainsi produites et éventuellement utilisées dans les décisions thérapeutiques constituent des jugements résumés de la qualité de la vie de ces populations. Par conséquent, la signification de ces données et le concept de qualité de vie sous-jacent présentent un enjeu éthique important.

Il existe 2 manières d'évaluer la qualité de vie : une manière directe et une indirecte.

- L'entretien psychologique (qualitatif) : évaluation globale (avec une composante thérapeutique) mais onéreuse, difficile à standardiser et à comparer surtout pour de grandes populations.
- Les outils psychométriques (quantitatif) sous forme d'échelles ou de questionnaires (auto ou hétéro-évaluation) : évaluation plus restrictive mais facile d'utilisation, standardisation possible, vision globale d'une population.

Il faut également distinguer les questionnaires génériques des questionnaires spécifiques d'une population ou d'une pathologie. Ces formulaires permettent soit de produire une cotation sous forme d'un score global appelé index (profil permettant d'avoir une vision globale) soit de donner une vision analytique de la qualité de vie c'est-à-dire pour chaque

BY-NC-ND

dimension par exemple physique, mentale, somatique ou environnementale (exemple : l'echelle d'évaluation de la qualité de vie SF-36 (33)).

Les questionnaires génériques peuvent être utilisés dans différentes populations et permettent de comparer la qualité de vie dans des pathologies différentes ou à celle d'une population saine.

Qu'ils soient génériques ou spécifiques, ces instruments doivent être validés, appropriés à la population étudiée, fiables, et faciles à utiliser.

Le tableau suivant cite à titre d'exemple différents types de questionnaires : des questionnaires génériques tel que Le Medical Outcome Study -36 items Shortform (SF-36), des questionnaires généraux spécifiques d'un type de patientèle tel le Quality of life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) spécifique à l'oncologie, des questionnaires spécifiques à une pathologie (tel le Retransqol spécifique à la transplantation rénale) et des questionnaires spécifiques d'un symptôme, tel que le Functionnal Assessment of Cancer Therapy – Anemia (FACT-An), qui a été développé spécifiquement pour les patients anémiés.

BY-NC-ND

Tableau 1 : [Questionnaire de qualité de vie]

Tableau 1	Générique(G) / spécifique(S)	Nombre de dimensions	Score global	Nombre d'items	Validé en francais
SIP (34,35)	G	12	Non	136	Oui
NHP (Nottingham Health Profile) (23)	G	6	Non	45	Oui
NHP –ISPN (36)	G	6	Non	38	Oui
SF-36 (33,37)	G	8+2	Non	36	Oui
SF-12 (38)	G	2	Non	12	Oui
SF-8 (38,38)	G	8+2	Non	8	Oui
WHOQOL (39)	G	6	Non	100	Oui
WHOQOL BREF (40,41)	G	4	Non	26	Oui
EQ5D (Ellis *et al*. 2005)	G	1	Oui	5	Oui
EORTC QLQ-C30 (42)	G (cancérologie)	15	Non	30	Oui
FLIC (43,44)	S (cancérologie)	5	Non	22	Oui
FACT G (45,46)	S (cancérologie)	4	Oui	27	Oui
HQLQ (47)	S (Hépatite)	14	Non	51	Non
Profil de santé de Duke (48)	G (soin palliatif pédiatrique)	10	Non	17	Oui
RETRANSQOL(49)	S (transplantation rénale)	5	Non	45	Oui

BY-NC-ND

I.1.4. **Pourquoi mesurer la qualité de vie ?**

I.1.4.1 **Point de vue médical**

En ce qui concerne la qualité de vie, le point de vue d'un professionnel de santé diffère souvent de celui du patient (50). Le centre d'intérêt du patient sera de ne plus avoir mal ou de symptômes désagréables alors que le clinicien vérifiera que le greffon ne présente pas de lésion de rejet ou que les constantes cliniques ou biologiques sont satisfaisantes. La surveillance clinique du clinicien s'inscrit dans le présent ou le futur pour prédire/prévenir le devenir du patient alors que la qualité de vie ressentie par le patient concerne le présent voire le passé proche. Les deux points de vue diffèrent également sur le plan temporel.

Les différentes composantes de la qualité de vie correspondent à des éléments objectifs et subjectifs, qui sont variables en terme d'importance ou d'intensité d'un sujet à l'autre et au cours du temps. Le plus souvent, seul le patient lui-même peut évaluer sa qualité de vie contrairement au médecin ou au soignant. L'évolution de la qualité de vie au cours du temps sera un des critères de jugement de la réussite de la prise en charge du patient.

Ainsi, les cliniciens prennent de plus en plus en compte la qualité de vie de leur patient comme tout autre résultat clinique ou biologique traduisant l'efficacité de l'intervention médicale. Cette prise de conscience permet d'améliorer la communication entre le médecin et le patient (51). Ensemble ils peuvent analyser l'impact des traitements sur la qualité de vie et le bien-être des patients.

I.1.4.2 **Point de vue sociétal : aide à la décision**

Il devient de plus en plus nécessaire de justifier le choix des différentes prises en charge des patients sur le plan des résultats (efficacité, utilité) mais aussi en matière de coût. Les analyses médico-économiques permettent de répondre à cette problématique et sont une aide à la décision, en considérant les conséquences des prises en charge, notamment les coûts générés mais également les coûts évités (moins d'événements indésirables, moins d'hospitalisations…). Une des méthodes d'évaluation économique de référence est l'analyse coût-utilité. La qualité de vie liée à la santé est alors identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées. Dans certaines pathologies, l'analyse du ressenti des patients permet une meilleure discrimination entre les différentes stratégies thérapeutiques qu'une étude basée sur le suivi physiologique ou biologique. En effet, les deux méthodes privilégiées par la HAS sont l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité (52).

BY-NC-ND

Les études coût-efficacité permettent d'étudier les coûts en lien avec les conséquences d'une intervention médicale où les coûts sont exprimés en unités monétaires et les conséquences sont en unités non monétaires (nombre de vies sauvées, nombre d'années de vie sauvées, nombre de cas de maladies évitées, fréquence ou durée réduite de la maladie, paramètres cliniques).

Dans le cas des analyses coût-utilité, ce sont les conséquences d'une action ou d'un programme sur la qualité de la vie qui seront reliées à leurs coûts plutôt que leurs efficacités.

Les effets sont exprimés en années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie.

Des évaluations répétées de la qualité de vie permettent de quantifier l'impact de la maladie et du traitement sur la vie des patients et d'identifier des axes d'amélioration.

Les analyses de référence comme méthodes d'évaluation sont l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité. Selon la nature des conséquences attendues des actions médicales étudiées, une des 2 méthodes suivantes sera à privilégier :

- l'analyse coût-utilité sera la référence si la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie ajustée sur la qualité. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité qui utilise la durée de vie sans pondération comme critère de résultat.
- si la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie.

Dans son guide méthodologique pour l'évaluation économique, la HAS rappelle que, lorsque la qualité de la vie liée à la santé a été identifiée comme une conséquence importante des interventions à l'étude, l'analyse de référence est de type coût-utilité (ACU). La HAS recommande le choix de la durée de vie pondérée par des scores de préférence comme critère de résultat principal, lequel est mesuré en QALYs (quality adjusted life years).

Un QALY est une unité de mesure de la durée de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé.

BY-NC-ND

I.1.4.3 **Point de vue individuel**

Il ne faut cependant pas multiplier à l'excès les évaluations de la qualité de vie au risque de porter atteinte à son importance. Malgré tout, l'évaluation de la qualité de vie permet au patient de se questionner sur sa maladie et sur sa prise en charge et pourra renforcer le dialogue avec le personnel médical. Cet outil peut également permettre la détection de patients en souffrance physique ou psychologique et occasionner une prise en charge adaptée.

Est-ce un élément d'information comme les autres données cliniques ou biologiques? Non. C'est :

- un concept large et multidimensionnel
- une vision objective et subjective de la vie et du vécu intérieur du sujet

BY-NC-ND

I.2. **L'adhésion**

La transplantation rénale peut être considérée comme une maladie chronique du fait de la nécessité pour le patient de prendre des traitements médicamenteux contraignants à vie. Comme dans toute maladie chronique, l'adhésion du patient à son traitement est primordiale pour le succès de la greffe. Mais il ne suffit pas que le patient prenne son traitement tous les jours si les horaires de prise ne sont pas appropriés. Il faut donc qu'il le comprenne et sache agir de la meilleure façon dans diverses situations.

« Adhésion » ne doit pas être confondue avec « compliance » ou « observance » qui relève davantage d'une attitude passive. En effet, l'observance se définit comme l'action d'obéir à une habitude, de se conformer à un modèle, à une coutume (53). Dans notre cas, ce serait la capacité à prendre correctement son traitement comme il a été prescrit par le médecin.

L'OMS définissait l'observance en 2001 lors du WHO Adherence meeting comme « the extent to which the patient follows medical instructions » (54). L'observance traduit une obéissance passive : cela suppose que le malade suive l'ordonnance du médecin sans avoir à donner son acceptation ou son avis. C'est une relation de subordination ou de soumission du patient envers la communauté médicale. *A contrario*, l'adhésion est une attitude active du patient, qui donne son approbation et consent à suivre les instructions médicales. Il s'approprie de manière réfléchie la prise en charge de sa maladie et ses traitements.

I.2.1. **Définition**

En 2003, l'OMS définissait l'adhésion aux thérapies de longue durée comme « the extent to which a person's behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider »(55).

Le concept d'adhésion ne se limite pas aux médicaments mais traduit une attitude globale du patient au regard de sa maladie : alimentation, activités physiques, travail…

« L'observance, terme français équivalent de compliance en langue anglaise, se définit comme la concordance entre le comportement d'un patient et les prescriptions en matière d'hygiène de vie, de diététique et de traitements médicamenteux qui lui ont été faites ». (56,57).

BY-NC-ND

La Circulaire DGS/SQ2/DH n° 99-264 du 4 mai 1999 la considère comme la « concordance qui existe entre les recommandations des soignants et les comportements des soignés. » (58)

L'observance ou obéissance passive correspond à une variable objective, évaluable contrairement à l'adhésion qui, elle, serait une composante de la prise de traitement plus globale, subjective et difficile à estimer. Elle nécessite de la part du patient une appropriation réfléchie de sa prise en charge. Le patient est un partenaire actif et son adhésion aux recommandations est comprise et acceptée. L'adhésion peut être influencée de manière positive ou négative par des cofacteurs (cognitifs, émotionnels, sociaux, comportementaux). A l'origine, l'adhésion était associée aux médicaments mais sa définition a été élargie par l'OMS en 2001 : « Niveau auquel le comportement de quelqu'un - prise des médicaments, suivi d'un régime, et/ou application de changements dans le mode de vie - correspond à des recommandations acceptées faites par un personnel de santé » (54,55)

Le terme « adhésion » désigne donc une attitude et des comportements en lien avec un état de santé, qui vont au-delà des médicaments prescrits. L'observance n'est que la transcription observable de la prise de traitement car elle peut être mesurée et objectivée, contrairement à l'adhésion.

BY-NC-ND

Différentes formes de non-adhésion peuvent être décrites :

- erratique : oublis, modification du rythme de prise (mode de vie « très actif »)
- volonté du patient de bien faire mais difficulté d'intégrer le traitement dans la pratique habituelle
- inconsciente : défaut de compréhension
- intelligente : délibérée, décisionnelle, liée à une impression d'amélioration ou à un ressenti ou à une peur des effets indésirables des traitements
- désavantages (mauvais goût, contraintes…) perçus comme supérieurs aux avantages

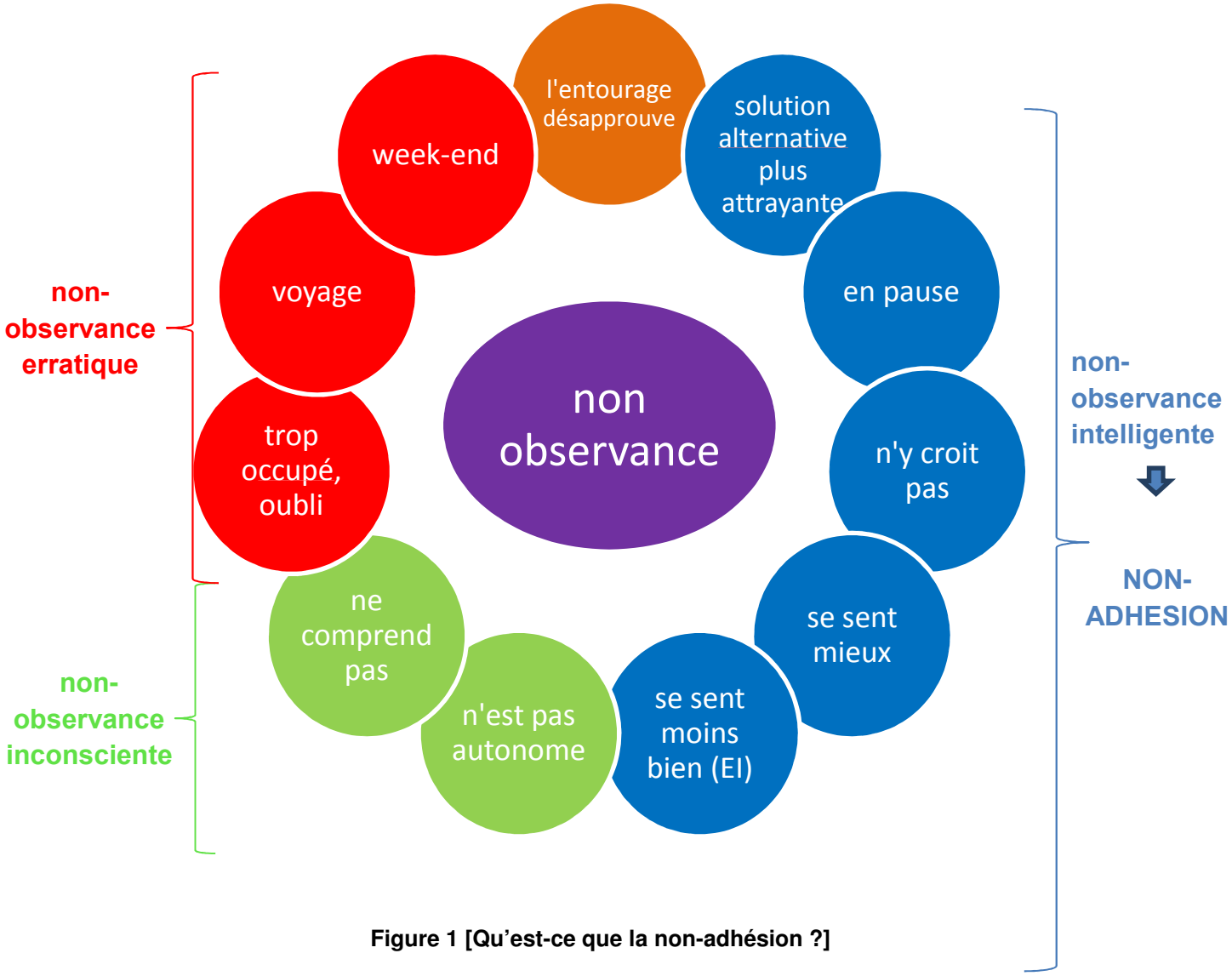


Figure 1 [Qu'est-ce que la non-adhésion ?]

BY-NC-ND

I.2.2. **Les outils d'évaluation de l'adhésion**

De même que pour la qualité de vie, il existe 2 manières d'évaluer l'adhésion : objective ou subjective.

1. Les méthodes objectives
   - Directes
     - Observation directe (prise du médicament *per os* devant l'infirmière ou par voie intraveineuse par exemple)
   - Indirectes
     - Prise de sang (dosage, marqueurs biologiques)
     - Monitoring électronique (pilulier électronique)
     - Décompte des comprimés
     - Historique des renouvellements
2. Les méthodes subjectives
   - Auto-évaluation
   - Questionnaires
   - Entrevues avec le patient

Ci-dessous est présentée une synthèse non exhaustive des différents questionnaires d'évaluation de l'adhésion/observance. Par ailleurs, Dobbels *et al*. proposent une revue de la littérature sur les différents outils de mesure de l'adhésion (59) ainsi que sur les guides cliniques pratiques d'amélioration de l'adhésion (60).

Questionnaires généralistes :

- Morisky (61,62) (annexe 3):
  - 8-items Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) – (FR)
  - 4-items Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4 ou SMAQ) – (FR)
- Morisky-Girerd – (FR) (63) (annexe 3)
- Auto-questionnaire AACTG, développé pour l'évaluation de l'adhésion chez les patients atteints du VIH (FR)

Les questionnaires de Morisky *et al*. et celui de Girerd *et al.* permettent une évaluation rapide de l'observance car ils sont composés de peu d'items (4 ou 8 pour celui de Morisky ; 6 pour celui de Girerd). Ils évaluent plus le comportement d'observance ou de non observance alors que l'auto-questionnaire AACTG, adapté et traduit par Tourette-Turgis & Rebillon, se centre davantage sur les causes de la non-adhésion.

BY-NC-ND

Le questionnaire de Morisky 8 items a été complété par rapport au questionnaire 4 items avec des éléments supplémentaires portant sur les circonstances entourant le comportement de non-adhésion. Certains items se focalisent sur les barrières à l'adhésion et fournissent des informations sur les comportements qui peuvent être involontaires comme les oublis isolés ou intentionnels comme l'arrêt de prise des médicaments en raison d'effets secondaires. De plus le questionnaire 8 items présente une meilleure fiabilité que le 4 items (0,83 vs 0,61).

Le questionnaire de Morisky-Girerd comporte 2 questions de plus que le Morisky 4 items afin de mieux cerner les causes de non-adhésion :

- « Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? »
- « Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? »

En transplantation : une vingtaine d'échelles spécifiques ont été développées mais aucune n'a été validée en langue française :

- ITAS (Immunosuppressant Therapy Adherence Scale) (64)
- BAASIS (Basel Assessment of Adherence Scale Immunosuppression Scale) (65)
- MARS (Medication Adherence Rating Scale) (66)
- MASRI (Medication Adherence Self-Report Inventory) (67)
- 7-items MESI (Medication Experience Scale in Immunosupressants) (68) (annexe 3)

"Can you recommend a wine that goes well with red meat, Zanex, and Lipitor?"

BY-NC-ND

I.2.3. **Les facteurs influençant l'adhésion**

2 types de facteurs ayant un impact sur l'adhésion/observance doivent être distingués : les facteurs modifiables et ceux non-modifiables (perspective psychosocio-pédagogique) (69)

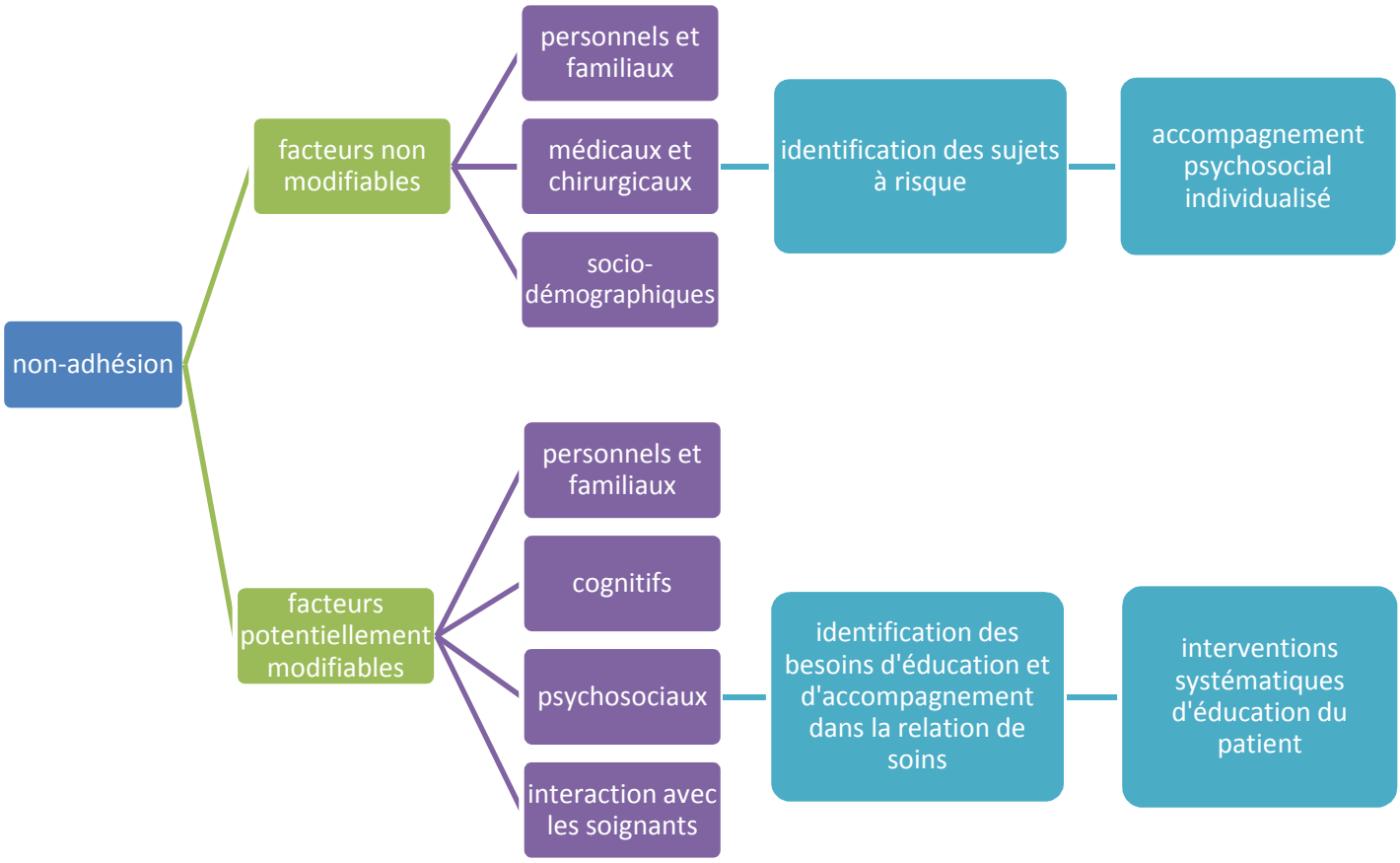


Figure 2 [Facteurs avant la greffe]

"The problem is that you're overmedicated. Luckily there are drugs that can help with that."

BY-NC-ND

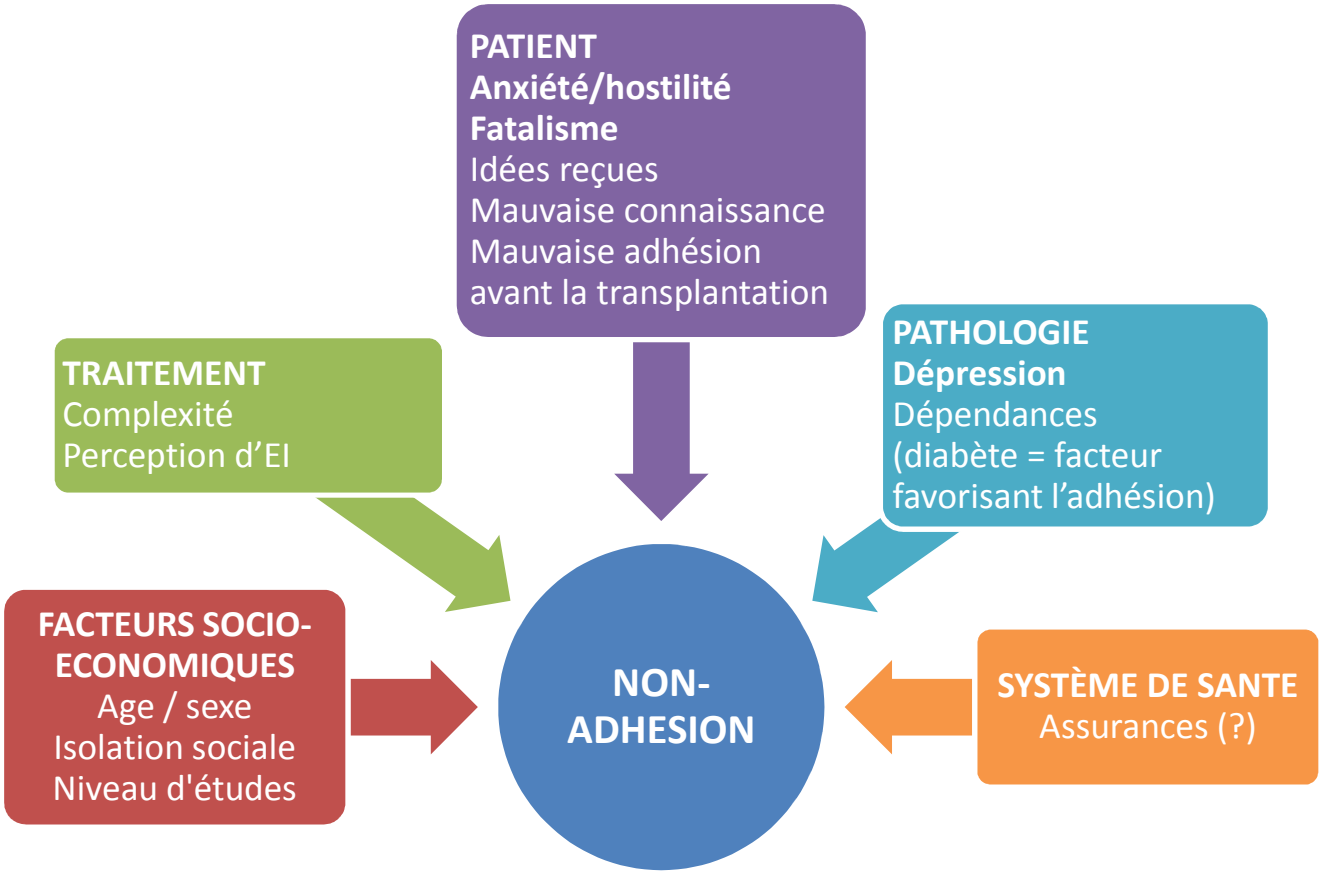


Figure 3 [Facteurs après la greffe]

I.2.4. **L'adhésion, un outil médical**

De nombreuses études ont montré que des facteurs comportementaux et psychosociaux pouvaient influencer la réussite du traitement d'une maladie notamment chronique.

L'évaluation de l'adhésion du patient doit être intégrée à sa prise en charge. La loi « Hôpital, patients, santé et territoires » stipule que l'éducation thérapeutique (ETP) fait partie intégrante de la prise en charge du patient. Des programmes d'ETP doivent être mis en place et sont évalués par la HAS (70).

« Art.L. 1161-1.- L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie… »

Pour faciliter la mise en route de ces ETP, la HAS a développé plusieurs dispositifs dont la mesure de l'adhésion aux traitements.

BY-NC-ND

Chapitre II. Méthodes

II.1. **Méthode de validation d'un questionnaire**

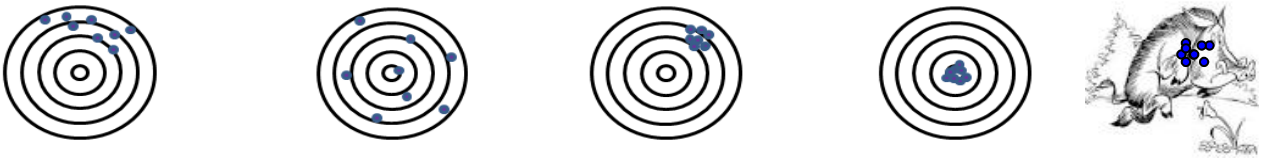
Comme il a été décrit dans les chapitres précédents, de nombreuses grandeurs en santé ne sont pas mesurables (déclin cognitif, qualité de vie, adhésion, douleur) comme peut l'être un marqueur biologique. Pour pouvoir différencier les individus et leur évolution dans le temps, il est nécessaire d'avoir recours à des instruments psychométriques tels que les auto-questionnaires.

Mais, pour évaluer correctement ces variables, il faut disposer d'un outil pertinent, c'est-à-dire valide, fiable et sensible :

- la validité est vérifiée si l'évaluation reflète le concept qu'elle représente
- la fiabilité est vérifiée si des mesures répétées donnent des résultats cohérents et équivalents en fonction du temps et de diverses situations
- la sensibilité est vérifiée si la mesure permet de discriminer, de détecter les variations entre des états différents.

Ce sont ses propriétés psychometriques.

LAVEAULT et GRÉGOIRE ont proposé le modèle du tir à l'arc pour expliciter ces propriétés en évaluant la compétence d'un chasseur. Il doit pour ce faire être capable de réaliser un tir groupé sur une cible mouvante =>situation 5 = sanglier (la cible pourra dans notre étude représenter l'adhésion d'un patient au cours du temps) (71).



1	2	3	4	5
Non pertinent	Non pertinent	Non pertinent	Non Pertinent	Pertinent
Non valide	Valide	Non valide	Valide	Valide
Non fiable	Non fiable	Fiable	Fiable	Fiable

Figure 4 [Propriétés psychométriques d'un outil]

– Dans la situation 1, le tir est non fiable parce que dispersé sur toute la surface de la cible et manque de précision car il n'atteint pas son objectif : il est donc non valide, Il

BY-NC-ND

est enfin non pertinent puisqu'il ne correspond pas à l'objectif recherché c'est-à-dire la situation n°5 (il ne mesure pas ce qu'il déclare vouloir mesurer)

- Dans la situation 2, la mesure est valide car le centre de la cible (= l'objectif), est atteint, mais ce n'est pas toujours le cas donc elle n'est pas fiable. De plus, il est non pertinent comme dans la situation 1.
- Dans la situation 3 le tir est fiable puisque groupé mais non valide puisque le tir est systématiquement à côté du centre de la cible (cible non atteinte). Il est non pertinent comme dans les situations 1 et 2.
- Dans la situation 4, le tir est groupé et touche le mille, mais la cible n'est pas la bonne (par rapport à la compétence visée). La mesure est donc fiable et valide, mais toujours non pertinente
- Seule la situation 5 détermine une mesure à la fois fiable, valide et pertinente. Elle permet de certifier que le chasseur est compétent : c'est la bonne cible, le tir est groupé et touche le mille à chaque évaluation.

Pour pouvoir décrire les propriétés psychométriques (validité et fiabilité) de ces échelles d'évaluation, des tests statistiques, (test-retest, consistance interne,…) ont été développés (72–74).

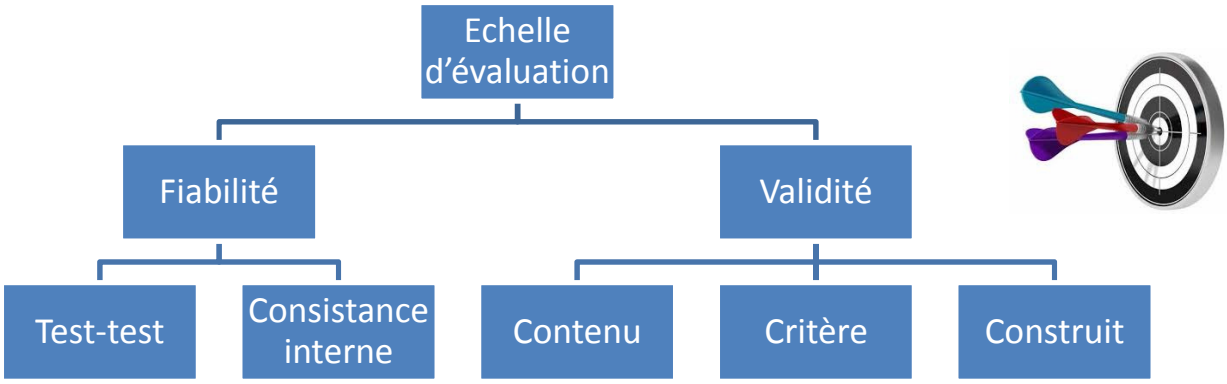


Figure 5 [Test d'évaluation des propriétés psychométriques d'un outil]

BY-NC-ND

II.1.1. **Fiabilité**

La fiabilité d'un outil de mesure ou d'évaluation peut être évaluée à l'aide de 2 tests : le test-retest et la cohérence ou consistance interne.

II.1.1.1 **Le test-retest**

Le test-retest évalue par le coefficient alpha de Cronbach la constance des résultats dans le temps à partir de mesures répétées chez les mêmes patients sur une période donnée (74). Plus les résultats sont constants dans le temps, plus la corrélation entre 2 mesures est élevée, plus le test est fidèle. Cependant, cette analyse n'est pas appropriée pour des grandeurs qui ont une importante variabilité dans le temps. Le coefficient alpha de Cronbach peut varier de 0 à 1. Plus le nombre d'items est élevé, plus le coefficient doit être élevé pour que le test soit valide. Pour un outil de plus de 5 items, un coefficient alpha de Cronbach supérieur à 0,70 est habituellement acceptable. Un alpha trop élevé (0,90) peut révéler une redondance de certains items.

II.1.1.2 **La consistance interne**

Les instruments psychométriques sont composés d'items explorant plusieurs composantes ou facettes d'une même grandeur à évaluer, regroupés par dimensions. Par exemple, le questionnaire de qualité de vie SF36 explore 8 dimensions différentes qui sont la santé perçue (general health : GH), la vitalité (vitality : VT), l'activité physique (physical function : PF), les limitations dues à l'état physique (role physical : RP), les douleurs physiques (bodily pain : BP), la vie et relation avec les autres (social function : SF), la santé psychique (mental health : MH) et les limitations dues à l'état psychique (role emotional : RE). Les questionnaires d'évaluation de l'adhésion peuvent quant à eux intégrer des dimensions sur le comportement intentionnel ou involontaire de non-adhésion ou sur les barrières à l'adhésion.

La cohérence ou consistance interne est plus appropriée pour évaluer l'homogénéité entre les différentes dimensions (ou composantes de la grandeur à mesurer) de l'outil. La cohérence intra-items est estimée dimension par dimension à l'aide du coefficient de corrélation intra-classe (ICC). La consistance interne est considérée comme satisfaisante pour les valeurs supérieures à 70% (75).

BY-NC-ND

II.1.2. **Validité**

« La validité renvoie à la pertinence et à la possibilité de justifier les affirmations que l'on peut faire à partir des scores à un test, elle concerne également les éléments dont on dispose pour justifier les inférences que l'on peut faire à partir des scores à un test » (76,77). On peut segmenter cette validité en 3 composantes (76,78,79) : la validité apparente, la validité de contenu et la validité de construit.

II.1.2.1 **La validité apparente**

C'est une estimation subjective de la validité d'un test par un comité d'experts de la grandeur à mesurer et à travers son acceptation par les personnes questionnées. La validité apparente est considérée comme correcte si son contenu semble mesurer ce qu'il affirme mesurer (80).

II.1.2.2 **La validité de contenu**

Les différentes composantes ou dimensions contenues dans l'outil doivent être pertinentes par rapport à la grandeur à mesurer et toutes les facettes de la grandeur doivent être représentées par plusieurs items contenus dans l'outil. Dans la plupart des cas, la validation de contenu s'appuie sur un consensus d'experts de la grandeur à mesurer.

II.1.2.3 **La validité de construit**

Elle permet de comparer entre eux les outils mesurant la même grandeur et de déterminer leurs degrés de corrélation. Elle repose sur la validité de convergence (faisant l'hypothèse que différentes mesures du même construit donnent des résultats similaires) et la validité de différenciation (le test destiné à mesurer un construit est capable de le distinguer d'autres construits). Les analyses factorielles permettent de vérifier la structure du construit de l'outil. Pour un instrument mesurant 4 dimensions différentes, l'analyse factorielle doit faire ressortir 4 facteurs différenciés c'est-à-dire apporter la preuve que chaque dimension est indépendante des trois autres.

BY-NC-ND

II.1.3. **Sensibilité et acceptabilité**

II.1.3.1 **Effets plancher et plafond**

Ces propriétés sont définies par une proportion importante de sujets qui présentent la valeur la plus basse possible (effet plancher) ou la plus haute (effet plafond).

Un test qui présenterait un effet plancher et/ou plafond trop important perdrait son pouvoir de discrimination entre les sujets et donc diminuerait sa sensibilité.

II.1.3.2 **Acceptabilité**

Pour évaluer l'acceptabilité globale du questionnaire, le pourcentage de données manquantes est recueilli. Un taux de données manquantes inférieur à 20% sur la totalité des données et pour chaque item est considéré comme satisfaisant.

BY-NC-ND

II.1.4. **La validation transculturelle d'un instrument d'évaluation**

Il existe de nombreux tests psychométriques souvent développés en langue anglaise. Pour que ces outils soient utilisables en France, il faut les adapter et les valider transculturellement selon un protocole défini. L'objectif premier de l'adaptation transculturelle est de s'assurer que la nouvelle version conserve tous les concepts inclus dans la première.

3 étapes sont nécessaires pour la validation transculturelle d'un outil :

- la traduction et la vérification de la conformité à l'original
- la vérification de ses propriétés psychométriques
- l'adaptation des scores au contexte culturel et le développement de normes.

II.1.4.1 **Traduction et vérification de son équivalence**

Lors du processus de traduction, l'outil psychométrique doit conserver une équivalence inférentielle (81), c'est-à-dire déduire, dans les même conditions, les même conclusions. La traduction doit tenir compte de la spécificité de chaque langue et de chaque pays. Il faudra donc s'assurer de son équivalence (82–85) :

- culturelle
- linguistique
- sémantique
- idiomatique, c'est-à-dire des expressions ayant un sens seulement dans une langue
- expérientielle, c'est à dire appropriée à la culture et au pays
- conceptuelle.

Une première version préliminaire est élaborée par un comité d'experts en synthétisant la traduction faite par plusieurs personnes bilingues de langue française qui connaissent le domaine auquel l'instrument est destiné. Cette première version est ensuite rétro-traduite («back-translation ») dans la langue de l'outil original par d'autres personnes bilingues de la langue originale. Les deux versions (l'originale et la «back-translation ») sont comparées. Les incohérences et les items qui peuvent poser problème sont identifiés et corrigés par le comité d'experts permettant d'obtenir une nouvelle version à valider. Cette version est évaluée auprès d'une population cible (N>15) lors d'un pré-test. L'acceptabilité, la compréhension, la facilité d'utilisation, la clarté des items et leur énoncé dans un langage

BY-NC-ND

accessible à la population visée sont vérifiés. Sur la base des réponses obtenues, la nouvelle et dernière version de l'outil peut être produite, si besoin, et validée par le comité d'experts.

II.1.4.2 **Vérification de ses propriétés psychométriques**

Pour qu'un outil psychométrique soit valide, il doit être fiable et répondre à des critères de validité de contenu et de validité de construit. Le comité d'experts lors des différentes étapes de traduction a vérifié que le contenu de chaque item de l'instrument soit valide c'est-à-dire que chaque dimension mesure bien les aspects qu'elle prétende mesurer. La validité de contenu est estimée par un jugement subjectif des experts. Les relations ou corrélations qui existent entre les facteurs sont également analysées et comparées à celles obtenues avec la version d'origine.

BY-NC-ND

II.2. Méthodes statistiques pour données longitudinales

« Une seule chose est constante, permanente, c'est le changement » (Héraclite).

Les études longitudinales suscitent de plus en plus d'intérêt dans des domaines très variés. Elles permettent d'étudier les changements de variables d'intérêt au cours du temps. Parallèlement, l'influence de co-facteurs sur la variable à expliquer peut être évaluée. Il est donc nécessaire d'utiliser des méthodes statistiques spécifiques pour analyser ces données qui puissent prendre en compte les variations au cours du temps comme les modèles hiérarchiques, les modèles à effets aléatoires, les modèles de mélange ou les modélisations en équation structurale. Ces analyses ont toutes en commun la possibilité de modéliser ces changements au cours du temps du point de vue populationnel et individuel, en utilisant les effets aléatoires et les variables latentes.

On parle en effet de variables latentes et de processus latent car la variable d'intérêt ne peut pas être mesurée directement et en continu de manière spécifique pour chaque individu. Ceci est encore plus vrai quand il s'agit de concepts comme le déclin cognitif ou la qualité de vie.

II.2.1. **Modélisation d'une variable au cours du temps**

La modélisation est la mise en équation qui décrit la relation causale entre une variable dépendante Y correspondant à la variable à expliquer et des variables X_n qui ont une influence sur Y.

II.2.1.1 **Définitions**

La variable mesurée correspond à la mesure expérimentale. Dans notre cas, ce sera le score composite mental ou physique de qualité de vie (SF36) ou le score d'adhésion de Morisky.

Un modèle est un ensemble de relations hypothétiques entre la variable mesurée et les variables à expliquer ou à prédire. Dans notre cas, l'objectif est d'étudier le ou les profils d'évolution au cours du temps (ou trajectoires) d'un marqueur longitudinal en fonction de différentes co-variables.

BY-NC-ND

II.2.1.2 **Modèle de régression linéaire simple**

Le modèle de régression linéaire simple correspond au cas idéal où la relation entre Y et X est décrite sans ambiguïté, par une équation du type (86) :

$$Y = \beta + \alpha X + \varepsilon$$

X étant la variable explicative, Y la variable expliquée, β et α les paramètres du modèle. L'équation $Y = \beta + \alpha X$ n'est généralement pas adaptée à la description de la relation de Y=f(X) et le modèle inclut une (ou des) variable(s) aléatoire(s) appelée(s) erreur aléatoire ou erreur résiduelle. Cette variabilité est non expliquée par le modèle et généralement notée ε et décrite selon une distribution normale.

Le modèle de régression linéaire multiple constitue la généralisation de la régression linéaire simple. Dans ce cas, plusieurs variables explicatives X1, X2, …, Xi permettent de décrire l'évolution de la variable expliquée Y (87) :

$$Y = \beta_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \ldots + \alpha_p X_i + \varepsilon$$

Où β_0 est un coefficient constant, α_1, α_2, …, α_i sont les coefficients de régression, et ε est l'erreur aléatoire distribuée selon une loi normale d'espérance nulle.

Le modèle de régression linéaire, simple ou multiple, permet de décrire l'évolution moyenne de la variable d'intérêt en fonction de variable(s) explicative(s) et d'estimer les paramètres moyens qui caractérisent la population étudiée.

Ce modèle permet de décrire les effets fixes ou moyens dans la population ; il ne prend pas en compte de variabilité inter-individuelle.

II.2.2. **Modèles longitudinaux paramétriques : modèles à effets mixtes**

Les modèles à effets mixtes permettent d'expliquer la variabilité d'une série d'observations par deux types d'effets : les effets fixes (ou moyens) de population, et les effets individuels, considérés comme aléatoires puisqu'ils varient d'un individu à l'autre. Ainsi, chez chaque individu, l'évolution de la variable est décrite par la même équation (par exemple une équation de droite pour un modèle linéaire) mais les coefficients (dans l'exemple la pente α_{it} et l'ordonnée à l'origine β_0) sont propres à chaque sujet i (Figure 6). Les modèles à effets mixtes sont notamment utilisés pour l'analyse de données longitudinales (88). Ces modèles permettent de déterminer les paramètres moyens dans la population, d'étudier la variabilité inter et intra-patient et la variabilité résiduelle. Il est notamment possible d'étudier les sources de la variabilité inter-patient en incluant des co-variables dans le modèle et de quantifier l'effet de ces co-variables sur la variabilité inter- et intra-patient.

BY-NC-ND

En considérant N comme étant le nombre de sujet et n_i le nombre de mesures du ième sujet, Y_{ij} la jème mesure du sujet i et tij étant l'instant de la mesure du sujet i (i = 1, ….N et j = 1,….. . , n), le modèle linéaire mixte pourra s'écrire comme un modèle linéaire tel que :

$$Y_{ij} = f(X_{ij}, t_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$

s'écrit également

$$Y_i = X_i\,\beta + Z_i\,u_i + \varepsilon$$

où X est la matrice des variables explicatives associée au vecteur des coefficients de régression β (effets fixes). De manière analogue à analogue à X et β, Z est une sous-matrice de X associée aux effets aléatoires u. ε le vecteur des résidus aléatoires.

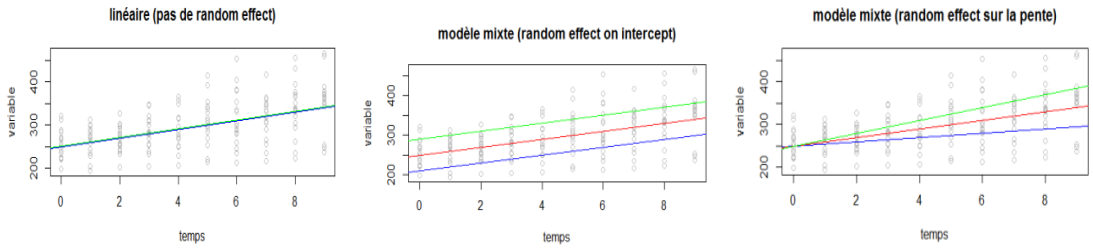


Figure 6 [Modèle linéaire mixte avec et sans effet aléatoire]

Un modèle à effets mixtes inclut des effets fixes qui définissent les paramètres moyens dans la population et des effets aléatoires qui rendent compte de la variabilité inter- et intra-individuelle et de la variabilité résiduelle.

Dans certains cas, il existe des sous-groupes de population homogènes qui peuvent avoir des paramètres moyens propres à chaque sous-groupe. Dans les modèles longitudinaux, chaque sous-groupe pourra être caractérisé par une trajectoire moyenne différente. Les modèles de mélange sont une des méthodes permettant de prendre en considération des sous-populations homogènes.

BY-NC-ND

II.2.3. **Modèles de mélange**

Un modèle de mélange fait l'hypothèse que les données proviennent de plusieurs sous-populations, la population totale étant un mélange de ces sous-populations. Chaque sous-population est caractérisée par une distribution de ses paramètres qui lui est propre et peut alors être modélisée de manière séparée (89).
Le premier modèle de mélange a été proposé par Pearson en 1894 mais l'algorithme EM (Expectation-Maximisation) proposé par Dempster et son équipe en 1978 a permis leur développement (90).
Les modèles de mélange permettent de structurer un jeu de données (variables aléatoires) en plusieurs sous-groupes appelés clusters ou classes selon les méthodes d'évaluation en s'appuyant sur une modélisation par un mélange de distributions. Ainsi les modèles de mélanges permettent de décrire la distribution des variables aléatoires en la considérant comme la somme de plusieurs distributions simples et d'estimer les paramètres de chaque sous-population (91–94).

Une loi de mélange est une loi de probabilité définie par une combinaison linéaire de plusieurs lois de probabilité p1, . . , pg, g étant le nombre de sous-groupes (classes).
La classification peut être supervisée 1°): le nombre de sous-groupes est connu à l'avance puisqu'il correspond à la variable à expliquer (méthode des k plus proches voisins kppv, arbre de décision, régression logistique, réseau de neurone..) 2°) ou non supervisée, le nombre de sous-groupes n'est pas connu à l'avance (K-mean) (95,96).
Les méthodes les plus utilisées sont les méthodes probabilistes qui permettent de classer les observations en calculant la probabilité d'appartenance à chacune des classes et affectant à chacune des observations sa classe la plus probable. Les méthodes probabilistes peuvent être paramétriques (exemple : modèle gaussien multivarié), semi-paramétriques (modèle logistique) ou non paramétriques (noyaux, K-means, segmentation du type arbre de décision).
Ces modèles sont très flexibles et permettent de modéliser un grand nombre de variables.
La performance de la classification peut être évaluée par calcul du taux d'erreur sur un échantillon (exemple : validation croisée) et / ou en utilisant des critères de vraisemblance pénalisés (bayesian information criterion (BIC)(97)) ou du critère d'information d'Akaike (en anglais Akaike information criterion ou AIC (98)).

BY-NC-ND

II.2.4. **Méthode non paramétrique K-means pour données longitudinales**

II.2.4.1 **Méthode non paramétrique K-means**

La méthode des k-means ou partitionnement est une méthode non paramétrique issue des modèles de mélange basée sur le découpage d'une population en sous-groupes homogènes (95,96,99). Deux individus d'un même groupe doivent être proches ou similaires.

La méthode des K-means repose sur le principe que la classification s'effectue sur la base du critère des plus proches voisins. Celui-ci signifie que chaque individu est affecté à une classe s'il est très proche du centre de gravité de la classe. Le nombre de classes doit être spécifié préalablement (95,96,100).

Dans la méthode des K-means, le choix des centres initiaux s'effectue sur la base d'un tirage aléatoire sans remise de k individus à partir de la population à classifier. La partition des classes est modifiée avec chaque affectation d'un individu i de k.

Pour chaque individu, la distance qui le sépare de tous les autres est calculée. Le nombre de clusters (sous-groupes) peut être préalablement déterminé. Les individus sont répartis aléatoirement dans l'un des clusters. Puis un tri est effectué : les individus les plus proches sont agrégés en k sous-groupes. Chaque individu peut changer de cluster suivant l'espérance (centre de gravité de chaque groupe) et la maximisation (affectation d'un individu au groupe dont il est le plus proche). Quand plus aucun individu ne change de sous-groupe (convergence vers un état stationnaire), le processus peut être arrêté.

II.2.4.2 **Cas particulier des données longitudinales**

Une méthode issue de la méthode des K-means a été adaptée aux données longitudinales. Elle permet une classification des profils d'évolution d'une variable d'intérêt au cours du temps (trajectoire) : c'est la méthode des K-means pour données longitudinales (101,102). Elle repose sur le même principe que la méthode des K-means. Cependant, la classification ne se fait pas sur le centre de gravité mais sur la trajectoire d'un marqueur longitudinal. Les individus dont les trajectoires sont similaires vont être regroupés en clusters pour définir des trajectoires types dont le comportement moyen dans le temps se ressemble. La forme de la trajectoire moyenne peut-être propre à chaque cluster.

Le critère de Calinski-Harabasz (CH) vise à pondérer la variance interclusters par le nombre de clusters (similarité avec le critère d'AIC) et est utilisé pour déterminer un nombre "optimal" de groupes en maximisant un indice basé sur le rapport entre la variance interclasse et la variance intraclasse, soit le quotient suivant (103) :

BY-NC-ND

$$CH(n,k) = \frac{B(k)/(k-1)}{W(k)/(k-1)}$$

En considérant, n le nombre d'individus, k le nombre de clusters, B(k) la somme des variances interclusters (entre le $k^{ème}$ cluster et les $(k-1)^{ème}$ cluster), et W(k) la somme des variances intracluster (101).

Les principales caractéristiques de la méthode non-paramétrique K-means pour données longitudinales sont que (101):

- les profils des trajectoires se ressemblent dans un même cluster
- la forme des trajectoires peut être différente d'un cluster à un autre
- il n'y a pas d'hypothèse sur la forme des profils
- ce type de classification est compatible avec des données manquantes sous réserve que l'absence d'une donnée soit indépendante de la variable expliquée.
- le nombre de clusters est déterminé en maximisant le critère de Calinsky-Harabasz.

La méthode des K-means pour données longitudinales présente également des limites :

- les mesures doivent être réalisées toutes au même temps pour tous les sujets.
- les corrélations entre des mesures répétées chez un même sujet ne peuvent pas être prises en compte puisque cette méthode repose sur la similarité des trajectoires des patients appartenant à un même cluster (calcul des distances Euclidienne ou de Manathan entre chaque individu à chaque temps + assimilation de chaque patient au cluster le plus proche),
- les co-variables ne peuvent pas être introduites dans la modélisation des trajectoires (cependant une extension de l'algorithme du k-means permettant d'introduire des covariables dans la modélisation des trajectoires a été proposé par l'équipe de Christophe Génolini (R kmlCov package)

Il existe également des méthodes alternatives pour étudier les trajectoires de marqueurs longitudinaux permettant d'identifier des sous-groupes de population ayant des trajectoires différentes et notamment le modèle linéaire mixte à classes latentes.

BY-NC-ND

II.2.5. **Modèle linéaire mixte à classes latentes**

II.2.5.1 **Définitions**

En général, la trajectoire d'une variable d'intérêt comme la qualité de vie, l'adhésion aux traitements ou la cognition n'est pas mesurable directement, c'est une variable latente. C'est un processus continu et spécifique de chaque individu. Afin de capter cette variable latente non accessible et non-observée, des mesures répétées à intervalle régulier sont réalisées (variable mesurée ou scores observés).

La variable latente concorde avec la variable non observée dont on suppose que les variables mesurées reflètent l'effet. Dans notre travail, les variables latentes seront utilisées pour étudier l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs.

Le modèle linéaire mixte à classes latentes fait l'hypothèse que la population est divisée en un nombre fini de classes latentes. La structure à classes latentes est une extension des modèles de mélange de Verbeke et Lesaffre aux données longitudinales pour étudier l'hétérogénéité des profils d'évolution d'une population (104,105). Chaque classe latente est caractérisée par une trajectoire spécifique modélisée par un modèle linéaire mixte spécifique à la classe. L'appartenance à la classe latente et la trajectoire peuvent être expliquées en fonction de co-variables.

Ils constituent une extension :

- des modèles à variables latentes (LCA) qui prennent déjà en compte l'hétérogénéité de structure des différents sous-groupes (106). Le postulat de ces modèles est l'existence de variables inobservables directement telles l'intelligence, l'engagement religieux, la douleur, etc. mais dont on peut mesurer ou observer les effets, comme la fréquentation des lieux de culte ou la réussite
- les modèles linéaires mixtes (LMM) qui prennent en compte la variabilité intra et inter individuelle.

BY-NC-ND

Si on considère une population de N sujets (de i = 1 à i = N), Y_{ij} les mesures répétées de la variable d'intérêt pour chaque sujet i à un temps j (j = 1 à n = i), t_{ij} le moment de la mesure du sujet i au temps j, (j = 1 à t = j) (en effet, le nombre et le moment de l'évaluation de la variable d'intérêt peuvent varier d'un sujet à l'autre), les modèles linéaires à classes latentes peuvent être définis par l'équation suivante :

$$Y_{ij \mid ci=g} = u_{0i} + u_{1i}t_{ij} + \epsilon_{ij} + \beta_1 X_i + \beta_2 X_i t_{ij}$$

où :

g est le nombre de classes latentes homogènes (g = 1 à G)

$u_i = u_{i \mid ci=g} = (u_{0ig}; u_{1ig}) \sim ((\mu_{0g}; \mu_{1g}), B_g)$, est l'effet aléatoire spécifique de la classe g.

B_g est la matrice de variance-covariance spécifique de la classe g (généralement $B_g = B$).

μ_{0g} et μ_{1g} est respectivement l'intercept moyen et la pente spécifique à la classe g

$\epsilon_{ij} \sim N(0; \sigma^2 2)$ est un terme correspondant à l'erreur résiduelle

et X_i est une variable dépendante du temps.

Ainsi, les modèles linéaires mixtes à classes latentes prennent en compte à la fois la variabilité individuelle et la structure de chaque classe latente.

Ils comprennent donc 2 sous-modèles : la probabilité d'appartenance à une classe latente et la trajectoire spécifique à la classe de la variable d'intérêt, les deux sous-modèles prenant en compte les co-variables.

L'analyse des données longitudinales à l'aide des modèles mixtes à classes latentes permet donc d'explorer les différentes trajectoires qui peuvent, selon les cas, être (107) :

- corrigées ou ajustées par l'intégration de co-variables dans le modèle linéaire mixte
- conditionnées par l'intégration des variables d'appartenance spécifiques d'une classe

BY-NC-ND

II.2.5.2 **Estimation des paramètres du modèle**

Les estimations des différents paramètres du modèle pour un nombre fixe de classes latentes sont obtenues par maximisation du logarithme de la vraisemblance à l'aide d'un algorithme itératif de Marquardt (104,108,109).

Afin d'obtenir un modèle le plus parcimonieux possible, la sélection du nombre optimal de classes latentes peut-être réalisée sur la base du critère d'information bayésien (bayesian information criterion ou BIC) ou du critère d'information d'Akaike (en anglais Akaike information criterion ou AIC).

II.2.5.3 **Prédictions**

Après avoir déterminé le nombre optimal de classes et estimé les paramètres du modèle, la probabilité d'appartenance à chaque classe pour chaque sujet peuvent être calculée *a posteriori*. La classification postérieure permet de définir la classe dans laquelle le sujet a la plus haute probabilité *a posteriori* d'être classé. Cette classification postérieure permet également d'évaluer la qualité de l'ajustement du modèle.

Pour évaluer les différences entre les trajectoires prédites et les trajectoires observées, pour chaque classe, chaque variable est représentée graphiquement avec sa trajectoire moyenne prédite et observée.

Ces modèles sont implémentés dans divers logiciels dont R. Le package lcmm implémenté dans R permet en outre d'utiliser différents types de modèle selon le type de variable dépendante (110):

- variable continue : régression linéaire (avec résidus distribués normalement)
- variable nominale avec plus de deux modalités : régression logistique multinomiale
- variable ordinale avec plus de deux niveaux ordonnés : régression logistique ordinale basée sur des catégories adjacentes
- variable type comptages : régression log-linéaire de Poisson
- variable binomiale : régression logistique binomiale.

BY-NC-ND

II.2.6. **Modèle mixte à processus latent pour données curvilinéaires**

Le modèle linéaire mixte est une méthode largement utilisée pour décrire l'évolution d'une variable au cours du temps associée ou pas à des co-variables. Cependant, cette méthode se base sur l'hypothèse que 1°) la variable d'intérêt est une variable continue, 2°) les effets aléatoires et les erreurs du modèle sont normaux (gaussiens), 3°) la relation entre variable d'intérêt et variables explicatives est linéaire, 4°) les données manquantes sont complètement aléatoires. Ces hypothèses ne sont pas toujours vérifiées pour par exemple des données d'évaluation du déclin cognitif, de la qualité de vie ou de l'adhésion aux traitements. Généralement ce type de données présente une distribution asymétrique. L'adhésion, la qualité de vie comme le déclin cognitif sont quantifiés par des scores qui résultent de la somme des évaluations de chaque dimension de la variable à évaluer.

La difficulté de modélisation des variables comme l'adhésion est liée à l'existence d'effets plancher ou plafond (c'est-à-dire que beaucoup de sujets présentent le score le plus bas possible ou le plus haut) ou/et à une curvilinéarité qui signifie que l'augmentation d'un point du score n'aura pas le même impact pour le patient si le score de son évaluation précédente était parmi les valeurs les plus basses ou les plus hautes (comme cela peut être le cas par exemple, pour une échelle de qualité de vie dont les scores vont de 0 à 100). La diminution de la qualité de vie après un épisode d'effets secondaires aux traitements n'aura pas la même signification pour le patient si sa qualité de vie passe de 100 à 90 ou bien de 20 à 10. La description de ce type d'évolution par un modèle linéaire requiert donc une transformation des données, ce qui renvoie à la notion de processus latent.

Proust *et al.* ont proposé différentes fonctions pour décrire le lien entre la variable observée et son processus latent. Le modèle mixte à processus latent permet de « corriger » c'est-à-dire « transformer » les données curvilinéaires en reliant les observations faites au processus latent sous-jacent par une transformation (utilisation d'une fonction de lien). Cette transformation des observations peut permettre ensuite de décrire l'évolution au cours du temps du processus latent $\Lambda_i(t)$ par un modèle linéaire à effets mixtes :

$$\Lambda_i(t) = X_i(t)\beta + Zi(t)u_i$$

Les transformations (fonctions de lien) utilisées dans le package lcmm de R (110) pour décrire le lien entre la variable d'intérêt observée et son processus latent sont les fonctions Bêta centrées et réduites, I-splines ou à seuil.

BY-NC-ND

Pour lier les variables observées et le processus latent aux temps d'observations, on fait l'hypothèse qu'une transformation H des scores observés, non-linéaire, paramétrée, suivant une loi normale est égale au processus latent plus des erreurs de mesure (Figure 7):

$$H(Y_{ij}, \eta) = \Lambda_i(t_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$

$H(Y_{ij}; \eta)$ = linéaire, I-splines, Bêta, seuils,...

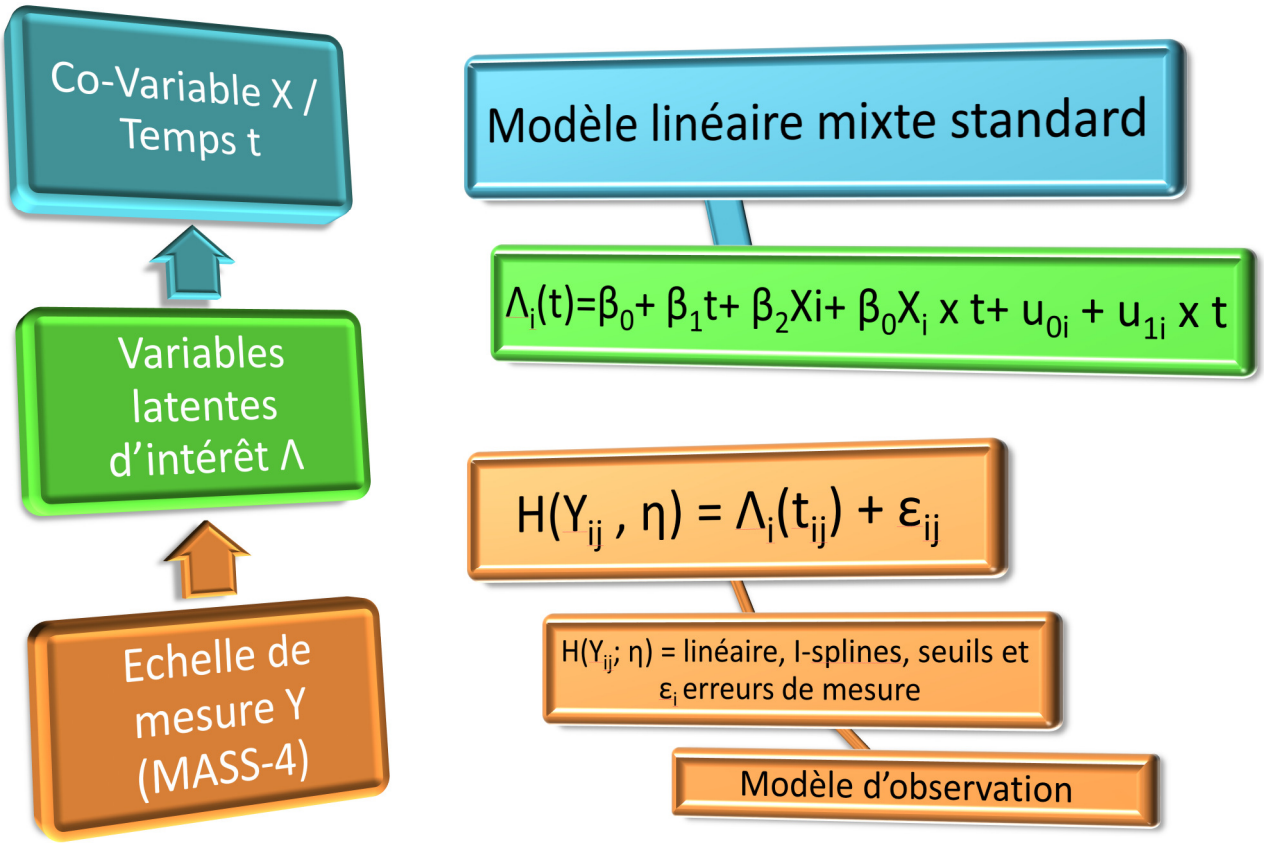


Figure 7 [Modèle mixte à processus latent : principe]

Le modèle linéaire à effets mixtes s'applique aux données transformées c'est-à-dire au processus latent. Pour cette raison, les paramètres de régression se lisent dans l'échelle du processus latent ce qui peut rendre difficile leur interprétation.

D'après les hypothèses du modèle, les données transformées H(yij, η) suivent une loi normale. On peut donc utiliser les estimations qui sont obtenues par maximisation de la log-vraisemblance comme pour les modèles linéaires à classe latente (algorithme itératif de Marquardt).

BY-NC-ND

Les estimations des différents paramètres du modèle et les probabilités d'appartenance à chaque classe sont estimées de la même manière que pour les modèles linéaires à classe latente.

BY-NC-ND

II.3. **Recherche de co-variables par data-mining**

Le terme de data-mining englobe toutes les techniques qui permettent l'exploration de grandes quantités de données, par des méthodes automatiques ou semi-automatiques (99,111,112). Le but étant d'extraire un maximum de connaissances sur ces données en utilisant un ensemble d'algorithmes issus de disciplines scientifiques diverses telles que les statistiques, l'intelligence artificielle ou l'informatique. Ce sont des modèles à la fois pour comprendre mais aussi pour prévoir. Parmi les techniques de data-mining, on trouve les arbres de décision et les forêts aléatoires qui ont été utilisés dans ce travail.

II.3.1. **Arbre décisionnel**

II.3.1.1 **Définition**

Les techniques statistiques paramétriques classiques ne sont pas toujours appropriées pour traiter les grandes quantités de données.

Breiman *et al.* ont développé en1984, une méthode permettant l'analyse de données par la construction d'arbres de décision. Dans de nombreux domaines dont celui de la santé, il est intéressant de classer les individus d'une population à partir de nombreuses co-variables corrélées ou pas. Les arbres de décision avec la méthode CART (Classification And Regression Trees) permettent de répartir une population d'individus en groupes homogènes selon un ensemble de variables discriminantes (âge, sexe, antécédents, catégorie socio-professionnelle, …) et en fonction d'un objectif fixé (aussi appelé « variable d'intérêt » ou « variable de sortie » (malade - non malade, patient adhérent - non adhérent) (113–115).

La méthode CART, appelée aussi technique d'apprentissage supervisée, permet la construction d'arbre de décision par régression ou par classification en partitionnant la population en sous-groupes. Si la variable à expliquer est quantitative, l'arbre de décision sera construit par régression : les variables permettant de répartir la population en sous-groupes seront celles qui minimisent la variance intra-groupe de la variable à expliquer. Si la variable à expliquer est qualitative, l'arbre de décision sera construit par classification : les variables choisies sont celles qui rendent les sous-groupes les plus différents possibles par rapport aux différentes modalités de la variable à expliquer.

BY-NC-ND

L'ensemble de la population est contenu dans la racine de l'arbre. Lors de la première étape, la racine est découpée « au mieux » en 2 nœuds fils. A l'étape suivante, les nœuds fils sont découpés « au mieux » en 2 nœuds fils chacun et ainsi de suite.
L'indice de Gini permet d'estimer la qualité du modèle. L'indice de Gini d'un noeud est défini par la proportion d'observations mal classées dans ce noeud. L'indice de Gini représente le pourcentage d'impuretés à chaque nœud soit la dispersion d'une distribution dans une population donnée.
En classification, l'indice de Gini le plus bas sera recherché, afin d'augmenter l'homogénéité des nœuds obtenus (un nœud sera parfaitement homogène s'il ne contient que des observations de la même classe).

II.3.1.2 **Croissance de l'arbre**

Chaque nœud de l'arbre décrit la distribution de la variable à prédire. Au démarrage de la construction de l'arbre, l'ensemble de la population est compris dans le nœud racine. A chaque nouveau nœud, toutes les variables explicatives sont testées et la variable qui sépare le mieux les données (la plus discriminante) est sélectionnée. Le processus de décision s'arrête aux feuilles de l'arbre. Dans l'arbre, on considère les feuilles comme homogènes, lorsque les variables prédictives utilisées permettent de prédire complètement la variable d'intérêt. Un arbre se lit de haut en bas.
On reproduit ce schéma jusqu'à ce que, dans l'idéal, les observations dans un nœud soient toutes « oui » ou toutes « non ». On dit alors que le nœud est homogène.

II.3.1.3 **Élagage de l'arbre**

Cependant, l'arbre de taille maximale permettant de prédire complètement la variable d'intérêt à partir des variables prédictives est dans la plupart des cas inutilisable en l'état car trop complexe et donc illisible. Chaque feuille ne représente que très peu d'individus ; la séparation de la population en sous-groupes homogènes perd de son intérêt de discrimination. Il convient donc d'élaguer cet arbre, c'est-à-dire de supprimer des branches afin de le simplifier, le rendre plus lisible sans perdre pour autant sa capacité prédictive. Les variables prédictives sont classées par ordre d'importance.

Les avantages de cette méthode sont :

- la possibilité d'analyser de nombreuses données de natures différentes
- une interprétation facile
- sa compatibilité avec des données manquantes
- de possibles extensions

BY-NC-ND

Un des inconvénients de cette méthode est l'instabilité et les biais générés par l'élagage même si des améliorations ont été proposées notamment pas Breiman. Pour pallier ce désagrément, l'utilisation des forêts aléatoires peut être une des solutions.

BY-NC-ND

II.3.2. **Forêts aléatoires**

La méthode des forêts aléatoires est une extension des arbres de décision. Le but n'étant plus de construire un arbre mais des forêts d'arbres sur des échantillons constitués aléatoirement dans la base de données par ré-échantillonnage (boostrap) puis de les agréger (aggregating). Introduite par Breiman en 1996, la méthode du bagging, contraction des mots bootstrap et « aggregating », a pour principe de tirer avec remise plusieurs sous-échantillons ré-échantillonnés par bootstrap et de construire sur chacun des arbres une décision sans élagage. Chaque arbre est donc construit à partir d'un sous-ensemble de la base de données, constitué aléatoirement. La partie des données non utilisée pour la construction de l'arbre (OOB *i.e.* out-of-bag), est réservée pour la validation interne du modèle et le calcul du taux d'erreur. La figure 8 illustre schématiquement la construction d'une forêt aléatoire. Pour chaque arbre construit, chaque variable a une probabilité d'être tirée au sort, rendant alors la construction de l'arbre aléatoire. Une fois tous les arbres aléatoires construits, l'ensemble des arbres « vote » en choisissant soit la moyenne des réponses (pour une variable continue), soit la réponse majoritaire (pour un choix discret). A la fin du processus, on obtient une forêt d'arbres de décision construite de manière aléatoire par bootstrap puisque chaque co-variable a une probabilité d'être tirée au sort pour chaque échantillon de bootstrap.

Le terme « forêt aléatoire » repose sur le fait que les variables prédictives sont des prédicteurs pour chaque arbre séparément et représente une variable aléatoire supplémentaire. Une forêt aléatoire est donc l'agrégation d'une collection d'arbres aléatoires.

Avantages (116,117) :

- chaque arbre a un biais très faible mais une grande variance
- les arbres ne sont pas corrélés entre eux
- les performances de classement sont importantes (118)

BY-NC-ND

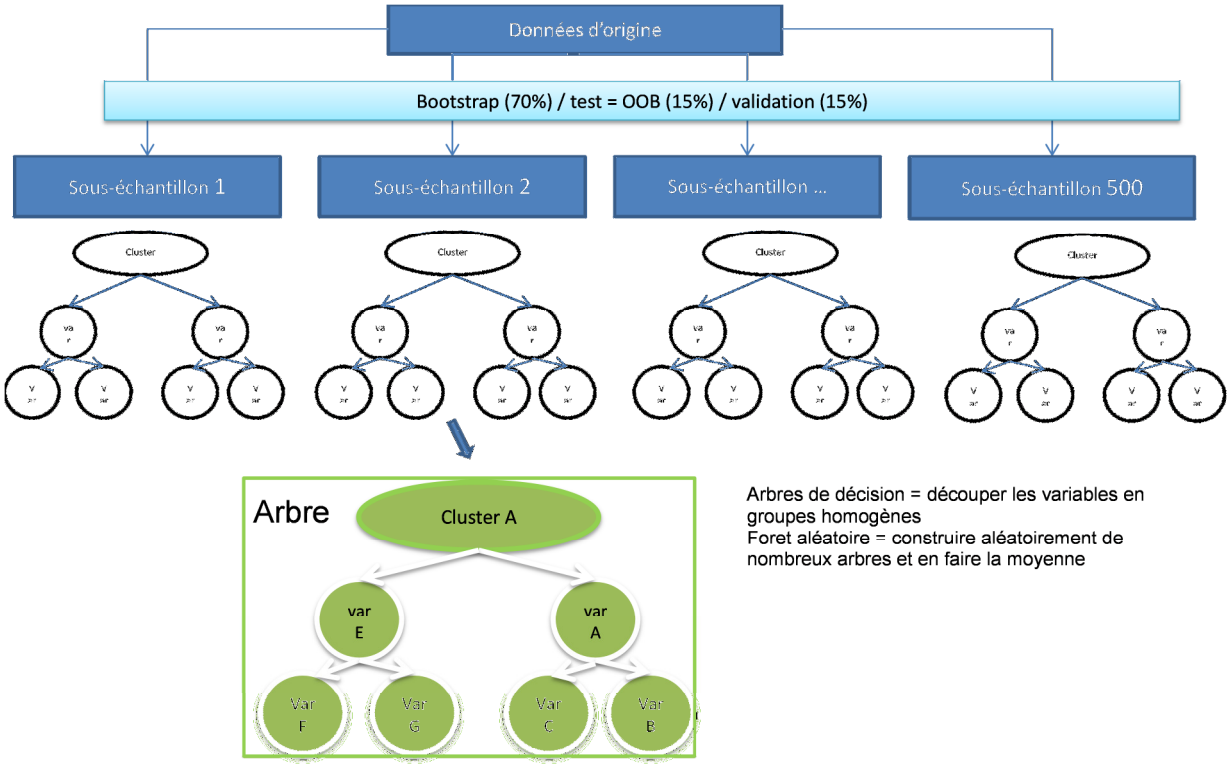


Figure 8 [Forêt aléatoire]

BY-NC-ND

Chapitre III. Objectifs de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'étudier durant les trois premières années après une greffe rénale l'évolution longitudinale de la qualité de vie, l'évolution longitudinale de l'adhésion aux traitements, leurs déterminants et la relation entre adhésion aux traitements et qualité de vie.

Un premier travail de la thèse a été d'aider à la conception et à la conduite de deux cohortes de transplantés rénaux menées successivement (EPIGREN et EPHEGREN) et rassemblées dans la cohorte LOOK-IT. La cohorte EPIGREN a été conduite de 2007 à 2011 dans trois centres (Limoges, Bordeaux, Toulouse). Une spécificité de cette cohorte était de recueillir de façon répétée chez chaque patient en plus de données cliniques et biologiques classiquement collectées, des données de qualité de vie et d'adhésion. Ce travail se poursuit encore en 2016 grâce à une seconde cohorte (EPHEGREN) conduite depuis 2012 dans sept centres de transplantation rénale français.

Un second travail visait à l'étude de l'évolution au cours du temps de la qualité de vie et à l'étude de ses déterminants dans la cohorte EPIGREN. L'approche des forêts aléatoires et les modèles de clusterisation pour données longitudinales, basés sur la méthode des « K-means » ont été utilisés. Les profils évolutifs des deux composantes mentale et physique de la qualité de vie sont très hétérogènes. L'identification de sous-populations homogènes de patients avec des niveaux de qualité de vie différents et l'identification des facteurs associés voire prédictifs de l'appartenance à chacune de ses sous-populations est une question d'intérêt avec un impact potentiel sur la prise en charge des patients.

Un troisième travail concerne l'étude de la non-adhésion aux traitements chez les patients transplantés rénaux inclus dans la cohorte EPIGREN. Au vu de la prévalence de la non-adhésion aux traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale, de son incidence variable au cours du temps et des effets de cette non-adhésion sur l'efficacité des traitements et la qualité de vie des patients, il nous a paru pertinent d'analyser la non-adhésion dans une approche longitudinale. Des modèles linéaires mixtes à classes latentes et processus latent ont été utilisés afin de décrire l'évolution de l'adhésion au cours du temps, d'identifier des sous-groupes de patients (appartenant à différentes classes latentes) et d'étudier les sources de la variabilité inter-patient et intra-patient au cours du temps de l'adhésion.

L'auto-questionnaire Morisky MMAS-4 choisit pour mener le travail sur l'adhésion est limité à l'évaluation du respect des prescriptions. Les composantes telles que la perception et le ressenti d'effets indésirables par les patients, leurs attitudes envers leur traitement

BY-NC-ND

immunosuppresseur ne sont pas envisagées dans ce questionnaire générique. Le questionnaire MESI présente ces caractéristiques. Il a été développé spécifiquement pour évaluer le ressenti du patient transplanté face à ses effets secondaires (liés aux immunosuppresseurs). Il vise à connaitre le ressenti du patient d'une part sur l'efficacité de son traitement et d'autre part sur le bien-fondé d'une augmentation ou d'une diminution de dose. Ses items aspirent à permettre de mieux appréhender les freins du patient à comprendre et respecter son traitement. Cet auto-questionnaire avait été développé puis validé uniquement en Allemand (68). La quatrième partie de la thèse est consacrée à l'adaptation transculturelle en français de ce questionnaire spécifique à la population des patients transplantés.

BY-NC-ND

Chapitre IV. La cohorte LOOK IT: LOngitudinal pharmacological cOhort in KIdney Transplant

Pourquoi mettre en place cette cohorte ?

Afin d'identifier les facteurs prédictifs d'échec de la greffe et du devenir des patients, de grandes bases de données ont été développées dans divers pays. Ces registres, tels que CTS (119), DIVAT (120), ERA-EDTA (121) ou l'SRTR (122,123), recueillent surtout des données cliniques et biologiques des donneurs et des receveurs (6-11). Le traitement immunosuppresseur n'est généralement enregistré que pour les premières semaines post-transplantation mais les nombreux changements de doses ou de médicaments qui interviennent au cours du suivi ne sont pas toujours documentés. Ni l'exposition des patients aux médicaments immunosuppresseurs, ni l'adhésion aux immunosuppresseurs n'ont été enregistrées dans ces cohortes. Or, l'adhésion est un facteur clé pour assurer une exposition stable aux médicaments immunosuppresseurs et ainsi favoriser le maintien des fonctions du greffon.

Or, l'adhésion est un facteur clé pour concourir à une exposition stable aux médicaments immunosuppresseurs nécessaire au maintien des fonctions du greffon.

L'objectif principal de la cohorte Lookit est d'identifier les facteurs prédictifs d'échec de la greffe rénale et du devenir des patients en prenant notamment en compte l'exposition aux médicaments immunosuppresseurs.

Parmi les objectifs secondaires de l'étude, cette cohorte permettra de :

- évaluer l'impact des différents traitements immunosuppresseurs, des modifications du schéma thérapeutique et de l'exposition aux immunosuppresseurs sur la greffe rénale et le devenir des patients (perte du greffon, épisode de rejet aigu, dysfonction chronique du greffon, détérioration de la fonction rénale, apparition d'anticorps dirigés contre le donneur...)
- explorer l'influence des déterminants psychosociaux sur l'adhésion, sur les changements de régimes immunosuppresseurs, sur les co-morbidités et sur la progression de la maladie
- évaluer les relations entre l'apparition *de novo* d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) et les différents traitements immunosuppresseurs, les modifications du schéma thérapeutique et l'exposition longitudinale à ces médicaments

BY-NC-ND

- identifier et valider des biomarqueurs urinaires des différentes lésions rénales.

Pour atteindre ces objectifs, la cohorte Lookit a recruté 649 patients consécutifs, transplantés rénaux entre 2007 et 2015, dans les centres français participants. Ces patients ont en 2016 de 1 à 8 ans de suivi, 463 patients sont issus de la cohorte EPHEGREN et 186 d'EPIGREN. Cela représente plus d'un quart des receveurs de greffe rénale (25,6%) sur les 7 centres et un échantillon représentatif des receveurs de transplantation rénale en France au cours de cette période. Nous avons vérifié que l'âge moyen à la transplantation, le ratio homme/femme, la distribution de la néphropathie initiale étaient similaire ($p>0,05$) dans la population de la cohorte lookit et dans la population des transplantés rénaux en France [22].

L'étude EPIGREN a débuté en 2007 dans trois centres de transplantation français (Limoges, Toulouse et Bordeaux). Quatre cent trente-cinq patients ont été inclus dans cette cohorte dont 370 étaient transplantés depuis moins de 1 mois. Les données cliniques, les effets indésirables (infections, anémies, rejets et autres événements indésirables) et les traitements (immunosuppresseur, anti-CMV et traitements concomitants) ont été collectés et codés à partir du dossier médical du patient.

Les données d'exposition aux immunosuppresseurs ont été directement exportées à partir des systèmes d'information de laboratoire et importées dans la base de données de l'étude. Ces données ont été recueillies dans la mesure du possible dans le cadre du suivi de routine des patients c'est-à-dire à 1, 3, 6, 9, 12 mois, et tous les 6 mois au-delà de la première année post-transplantation.

Les patients étaient également invités à remplir des auto-questionnaires avec des données relatives à des événements indésirables, à la qualité de vie et à l'adhésion ; 1697 auto-questionnaires étaient disponibles pour les analyses. La durée médiane de suivi des patients était de 17,7 mois (moyenne = 19,1mois, écart type = 9,5).

Une liste d'événements indésirables liés aux immunosuppresseurs était proposée aux patients sous la forme de l'échelle de Likert à 5 niveaux. Cette liste a été précédemment utilisée par l'équipe du Pr Sambuc à Marseille dans le cadre de l'enquête Quavi-REIN (financée notamment par l'Agence de la biomédecine) (124). Les patients assignaient un niveau d'inconfort ou de gêne à chaque événement indésirable ou symptôme : niveau 1 pas d'inconfort, pas de gêne jusqu'à niveau 5 inconfort/gêne maximal(e). Pour la suite des analyses, ces scores d'inconfort ont été dichotomisés comme ≤2 et >2.

L'adhésion aux traitements était évaluée à l'aide du questionnaire Moriski 4 items (MMAS-4).

La Qualité de vie était évaluée à l'aide de 2 questionnaires : SF36 et ReTransQol.

BY-NC-ND

Le questionnaire SF-36 est un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie générique alors que le ReTransQol est spécifique aux transplantés rénaux. Il a été développé et validé par l'équipe du Pr Gentil (49). Cependant, il n'était pas validé pour des patients transplantés depuis moins d'un an lorsque la cohorte EPIGREN a été mise en place. La cohorte EPIGREN a permis de participer à cette validation en fournissant les données nécessaires.

EPHEGREN est un prolongement d'EPIGREN, et a été initiée en 2012, dans les trois centres ayant participé à EPIGREN, puis elle a été étendue à quatre autres centres de transplantation français (Amiens, Rouen, Tours et Poitiers). Deux cent quatre vingt quatre patients ont été inclus dans l'étude à laquelle il faut ajouter 179 patients inclus dans EPIGREN qui ont accepté de poursuivre leur participation dans la cohorte EPHEGREN.

Parallèlement au recueil de données, des échantillons d'urine ont été prélevés avant biopsie afin d'identifier des biomarqueurs potentiels de lésions du greffon par approches omiques (transcriptomique, protéomique, métabolomique). Des échantillons de salive ont également été prélevés pour des analyses pharmacogénétiques.

Cette cohorte a déjà permis de réaliser plusieurs études. Une première analyse a montré qu'un taux résiduel de tacrolimus trop élevé était associé à un risque accru de tremblements rapportés par les patients Une attention particulière devra alors être apportée sur cet effet afin d'ajuster si possible les doses de tacrolimus, en restant dans les cibles thérapeutique (125). L'utilisation de la biobanque de LOOKIT a permis de mettre en évidence l'association de la diminution du nombre de neutrophiles à un polymorphisme génétique concernant un transporteur membranaire (MRP4) du valganciclovir (126). Deux autres travaux ont été menés sur l'évolution de la qualité de vie et de l'adhésion des patients transplantés rénaux (voir chapitre VIII).

De futures études permettront d'explorer l'influence des déterminants psychosociaux et des changements de traitements sur l'apparition de comorbidités et sur la progression de la maladie. La relation entre l'exposition longitudinale aux divers immunosuppresseurs et l'apparition d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) sera également étudiée.

La description de la cohorte LOOKIT fait l'objet d'une publication soumise dans la revue International Journal of Epidemiology, dans la section dédiée à la présentation de cohortes.

BY-NC-ND

Cohort Profile: **LO**ngitudinal Pharmacological c**O**hort in **KI**dney **T**ransplant (**LOOKIT**)

C. Villeneuve[1,2*], M. Essig[2,3,4,5], P. Merville[6,7], I. Etienne[8], G. Choukroun[9,10], M. Buchler[11,12,13], A. Thierry[14,15], N. Kamar[16,17,18], C. Monchaud[1,2,4], ML. Laroche[1,3] ,A. Rousseau[2,4,1], P. Marquet[1,2,3,4]

[1] CHU Limoges, Department of Pharmacology, Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, F-87000 Limoges, France

[2] INSERM, UMR-850, F-87000 Limoges, France

[3] Univ Limoges, Faculty of Medicine, F-87000 Limoges, France

[4] FHU SUPORT, Limoges, F-87000, France

[5] CHU Limoges, Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, F-87000 Limoges, France

[6] Department of Nephrology, Transplantation, Dialysis, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Pellegrin, Bordeaux, France.

[7] INSERM U876, Bordeaux, France

[8] Service de Nephrologie, Rouen University Hospital, Rouen, France.

[9] University Picardie Jules Verne, Nephrology Dialysis Transplantation Department, CHU Amiens

[10] INSERM UMR 1088, Amiens, France.

[11] CHRU de Tours, Department of Nephrology and Transplantation, Tours, France

[12] Universite François-Rabelais, EA 4245 Tours, France.

[13] FHU SUPORT, Tours, F-37000, France

[14] CHU Poitiers, Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, F-86000 Poitiers, France

[15] FHU SUPORT, Poitiers, F-86000, France

[16] Department of Nephrology and Organ Transplantation, CHU Toulouse, Toulouse, France

[17] Universite Paul Sabatier, Toulouse, France

[18] INSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

[19] Univ Limoges, Faculty of Pharmacy, Department of Biophysics, F-87000 Limoges, France

BY-NC-ND

Why was the cohort set up?

Large databases such as CTS(1), DIVAT(2), ERA-EDTA(3) or the SRTR(4) registries, have been developed to identify factors predictive of graft failure and of patient outcome(5). Classically, they include donor and recipient demographic characteristics, transplantation characteristics, recipient initial renal disease, clinical and immunological variables, as well as laboratory test results over time(6-11). The immunosuppressive regimen is generally recorded during the first weeks or months post-transplantation, but generally not the numerous drug or dose changes thereafter. Moreover, neither patient exposure to immunosuppressive drugs nor adherence to immunosuppressants has been collected in the previous cohorts. This has limited the assessment of the influence of individual maintenance immunosuppressive agents on graft and patient outcomes. Adherence is a key factor to ensure stable exposure to immunosuppressive drugs as well as proper allograft function. Selarrés et al. showed that poor adherence is more frequent in patients who experience graft rejection(12). Moreover, psychosocial factors such as Health Quality of Life (HQOL) and non-adherence, and adverse events are associated with poor outcomes(13-16).

The main goal of the LOOKIT cohort is to identify predictive factors of renal graft failure and/or patient outcome. The detailed study objectives are as follows:

(1) to evaluate the impact of the different immunosuppressive regimens, regimen modifications and longitudinal exposure to immunosuppressive drugs on renal graft and patient outcomes;

(2) to explore the influence of psychosocial and behavioural determinants on timely immunosuppressive therapy uptake, adherence, drug or dose changes, onset of co-morbidities, and disease progression;

(3) to assess the relationships between the onset of *de novo* donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) and both history of administered immunosuppressive drugs and longitudinal exposure to these drugs;

BY-NC-ND

(4) to investigate the impact of polymorphisms in the genes involved in the metabolism and excretion of administered drugs and of their metabolites on immunosuppressive drug exposure and adverse events;

(5) to investigate the impact of polymorphisms in the genes coding proteins involved in the pharmacodynamics (target proteins and proteins involved in target pathways) of the main immunosuppressive drugs, and their attributable adverse effects and treatment efficacy;

(6) to identify and validate predictive urinary biomarkers of the different kidney injuries.

To achieve these goals, we have successively conducted two prospective cohort studies in kidney transplant patients: i) a feasibility cohort called EPIGREN, carried out between 2007 and 2011 which enrolled 463 patients in three French renal transplantation centres; and ii) a larger cohort named EPHEGREN, which began in 2012 and followed up several patients already enrolled in the feasibility cohort and new patients enrolled in the same centres plus four additional renal transplantation centres in France. As the inclusion and exclusion criteria in the two cohorts are the same, we gathered them together herein under the name of LOOKIT.

Who is in the cohort?

The LOOKIT cohort recruited consecutive patients who underwent kidney transplantation between 2007 and 2015, in the seven French participating centres (Toulouse, Bordeaux, Limoges between 2007 and 2011, joined progressively by Rouen and Amiens, Tours and Poitiers since 2012). The rate of participation of each centre differs, depending on it's transplantation activity but also on the date of the study initiation. The renal transplant department of Poitiers University hospital has been the last to join LOOKIT. Throughout this period, 2638 adult patients underwent a kidney transplant in these centres and were therefore eligible for the cohort (source: CRISTAL, the French transplant recipient and donor database, Biomedicine Agency). To date, 649 patients have been included in the cohort,

BY-NC-ND

which is still ongoing (Figure 1). All the enrolled patients agreed to participate in the study and gave their written informed consent to contribute DNA and/or urine samples to the biobank. All study protocols and documents were approved by institutional review boards, and there were no monetary incitements to join the study.

Seminal Cohort (feasibility phase)

The EPIGREN study cohort was initiated in 2007 in three French transplantation centres (Limoges, Toulouse and Bordeaux) for five years. Among the 1323 kidney transplant recipients who underwent a kidney transplant between 2007 and 2011 (source: CRISTAL), 370 were enrolled with respect to the following criteria: i) *de novo* kidney transplant patients treated in one of the EPIGREN centres; ii) having received an intact graft for at least 3 months at inclusion; iii) ≥18 years of age at the date of transplantation; iv) able to communicate in French. Follow-up visits were the same as in current practice. Clinical (graft lesions, infections and other adverse events) and pharmacological (immunosuppressive, anti-CMV and concomitant treatments) data were collected in the patient medical file. Data on IS exposure were directly exported from the laboratory information systems and imported into the study database. Data relative to specific adverse events, quality of life and adhesion to the IS treatment were self-reported by the patients on specific questionnaires.

Follow-up cohort

EPHEGREN is a dynamic cohort initiated in 2012, involving the three EPIGREN centres and sequentially extended to four other French transplantation centres (Amiens, Rouen, Tours and Poitiers). Between 2012 and 2015, 1315 *de novo* transplant recipients (source: CRISTAL) were screened and 284 were enrolled with respect to the same inclusion criteria as for EPIGREN. In addition, 179 patients included in EPIGREN accepted to be followed-up in the EPHEGREN cohort.

Up until July 2015, the EPHEGREN cohort included 463 kidney transplant recipients and recruitment is still ongoing.

BY-NC-ND

As in EPIGREN, clinical and pharmacological data are collected in a database developed using Clinsight® (ENNOV society) and maintained by a data manager. In parallel, a biobank has been constituted of saliva and urine samples collected just before surveillance or symptom oriented graft biopsies. Self-reported data relative to patient adverse events, quality of life and adhesion are collected using the questionnaires validated in the seminal cohort.

The LOOKIT cohort (Global cohort)

Finally, 463 patients were enrolled in the EPHEGREN cohort study and 186 stopped their participation when EPIGREN ended, amounting to a total of 649 patients with 1 to 8 years of follow-up. This is more than a quarter of the kidney transplant recipients (25.6 %) screened in the 7 centres, and a representative sample of the kidney transplant recipients in France over this time period.

How often have they been followed-up?

In order to favour patients' and clinicians' adhesion to the protocol, data were collected as part of routine patient follow-up at 1, 3, 6, 9, 12 months, and every 6 months beyond the first year post-transplantation. The only addition was that patients were invited to complete a self-questionnaire. Table 1 summarizes the data collected in the baseline and the follow-up cohorts. In the former, the 370 enrolled patients completed 1697 forms and the 463 patients of the latter filled in 1148 questionnaires. Thus, more than 2800 questionnaires are available for analysis.

The median follow-up time for participants in the seminal cohort was 17.7 months (mean=19.1, SD=9.5). In the subsequent cohort, the median follow-up time at the time of writing this paper was 6.1 months (mean=8.6, SD=5.2). As a result, the median follow-up time was 13.0 months (mean=29.0, SD=24.3) in the LOOKIT cohort.

What has been measured?

Questionnaires and clinical data

BY-NC-ND

The participants were asked to complete a questionnaire including socio-demographic data, itemized self-reported symptoms, as well as HQOL (SF-36) and adherence surveys (MMAS-4).

In addition to the form filled in by the patients, data (pre and post-transplantation) were collected from the clinical file.

The post-transplantation variables collected at each visit were: serum creatinine, hospitalisation, clinical and biological data (including acute rejection episodes, CMV infections). All treatments prescribed and IS blood concentration levels were also collected. Medico-economic data about hospitalisation and drugs were also collected over the entire patient follow-up.

Biomaterial collection and biobanking

Urine samples were collected before the biopsy. These samples are meant to be analysed to identify potential biomarkers of graft lesions by omics approaches (i.e transcriptomics, proteomics, metabolomics), in light of the histo-pathological reading of the biopsy. 187 sample doublets of urine and biopsy have been collected to date.

To achieve pharmacogenetic analysis, saliva samples were collected from 361 patients with an Oragene TM DNA Self-Collection Kit.

Pharmacogenetic tests

Patients' DNA was isolated from saliva, collected with the ORAGENE OG-500 DNA collection kit (DNA Genotek inc. Ottawa, Canada) and extracted following the manufacturer precipitation protocol (prepIT DNA extraction kit). In one case, DNA was extracted from EDTA-treated whole blood using the Qiagen DNA blood minikit. Genotyping was performed using TaqMan Real time Polymerase Chain Reaction (PCR) allelic discrimination assays (Life Technologies, Saint Aubin, France) using the Type-it Fast Probe PCR Master Mix (Qiagen, Courtaboeuf, France) and the Rotor-Gene Q PCR instrument (Qiagen®).

What is the rate of attrition and the reasons for it?

BY-NC-ND

Of the 2536 patients transplanted between 2007 and 2015 in the investigating centres (as per the National Cristal database), 649 have participated in our cohort (25.6%). Patients were not included in the study for many reasons: non French speaking, participating in another study, being followed-up elsewhere than in the transplantation centre, or for other reasons. Moreover, some patients refused to participate.

The participation rates were the highest in Limoges, the main investigation centre.

In common with other prospective observational studies, we strived to minimize the attrition rate over time. The self-report questionnaire was simplified (numbers of items reduced), and patient were asked to fill it in less frequently in the EPHEGREN cohort as compared to EPIGREN. Table 2 summarizes patient characteristics in the 2 periods and attrition between baseline and follow-up.

What has it found? **Key findings and key publications from the baseline study**

Neurotoxicity and tacrolimus(17)

A study was conducted in 120 kidney transplant patients receiving tacrolimus Neurotoxicity was defined and investigated in three independent analyses of adverse events coded using the preferred terms in the MedDRA dictionary: (i) Neurological adverse events or (ii) Tremor, as collected from the medical charts; and (iii) Tremor as self-reported by the patients. Tacrolimus was assayed by LC-MS/MS. Tacrolimus exposure was investigated as: (i) measured trough concentration (C0); (ii) Area under the curve over 12 hour (AUC0-12) and (iii) Cmax, as determined by Bayesian estimation, using our Internet-based ABIS software (https://www.pharmaco-limoges.fr). The relationship between tacrolimus exposure and neurotoxicity was investigated using a time-dependent Cox proportional hazard model. Tremor was reported by 25% of the patients and by the clinicians for 7.5% of the patients, showing a perception discrepancy between clinicians and patients. Higher tacrolimus

BY-NC-ND

C0 was associated with an increased risk of tremor reported by the patients (HR=1.12 [1.02-1.23], p=0.021). This suggests that stronger attention should be given to tremor as perceived by the patients, in order to adjust tacrolimus doses and possibly to prevent low-adherence due to side effects.

IS Treatment and IS exposure (submitted abstract)

In the EPIGREN cohort, 307 patients received tacrolimus, 74 received cyclosporine, and 280 were on mycophenate mofetil (91% on MMF *vs* 9% on EC-MPS). The HQOL or adherence profiles did not significantly differ between the different IS regimens. No relationship was found between adherence and exposure for cyclosporine, and mycophenolate. Differences in exposure were found between post-transplantation periods, but drug exposure was not related to adherence. Medium adherence related to not properly applying the therapeutic recommendations, rather than not taking the drug. Still, adherence evaluation should be a complementary tool to TDM for the management of kidney transplant patients.

HQOL(18)

Regarding the EPIGREN cohort, two subpopulations of kidney transplant patients were identified for the 2 composite scores of the SF-36 questionnaire (MCS and PCS), which is consistent with previous works(19). A subgroup including 60 % of patients exhibited on average similar quality of life to that of the general population, while the other patient subgroup experienced significant HQOL impairment compared to the general population, with HQOL in some respects similar to that of a dialysis patient population. The main determinants were poor HQOL at one month post-transplantation, discomfort generated by muscular weakness and/or anxiety. These predictive factors might be modifiable by appropriate interventions. This is why, for each patient included in the LOOKIT cohort, the HQOL and adhesion scores are now available through the ABIS website to allow physicians

BY-NC-ND

to detect early and follow-up over time patients with poor adherence and HQOL in order to be able to implement specific and individualized care.

Adherence (20)

A first descriptive analysis of adherence was conducted in the EPIGREN cohort (publication in the course of submission). The portion of non-adherent patients increased from 7% at M1 to 20% at M24. Adherence time-profiles over the first 24 months post-transplantation were analysed using mixed models with latent classes. Latent class analysis revealed 2 latent classes of patients with different adherence trajectories over time. A large subgroup exhibited on average good and stable adherence over time, while in the smaller subgroup, adherence post-transplantation was poor and degraded with time. The main determinants of poor adherence patterns were young age (OR=0.95 [0.93-0.98], $p< 0.001$), high educational level, diarrhea and depression reported by patients. Non-adherence and poor mental HQOL found at one month post-transplantation were predictive of belonging to the non-adherence latent class. These findings are in favour of early evaluation of adherence and HQOL to identify patients at high risk of non-adherence. These two predictive factors might be modifiable by appropriate interventions to improve adherence, especially in younger patients.

Pharmacogenetics

The main particularity of the global cohort is that it allows various non-interventional pharmacological studies in transplantation, on data and/or biological samples, including pharmacogenetics. Using the LOOKIT biobank, a variant in ABCC4 (rs11568658) was associated to decreased neutrophil counts following GCV prodrug (valganciclovir) administration(23).

Associations between variants of numerous genes of the calcineurin pathway and clinical outcomes (infections episodes and acute rejections) were investigated in 381 patients. 23 polymorphisms in thirteen genes were tested in renal transplant

BY-NC-ND

recipients receiving cyclosporine (n=221) or tacrolimus (n=160) and mycophenolate mofetil. Multivariate analysis showed no significant genetic association, and only donor-recipient CMV mismatch associated with serious infection (21).

Many studies reported the influence of CYP2C19 polymorphisms on voriconazole disposition. The carriers of allele CYP2C19*17 are rapid metabolizers whereas carriers of allele CYP2C19 *2 and CYP2C19*3 are slow metabolizers with high blood levels of voriconazole(23). A pharmacogenetics study on 229 patients from the EPHEGREN cohort revealed that 37.9 % were carriers of the CYP2C19*17 allele. Thus, genotyping could be used to safely achieve therapeutic concentrations at the beginning of therapy with voriconazole in rapid metabolizers who represent a large part of the European population(22).

What are the main strengths and weaknesses?

The major strengths of the present cohort are its multi-centre sampling design, its homogeneity (inclusion of kidney transplant patients only), and the collection of clinical, quality-of-life and adherence data together with patient DNA, allowing the examination of pharmacogenetic, therapeutic, clinical and psychological determinants of outcomes. Of particular interest is the inclusion of centres with different approaches of personalized care, such as “therapeutic education” or more sophisticated therapeutic drug monitoring of ISD through AUC estimation, affording comparisons between centres. A broad range of multidisciplinary data were collected using standardized and, where possible, validated instruments and protocols. The use of standard operating procedures was extended from the baseline to the follow-up phase. Key biochemical data were analyzed in reference central laboratories, thereby eliminating inter-laboratory variability. Biological samples were stored to be used in future studies. The use of time-dependent statistical or prediction models combining quantitative and qualitative data have and will allow assessing the fluctuations of many covariates over time and identifying individual factors associated with different types of

BY-NC-ND

time-profiles regarding immunosuppressive drugs nature, dose, as well as patient exposure, adherence, infectious status or HQOL.

The limitations of our cohort are that: (i) it did not include all the French kidney transplant centres (ii) patients who did not understand French were not included; and (iii) no pre-transplantation data were systematically collected. Indeed, it could be interesting to evaluate adherence and HQOL before transplantation, in particular pertaining to dialysis.

Can I get hold of the data? Where can I find out more?

The global cohort data and samples are meant for studies with a strong focus on pharmacology and therapeutics, with different longitudinal aspects: kidney graft and patient outcomes over time with regards to the different immunosuppressive regimens, regimen modifications and longitudinal exposure to immunosuppressive drugs. This will allow us to explore the influence of psychosocial and behavioural determinants of treatment changes, adherence, the onset of new co-morbidities and disease progression. The relationship between longitudinal exposure to various immunosuppressive drugs and the onset of *de novo* donor-specific anti-HLA antibodies will be assessed. This cohort might contribute to elaborate guidelines to manage kidney transplant recipients in order to improve kidney graft function and survival and patient quality of life while minimizing health costs. For the same reasons, this cohort could also be helpful for public health policy decisions in the management of renal transplant patients. Finally, the biological samples and clinical data correction will make it possible: i) to investigate polymorphisms in other pharmacogenes and their impact on immunosuppressive drugs adverse effects; and ii) to validate biomarkers for the early detection of chronic kidney damage.

We welcome new collaborations to address additional hypotheses in this study cohort. We request a short research proposal that should include information on the hypothesis, timeline, methods and budget. Approval of the proposal will depend on topic and quality. On our side, we hope we can collaborate with other researchers with similar data to expand our ability to address key scientific or clinical questions. One area of particular interest to us is

BY-NC-ND

pharmacoeconomics. For more information, please contact us through the study website: https://pharmaco.chu-limoges.fr/PORTAIL_PK

Profile in a nutshell

- LOOKIT is a prospective cohort aiming to identify predictive factors of renal graft failure and to investigate the impact of immunosuppressive regimens and of psychosocial factors on renal graft and patient outcomes.
- 370 out of 1323 adult transplant patients aged 20 and over, were recruited in 3 French centres at baseline and followed every 3 months in the first year and every 6 months beyond
- Between 2007 and 2015, 649 out of 2638 kidney transplant recipients followed in 7 transplant French centres were recruited and 463 patients were still followed-up at the end of this time-period.
- Socio-demographic, medico-economic, biological, pharmacological and clinical data, as well as self-reported quality-of-life, adherence and symptoms were collected
- Specific proposals for collaboration and requests for access to lookit data are welcome. Further information can be found at https://pharmaco.chu-limoges.fr/PORTAIL_PK or via email to stp@chu-limoges.fr
-

BY-NC-ND

Funding

The EPIGREN trial was supported by the French ministry of health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interregional 2006), the Direction de la Recherche et de l'Innovation, Limoges University Hospital, The French Health Agency and the Agence de Biomédecine. The EPHEGREN trial was supported by the French ministry of health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interregional 2010)

Acknowledgements

We thank all members of the different teams and contributors who collaborated in the LOOKIT cohort for their excellent support and all the investigators and patients for their active participation in the study.

We specially thank Audrey Beq, Olivier Bourgault, Aurélie Desseix, Fabien Duthé, Pauline Guffroy, Marie-France Joint, Bernadette Pilorge and Séverine

BY-NC-ND

References

1. CTS. Collaborative Transplant Study - www.ctstransplant.org. *University of Heidelberg*.
2. Ladrière M, Foucher Y, Legendre C, et al. The western europe cohort of kidney transplanted recipients - the DIVAT network." *Clinical transplants* 2010: 460-1.
3. Jager K, van Dijk P, Dekker F, Cornet R, Krediet R, Briggs J. The European Registry: where do we stand?
. *Perit Dial Int*
2000;20:Suppl 2: S118-20.
4. Leppke S, Leighton T, Zaun D, et al. Scientific Registry of Transplant Recipients: collecting, analyzing, and reporting data on transplantation in the United States. *Transplant Rev (Orlando)* 2013 Apr;27(2): 50-6.
5. ANZDATA. transplantation 37th Annual Report. 2013.
6. Cecka JM, Terasaki PI. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry--1991. *Clin Transpl* 1991: 1-11.
7. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis, II, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001 Jul;12(7): 1538-46.
8. Debout A, Foucher Y, Trebern-Launay K, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* Feb;87(2): 343-9.
9. Foucher Y, Meurette A, Daguin P, et al. A personalized follow-up of kidney transplant recipients using video conferencing based on a 1-year scoring system predictive of long term graft failure (TELEGRAFT study): protocol for a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*;16: 6.
10. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, et al. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000 Jul 27;70(2): 306-10.
11. Trebern-Launay K, Foucher Y, Giral M, et al. Poor long-term outcome in second kidney transplantation: a delayed event. *PLoS One*;7(10): e47915.
12. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* Feb;12(2): 388-99.
13. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004 Mar 15;77(5): 769-76.
14. De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995 Feb 15;59(3): 340-7.
15. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007 Apr 15;83(7): 858-73.
16. Vlaminck H, Maes B, Evers G, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004 Sep;4(9): 1509-13.
17. Berthier J, Woillard J-B, Villeneuve C, et al. Neurotoxicity of tacrolimus in renal transplant patients: relationship between tremor and exposure to tacrolimus. *17th Congress of the European Society for Organ Transplantation* 2015.

BY-NC-ND

18. Villeneuve C, Laroche ML, Essig M, et al. Evolution and Determinants of Health-Related Quality-of-Life in Kidney Transplant Patients Over the First 3 Years After Transplantation. *Transplantation* 2015 Mar;100(3): 640-7.
19. Goetzmann L, Ruegg L, Stamm M, et al. Psychosocial profiles after transplantation: a 24-month follow-up of heart, lung, liver, kidney and allogeneic bone-marrow patients. *Transplantation* 2008 Sep 15;86(5): 662-8.
20. Villeneuve C, Monchaud C, Essig M, et al. Adherence Time-Profiles of Renal Transplant Patients During the Three First Years Post-Transplantation. *Am J Transplant* 2015;15 (suppl 3).
21. Pouche L, Koitka M, Stojanova J, et al. A candidate gene approach of the calcineurin pathway to identify variants associated with clinical outcomes in renal transplantation. *Pharmacogenomics* Mar;17(4): 375-91.
22. Rybková N, Bárta P, Picard N. Pharmacogenetics of voriconazole. 2015.
23. Billat PA, Woillard JB, Essig M, et al. Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity? *J Antimicrob Chemother* Feb;71(2): 484-9.

BY-NC-ND

TABLE 1. Overview of information collected in the LOOKIT cohort

Clinical file	Self-administered questionnaire	Cristal database
EPIGREN cohort		
Demographic data	Demographic data and lifestyle characteristics	Primary nephropathy
Medical history	Co-morbidities (listed)	ABO group
Medications	Current medications (with prescription or not)	anti-HLA antibodies
Time on dialysis and type	Employment and study level	Type of donor (deceased or living)
ABO group	Quality of life (SF36, Retransqol)	
Biological measures (red and white blood cell counts, Haemoglobin, cholesterol, creatinin, proteinuria, glycaemia…)	Adherence MASS-4	
Adverse drug effects	Adverse life events, symptoms and pains (listed)	
Immunosuppressants exposure (C_0, C_2, AUC)		
Blood pressure and pulse		
EPHEGREN cohort		
Demographic data	Demographic data and lifestyle characteristics	Primary nephropathy
Medical history	Co-morbidities (listed)	ABO group
Medications	Employment and study level	anti-HLA antibodies
Time on dialysis and type	Adverse life events, symptoms and pains (listed)	DSA
ABO group	Quality of life (SF36)	Type of donor (deceased or living)
Biological measures (red and white blood cell counts, Hemoglobin, cholesterol, creatinin, proteinuria, glycemia…)	Adherence MASS-4	
Adverse drug effects		
Immunosuppressants exposure (C_0, C_2, AUC)		
Blood pressure and pulse		
Medico-economic data Healthcare resource utilization data (full hospital information, outpatient care fees, transport)		
DSA		

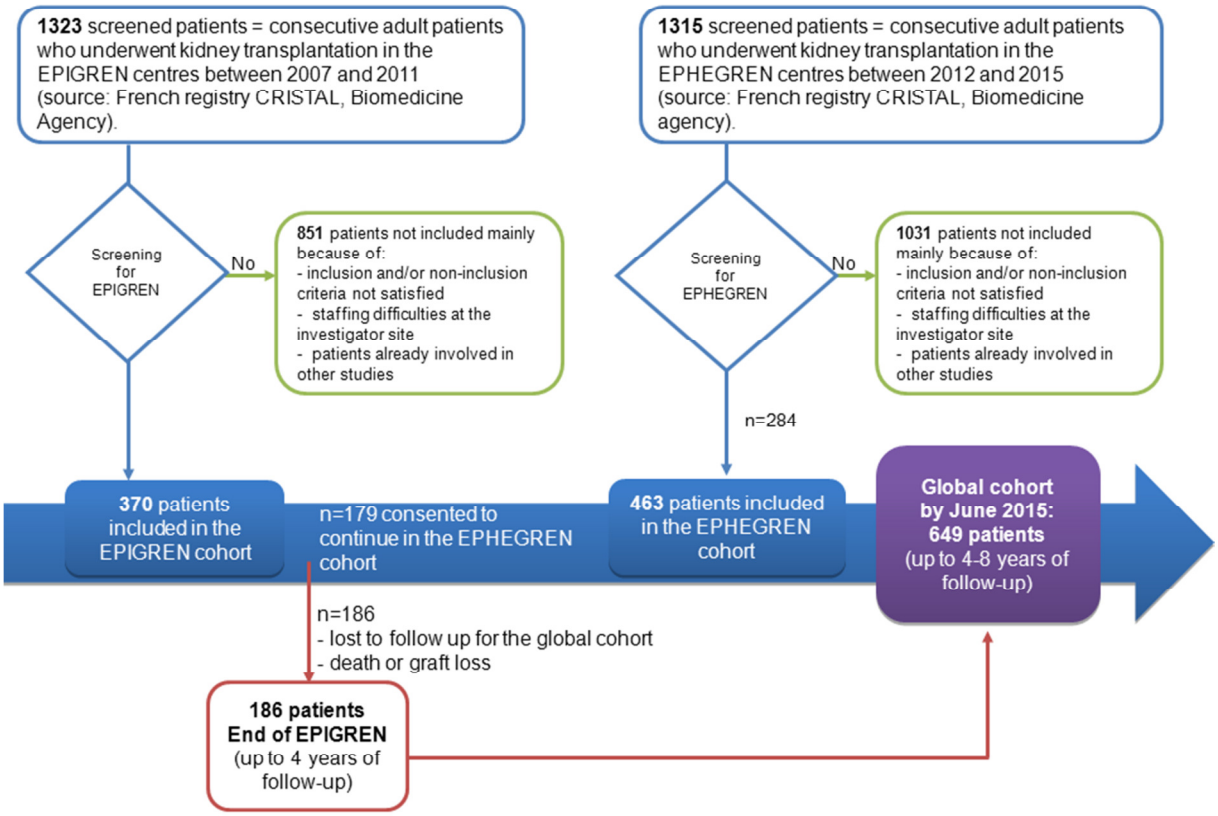
BY-NC-ND

TABLE 2. Characteristics of the patients included in this cohort.

Variables	EPIGREN (n = 370)	EPHEGREN (n=463)	Kidney transplant recipients in France, 2013 (n=33,686)
Age (mean±SD)	51.2±13.2	53.6±13.1	
0-19	1 (0.29%)	1 (0.22%)	659 (1.96%)
20-44	97 (28.12%)	105 (22.68%)	7569 (22.47%)
45-64	188 (49.86%)	256 (55.29%)	16,795 (49.86%)
65-74	53 (19.93%)	84 (18.14%)	6715 (19.93%)
>75	5(5.78%)	17 (3.67%)	1946 (5.78%)
Gender M/F (%male)	230/140 (62.16%)	305/157(65.87%)	20,730/12,956 (61.54%)
Education			
University and College	103	-	
Primary and high school	225	-	
unknown	42	-	
Occupational status	n = 370 de novo	n= 270 de novo	
Active/other	142 (38.4%)	79 (29.3%)	
Retired/without prof. activities	182	162	
unknown	45	29	
Living arrangement			
Partner	245	-	
Single	75	-	
Unknown	50	-	
Rank of transplantation			
1	309	399	
2	45	71	
3	9	3	
4	0	0	
HQOL			
PCS	39.34.0±8.64 (M1) 45,9± 11.4 (M12)	40.0±8.8 (M1) 46,6± 8,4 (M12)	
MCS	48.8±7.6 (M1) 47,8±10,1 (M12)	49.3±10.5 (M1) 48,5±10,3 (M12)	
adhesion	0,08±0,3 (M1) 0,23±0.5(M12)	0,06±0,3 (M1) 0,12 ± 0.4(M12)	
Mean follow-up (years)	1.6±0.94	1.9±1.8	
Number of patients with acute rejection (%)	46 (12.4%)	34 (7.3%)	
Number of patients who returned to dialysis (%)	5 (1.4%)	10(2.1%)	

BY-NC-ND

Figure 1: Timeline of LOOKIT Cohort data collection



BY-NC-ND

Chapitre V. Evolution et déterminants de la qualité de vie chez des patients transplantés rénaux au cours des trois premières années post-transplantation.

La qualité de vie des patients receveur de greffon rénal au cours des trois premiers mois après la transplantation pourrait être prédictive de la survie des patients (2). Comprendre les relations entre les facteurs individuels modifiables et l'évolution de la qualité de vie au fil du temps est crucial. Une amélioration rapide de la qualité de vie post-opération est souvent constatée après la transplantation et la qualité de vie peut ensuite rester stable pendant plusieurs années (2,4,9,10). Un nombre non négligeable de patients ne semble pas en bénéficier de cette amélioration (9,10,14). Toutefois, ces conclusions reposent sur des groupes non homogènes de patients (différents organes transplantés), des traitements immunosuppresseurs administrés différents (2,4,9). Ces études mettent en évidence des tendances moyennes et n'ont pas exploré les variabilités inter- et intra-individuelles de la qualité de vie.

Les objectifs de cette étude étaient de décrire l'évolution de la qualité de vie chez les transplantés rénaux au cours des trois premières années de greffe et d'étudier l'hétérogénéité des profils d'évolution de la qualité de vie.

Trois cent trente-sept patients adultes ont été suivis depuis le premier mois de leur greffe et jusqu'à 36 mois après leur transplantation rénale. Des auto-questionnaires étaient proposés aux patients à 1, 3, 6, 9 et 12 mois puis tous les 6 mois à partir de la première année post-greffe : la médiane du nombre de visites était 5, avec un minimum de 2 et un maximum de 9 visites. Les données recueillies dans ces auto-questionnaires étaient :

- la qualité de vie à l'aide des formulaires SF-36 et RETRANS-QOL
- l'adhésion à l'aide du questionnaire de Morisky à 4 items
- des événements indésirables
- des données sociodémographiques.

La méthode des K-means pour données longitudinales a été utilisée pour identifier des sous-groupes homogènes de profils de qualité de vie obtenus au cours du temps pour les scores composites mental (MCS) et physique (PCS) ainsi que pour les 8 dimensions de l'échelle

BY-NC-ND

SF-36. La méthode des forêts aléatoire a été utilisée pour identifier les co-variables associées à ces sous-groupes.

Deux clusters de profils d'évolution au cours du temps de la qualité de vie physique et mentale (PCS et MCS) ont été identifiés : un premier sous-groupe majoritaire (à savoir 60% de la population) présentant une qualité de vie stable au cours du temps et semblable en moyenne à la population générale alors que dans le second sous-groupe les scores de qualité de vie physique et mentale étaient significativement plus faibles que dans la population générale. La perception par le patient d'épisodes d'anxiété et de faiblesse musculaire dans sa première année post-transplantation a été trouvée associée à une qualité de vie dégradée. Les patients ayant une faible qualité de vie présentaient une durée d'hospitalisation durant la première année plus importante que les patients ayant une qualité de vie proche de la population générale. Une créatinine sérique supérieure à 150 µmol/l était associée à une qualité de vie altérée. Les facteurs individuels associés à une qualité de vie physiques significativement plus faible était le faite d'être un homme, avoir un statut receveur CMV positif ou vivre seul.

Ce travail suggère de promouvoir un soutien psychologique aux patients transplantés qui pourrait contribuer à améliorer plusieurs aspects de leur détresse psychique, notamment l'anxiété. Par ailleurs, des programmes de réadaptation pourraient être mis en place et testés afin de freiner l'amyotrophie et réduire la faiblesse musculaire dont se plaignent certains patients.

BY-NC-ND

Evolution and Determinants of Health-Related Quality-of-Life in Kidney Transplant Patients Over the First 3 Years After Transplantation

Claire Villeneuve,[1,2] Marie-Laure Laroche, MD, PhD,[1,3] Marie Essig, MD, PhD,[2,3,4] Pierre Merville, MD, PhD,[5,6] Nassim Kamar, MD, PhD,[7,8,9] Anne Coubret, Pharm D,[1] Isabelle Lacroix, Pharm D, PhD,[10] Stéphane Bouchet, Pharm D, PhD,[6,11,12] Dorothée Fruit, Pharm D, PhD,[1,2,3] Pierre Marquet, MD, PhD,[1,2,3] Annick Rousseau, PhD,[2,13] and on behalf of the EPIGREN study group

Background. Health-related quality of life (HRQOL) usually improved after kidney transplantation; however, a non-negligible number of patients did not benefit from transplantation in HRQOL. The aims of this cohort study were to describe the evolution of HRQOL in kidney transplant recipients to search for subgroups with distinct time profiles and to investigate these determinants. **Methods.** Three hundred thirty-seven adult patients were followed up from 1 to 36 months after kidney transplantation. Each patient completed repeated HRQOL assessments (median, 5; range, 2-9). K-means for longitudinal data was used to identify homogeneous clusters of HRQOL time profiles obtained for the mental and physical composite scores (MCS and PCS) and for the 8 dimensions of the short-form 36 scale. Covariates associated with these clusters were investigated using random forest analysis. Magnitude and shape of the HRQOL variations over time were investigated using linear regression mixed models. **Results.** Two longitudinal clusters were identified for the time profiles of PCS and MCS. Patients classified in the higher cluster (i.e., 60% of the population) exhibited a steady-state HRQOL, similar on average to the general population, whereas in the lower cluster, PCS and MCS scores were significantly lower than in the general population. Muscular weakness in the first year after transplantation explained 19% of the interpatient variability of PCS 3 months after transplantation, whereas associated with anxiety, it explained 24% of interpatient MCS variability. **Conclusions.** This work suggests to promote (i) physical rehabilitation programs after transplantation to curb the muscular loss and (ii) systematic attention to the patient's anxiety.

(*Transplantation* 2015;00: 00–00)

Health-related quality of life (HRQOL) in the first 3 months after transplantation may predict patient survival.[1] Understanding the relationships between modifiable individual factors and the evolution of HRQOL over time is crucial. Some authors found an early improvement of HRQOL after heart, lung, liver, and kidney transplantation after a stable HRQOL for several years afterward.[2-11] Most of the studies used the short form (SF)-36 health survey which has proven useful in surveys of general and dialysis

Received 13 January 2015. Revision requested 12 May 2015.

Accepted 13 May 2015.

[1] CHU Limoges, Department of Pharmacology, Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, F-87000 Limoges, France.

[2] INSERM, UMR-850, F-87000 Limoges, France.

[3] Faculty of Medicine, University of Limoges, F-87000 Limoges, France.

[4] Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, CHU Limoges, F-87000 Limoges, France.

[5] Department of Nephrology, Transplantation, Dialysis, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Pellegrin, Bordeaux, France.

[6] Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, Bordeaux, France.

[7] Bordeaux University, Bordeaux, France.

[8] Department of Nephrology and Organ Transplantation, CHU Toulouse, Toulouse, France.

[9] Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

[10] INSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France.

[11] CHU Toulouse, Laboratory of Clinical Pharmacology Toulouse, France.

[12] Inserm U876, Bordeaux, France.

[13] Faculty of Pharmacy, Department of Biophysics, University Limoges, F-87000 Limoges, France.

Members of the EPIGREN study group: J.C. Aldigier, J. Allard, V. Allot, H. Bagheri, F. Bocquentin, S. Bouchet, L. Capdevielle, L. Chevolleau, A. Coubret, L. Couzi, A. David, A. Desseix, M. Essig, N. Kamar, D. Fruit, L. Lacoin, I. Lacroix, M.L. Laroche, P. Marquet, K. Martin-Latry, P. Merville, G. Mesplé, Y. Nouaille, P. Olivier, J. P. Rérolle, C. Ricard, L. Rostaing, A. Rousseau, C. Villeneuve.

M.-L.L. and M.E. equally contributed to this work as second authors.

The EPIGREN trial was supported by the French ministry of health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interregional 2006), the Direction de la Recherche et de l'Innovation, Limoges University Hospital, The French Health Agency and the Agence de Biomédecine.

The authors declare no funding or conflicts of interest.

A.R. and C.V. participated in data analysis and article writing. P.M. participated in research design, coordinated the EPIGREN trial, and participated in article writing. M.L.L. and M.E. participated in the clinical trial and in article writing. A.C., I.L., S.B., P.M., and N.K. participated in the clinical trial. D.F. participated in data collection.

Correspondence: Annick Rousseau, Univ. Limoges, Inserm U850 2, Rue du Dr Marcland 87025, Limoges Cedex, France. (annick.rousseau@unilim.fr).

Supplemental digital content (SDC) is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text, and links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the journal's Web site (www.transplantjournal.com).

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/15/0000–00

DOI: 10.1097/TP.0000000000000846

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

populations, as well as in patients with renal disease or solid organ transplantation.[12-14] Kugler et al[7] showed that patient HRQOL was close to that of the healthy population up to 2 years after solid organ transplantation for SF-36 physical and psychosocial subscales. The HRQOL was also found to be higher after kidney transplantation than during hemodialysis.[15] Griva et al[16] showed a decline of the SF-36 physical composite score (PCS) and mental composite score (MCS) over 6 years after kidney transplantation.

However, these findings were based on nonhomogeneous patient groups with various transplanted organs, large differences in patient outcomes, type of adverse events, graft survivals, and administered immunosuppressive regimen.[17,18] Additionally, the analysis considered the average trends. Few studies explored the interindividual HRQOL variability. Griva et al[19] found that in certain patients, kidney transplantation may not fully restore HRQOL to levels reported in the general population. In a cross-sectional study, Gentile et al[20] found that the most predictive factors of worse HRQOL were treatment side effects reported by the patient and recent hospitalizations. Strong relationships were found between depression or HRQOL components[7] and between depression, anxiety, and mortality.[21,22] After organ transplantation, 20% to 60% of patients would suffer from depression, anxiety, or other psychosocial distress.[11,23,24]

To examine link between evolution over time of HRQOL and individual factors, complex statistical methods are required. Using a clustering method, Goetzmann et al[3] studied the evolution of HRQOL in a dataset including heart, lung, liver, kidney, and bone marrow transplant patient data. They identified 2 subgroups of patients (i.e., 2 longitudinal clusters) with distinct psychosocial and mental health time profiles within the first 24 months after transplantation. Cluster analysis was the strength of this work. Cluster analysis for longitudinal data based on k-means does not require any assumption regarding the shape of the trajectory. Thereby, the shape of HRQOL trajectory can be different from 1 cluster to another: HRQOL increasing, decreasing, remaining constant or largely varying over time within the cluster. However, this analysis did not take into account the physical dimensions of the used HRQOL scale.

The present study aimed:

(1) to describe the evolution of the mental and physical components of HRQOL assessed using the SF-36 scale, in kidney transplant recipients, during the first 3 years after transplantation;
(2) to identify subgroups of patients who followed different HRQOL time profiles;
(3) to find determinants of HRQOL and with a focus on the potentially modifiable determinants.

MATERIALS AND METHODS

Participants and Recruitment

This study was nested in the EPIGREN prospective cohort, which enrolled 350 adult kidney transplant patients transplanted for less than 6 months and were followed up until 36 months after transplantation. This multicenter cohort study (3 French centers) was promoted by the University Hospital of Limoges and complied with the legal requirements of the Declaration of Helsinki. It was approved by the regional Ethics Committee and authorized by the French Medecine Agency in 2006. Electronic collection and handling of patient data were approved by the National Committee for Informatics and Liberties under the no 907275 ACT. All enrolled patients gave their written consent to participate in the study.

Data Collection

The pretransplantation covariates were: cytomegalovirus and Epstein-Barr virus serologic status for donor and recipient, age (<50 years vs ≥50 years), sex, dialysis (yes vs no and duration), retransplantation, education level (higher than secondary school, yes vs no), social professional situation (active vs inactive), lifestyle (categorized as living alone yes vs no), comorbidities (i.e., diabetes yes vs no, hypertension yes vs no). After transplantation, data were collected from both the clinical file filled-in by physicians and patient reported outcome forms (PRO-form). The posttransplantation covariates collected from the clinical files were: serum creatinine (dichotomized as ≤150 μmol/L vs >150), cumulated duration of hospitalization over the first year after transplantation, clinical and biological data collected at each visit (including acute rejection episodes, anaemia, occurrence of cytomegalovirus infection or disease, other infections), and adherence. Physician-reported adverse events were classified as serious on the basis of usual criteria: lethal, life-threatening, hospitalization, or resulting in persistent/significant disability/incapacity, or in a congenital anomaly/birth defect.

The patients were invited to complete the PRO-forms at 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, and 36 months after transplantation. The PRO-forms included the SF-36,[13] the 4-item Morisky Medication Adherence scale (MMAS-4)[25] and a list of items concerning symptoms, adverse drug events, and anxiety.

The SF-36 health questionnaire assesses eight health dimensions: body pain, general health, mental health, physical function, emotional role, physical role, social function, and vitality. Two composite scores (physical and mental summary measures [PCS-SF36 and MCS-SF36]) were calculated from the scores of these 8 dimensions. Each score ranges from 0 (worst health status) to 100 (best health status).[26]

Two levels of adherence were considered on the basis of MMAS-4 Score: MMAS = 0 (adherent) versus MMAS-4 ≥ 1 (not adherent).

The added items in the PRO-form dealing with anxiety and adverse events were derived from the RetransRQOL questionnaire,[20,27] which is both specifically dedicated to kidney transplant patients and validated in French.[28] Patients assigned to each symptom a level of discomfort (5 levels: from no discomfort to maximal discomfort). These discomfort scores were dichotomized as 2 or less versus greater than 2.

Data Analysis

Statistical analysis was performed using R, version 2.15.2 (R Project for Statistical Computing: http://www.r-project.org). For the comparison between categorical data, the Pearson χ^2 test was used, whereas means were compared using 1-way analysis of variance or *t* test. In case of multiple comparisons of means, the Bonferroni risk correction was applied.

Cluster Analysis

Using all assessments of SF-36 HRQOL, patients were classified in subgroups using the cluster analysis developed

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

by Genolini et al.[29] Briefly, this method based on K-means and designed specifically for longitudinal data (implemented in the KmL package in R http://cran.r-project.org/web/packages/kml/kml.pdf) allows to identify homogeneous clusters of time profiles. The analysis was conducted independently for the 8 SF-36 dimension scores and for the MCS and PCS obtained between 1 and 36 months after transplantation. The KmL method authorizes missing values but requires at least two values per individual. The optimal number of clusters (i.e., of patient subgroups with homogenous time profiles) was selected using the statistical criterion proposed by Calinski and Harabasz.[29]

Magnitude and shape of the HRQOL variations (i.e., SF-36 scores) over time was investigated, within each cluster, using linear regression mixed models. Therefore, R package lme4 (http://cran.r-project.org/web/packages/lme4/lme4.pdf) was used.[30-32]

Comparison Between Clusters and Individual Factors Associated With Each Cluster

Mean values of SF-36 scores observed in the studied cohort were compared with the respective estimates in the French general population[33] and in the French dialysis population,[28] independently in each cluster.

The association between investigated pre- and post-transplantation covariates (described in the Data Collection section) and each HRQOL cluster was studied using the random forest approach.

Random forests are a nonparametric alternative to logistic regression, and they include an internal validation. Briefly, random forests are an average of multiple classification trees. They were used herein to identify covariates predictive of HRQOL clusters and to provide a hierarchical classification of the predictive covariates via a statistical parameter named variable importance or importance value. Error rates are computed for each observation by using predictions in a test group (called out-of-bag). The out-of-bag observations are not used in fitting the trees, so the out-of-bag estimates are cross-validated accuracy estimates.[32] Thus, error rates estimate accuracy, whereas sensitivity, specificity, predictive positive and negative values (calculated using also out-of bag data) estimate the model performances. Rattle R-package (http://cran.r-project.org/web/packages/rattle/rattle.pdf) was used to conduct this approach.[34-36] More details were shown in SDC, material and methods, http://links.lww.com/TP/B176.

The influence of explanatory covariates selected in the random forest analysis was tested on the HRQOL in the linear regression mixed models developed in the present work to describe the variations over time of MCS and PCS. The interest of a covariate depended on its ability to explain some of overall inter-patient variability of these scores and thus to decrease the unexplained variability corresponding to random effects on the model parameters (intercept and slope). Therefore, linear mixed effects models[30,31] implemented in the R package lme4 were used (http://cran.r-project.org/web/packages/lme4/lme4.pdf).[30]

RESULTS

Among 350 subjects transplanted for less than 6 months at the time of enrolment in the EPIGREN cohort, 337 filled-in at least 2 PRO-forms from 1 month to 3 years after transplantation (total 1565 PRO-forms) and thus were included in the analysis. Patient characteristics are shown in Table 1.

Evolution of HRQOL Over the First 3 Years After Transplantation

In Figure 1, the mean SF-36 scores, that is, the scores calculated for the 8 SF-36 dimensions and the PCS and MCS summary measures, are superimposed with the mean SF-36 scores reported in either the French general or dialysis populations.[28,33] At 1 month after transplantation, these mean scores were not (statistically) significantly different from those of dialysis patients. From M6, the mean scores obtained for the 8 SF-36 dimensions and for the 2 composites scores, PCS and MCS, were not significantly different from those reported in the general population.

Cluster Analysis: Identification of Subgroups With Distinct HRQOL Time Profiles

Longitudinal cluster analysis of time profiles obtained from the 2 composite scores, PCS and MCS, revealed 2 clusters, that is, 2 patient subgroups in which the time profiles of these scores were homogeneous. For both PCS and MCS, the higher cluster included 60% of patients. Figure 2 presents the individual and the mean MCS and PCS time profiles obtained in the 2 clusters between M1 and M36 after transplantation. Sixty-two percent of the patients were classified in the same cluster for the 2 composite scores, that is, either in the

TABLE 1.

Characteristics of the patients included in this study

Variables	Total (n = 337)	%
Age		
Mean	50.9	
SD	13.5	
Sex		
Male	213	63.2%
Female	124	
Education		
College and high school	149	44.2%
Student	99	29.4%
Primary or less	57	16.9%
Occupational status		
Active/other	211	62.6%
Retired	93	37.4%
Living arrangement		
Partner	237	70.3%
Single	72	21.4%
Other	10	3.0%
Patient with rejection	47	13.9%
Patient return to dialysis	4	1.2%
Retransplantation	50	15%
Living/deceased donor	5/332	1.5% / 98.5%
Visit (n, at least)	patient (n)	
2	337	
4	310	
6	223	
8	100	
9	48	

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

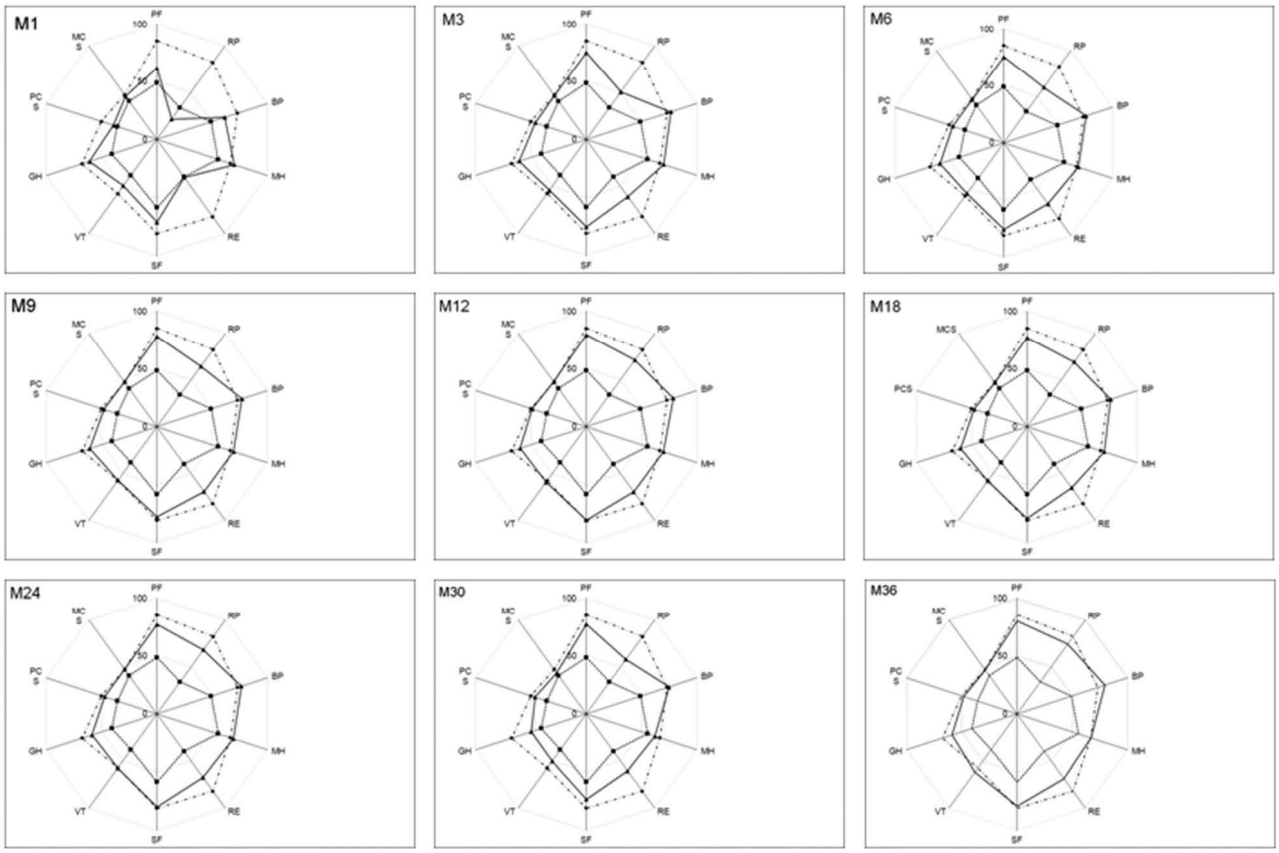


FIGURE 1. Distribution of the mean scores of each dimension of the SF-36 scale. The scores obtained in the 337 kidney graft recipients of the present study are superimposed with previously reported scores in the French general and dialysis populations.

PCS and MCS subgroups with the higher HRQOL or in the PCS and MCS subgroups with the lower HRQOL.The results obtained using longitudinal cluster analysis for the 8 SF-36 dimensions are detailed in, SDC, http://links.lww.com/TP/B176.

Analysis of HRQOL Variations Over Time Within Each Cluster

A linear model with random intercept and zero slope best described MCS and PCS time profiles in the high cluster. This means steady-state of these scores over the studied period. Additionally, the mean values at steady-state (equal to 52.6 ± 2.9 and 51.7 ± 2.5 for MCS and PCS, respectively) were similar to those of the general French population (equal to 47.2 ± 9.7 and 50.3 ± 9.1 for MCS and PCS, respectively)[28] and significantly higher ($P < 0.01$) than the mean scores reported in a French dialysis population (equal to 40.7 ± 11.9 and 35.8 ± 10.0 for MCS and PCS, respectively).[28]

Physical composite scores significantly increased over time in the low cluster (cluster B); the PCS evolution was adequately described by a linear model including a positive slope of 0.22 ± 0.25 month^{-1} ($P < 0.01$) and random effects on both intercept and slope to describe interindividual variability. This suggested, on average, an improvement of PCS close to 5 points in 2 years. Time profiles of MCS in the low cluster were best described using a linear model, including a negative slope (–0.05 ± 0.35 month^{-1}; $P < 0.02$), meaning on average a decline of MCS in the studied period. Large interindividual variability of this slope was found (as showed by the standard deviation of slope).

In cluster B, at both M12 and M24, mean PCS and MCS remained significantly lower than the same scores reported in the general population; moreover, MCS were similar to dialysis population.

Figure 3 shows the evolution over time of HRQOL scores in each cluster for PCS and MCS as compared with the mean SF-36 scores reported in the French general and dialysis populations. Detailed results were shown in SDC, http://links.lww.com/TP/B176. for the 8 SF-36 dimensions.

Individual Factors Associated With the Low and High Clusters

Among the tested covariates, the random forest models selected for PCS and MCS, 8 and 7 covariates, respectively, for adequate classification of each patient in the observed clusters (Table 2.). The muscular weakness self-reported by the patient was the most important covariate to predict the low cluster of PCS. Of note, 6.6% of patients classified in the high PCS cluster reported muscular weakness in the PRO-form against 35.3% in the low cluster. Muscular weakness was significantly associated with age (>50 years), and with self-reported pain and/or leg edema ($P < 0.001$)). The low cluster of MCS was mainly associated to a high serum creatinine value at M12 (>150 μmol/L) and anxiety related by patient. In the high MCS cluster, 2.2 % of patients reported anxiety against 21.8% in the low cluster. Interestingly, the patients with high HRQOL did not seem to suffer from muscular weakness and anxiety: the 25% patients with the highest HRQOL MCS patterns (except 2 patients) reported neither anxiety nor muscular weakness at M3.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

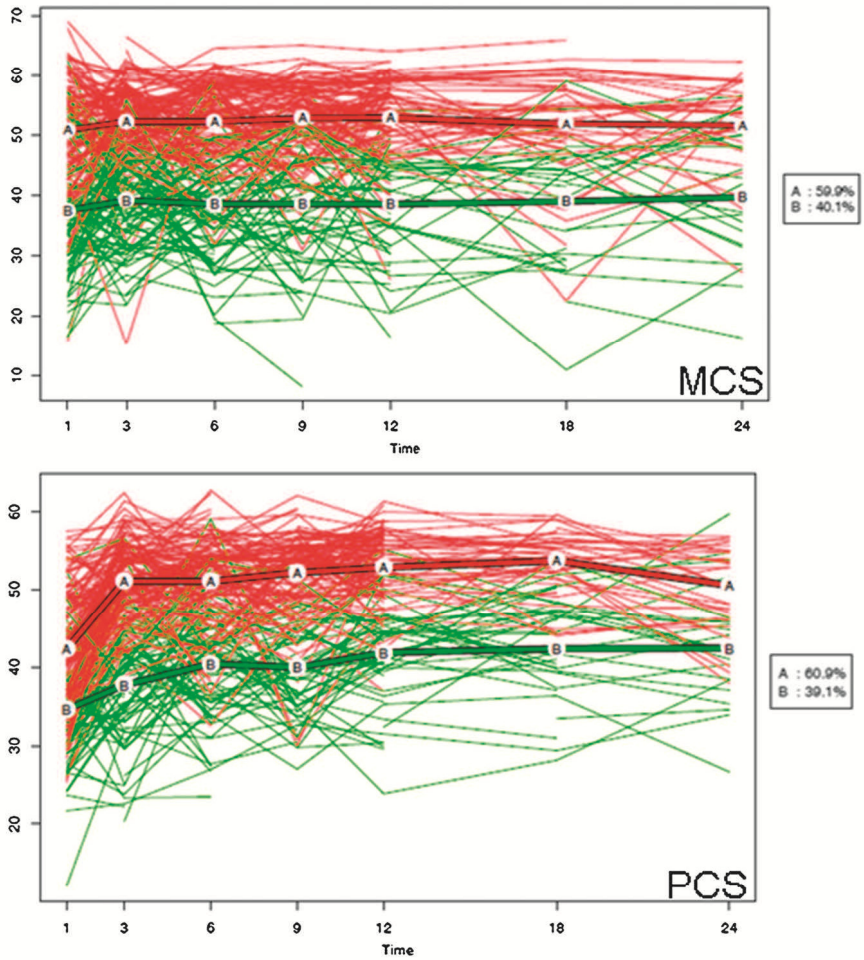


FIGURE 2. Individual and mean time profiles of composite physical and mental scores of the SF-36 scale obtained in each cluster using the KmL method.

Accurate prediction of MCS and PCS clusters were found in the test group (i.e., out-of-bag) used for random forest validation, as shown by low prediction error rates (18% and 21% for MCS and PCS, respectively). Good sensitivity values were obtained also in the test group: 82.8% and 89.9% for MCS and PCS, respectively, whereas specificity was 78.8% and 55.8%, respectively. Moreover, the positive predictive value obtained for MCS and PCS was, respectively, 90.9%

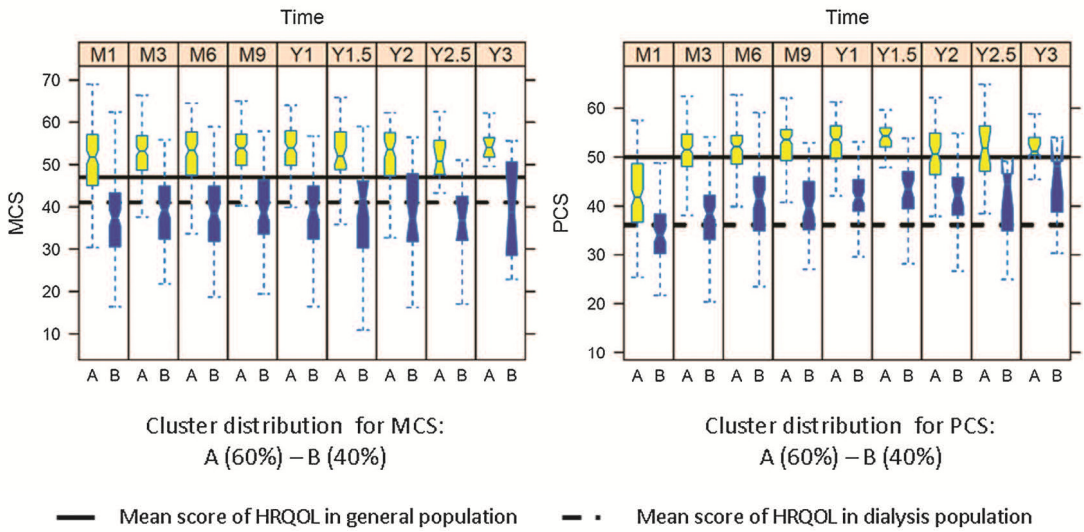


FIGURE 3. Boxplot showing the distribution of HRQOL scores calculated in 337 kidney transplant recipients for the 2 composite scores, MCS and PCS, at M1, M3, M6, M9, M12, M18, M24, and M36 after transplantation, in clusters A (higher cluster) and B (lower cluster). The scores previously reported in the French general and dialysis populations are superimposed on these graphs.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 2.

Covariates associated with the lower HRQOL cluster (B) for the MCS and PCS of the SF-36

Covariates/Dimension	MCS	PCS
MCS_M1 < 40	**	**
PCS_M1 < 40	*	**
Muscular weakness (self-reported) (y)	**	**
Duration of hospitalisation in the first year (days)	**	**
Serum creatinine >150 μmol/L (y)	**	*
Anxiety (self-reported) (y)	**	
Sex[b]		**
Hypertension history (y)	*	
Recipient CMV Status (positive)		*
Living alone (y)		*

y = yes; [a] No patient displayed a low adherence (MMAS ≥ 3).
[b] Sex = Male; [c] serious anemia: hospitalisation for anemia.
Importance of each covariate in the test group (out-of-bag data), where ** denotes the variable most associated with cluster B (first five predictors) and * the others.
CMV indicates cytomegalovirus.

and 80.7%, whereas the negative predictive value was 64.2% and 72.9%, respectively. Results obtained for the 8 SF-36 dimensions are reported in SDC, http://links.lww.com/TP/B176).

The part of the interpatient variability of HRQOL which could be explained by anxiety and muscular weakness was studied (in the whole dataset) using linear regression mixed models. Muscular weakness explained 19% of the interpatient variability of PCS at M3 (i.e., of the variance of intercept). The same approach conducted for MCS showed that introduction in the model of the 2 covariates, muscular weakness and anxiety explained 24% of the interpatient variability of MCS at M3.

DISCUSSION

Globally, HRQOL of the 337 kidney transplant patients included in this study improved over the first 3 months after transplantation and remained stable between M3 and 3 years. The cluster analysis identified 2 subpopulations with specific longitudinal profiles of both PCS and MCS SF36 scores (of note, similar findings were obtained for each SF-36 dimension). The higher HRQOL subgroup (cluster A), which included 60% of patients for MCS and for PCS, exhibited steady-state HRQOL beyond M3, equivalent to the HRQOL reported in the French general population.[33] In the lower HRQOL subgroup (approximately 40% of patients), at M3, the PCS and MCS were lower than that of the general population. Physical composite scores significantly increased in this cluster from M12 to M36 but remained lower than the PCS reported in the general population. In the low cluster, MCS declined over time from M3, and at M12, it was, on average, similar to that of dialysis patients.

The partition obtained herein for MCS was similar to the partition previously proposed by Goetzman et al[3] for SF-36 MCS (59.5/40.5%), in a population including heart, lung, liver, kidney, and allogeneic bone-marrow transplant patients. The association between physical well-being and HRQOL in transplant patients has been less analysed than the association between mental wellness and HRQOL, and no patient partitioning based on physical HRQOL was previously proposed.

The present study showed that anxiety and/or muscular weakness self-reported by patient were 2 essential factors which explained a large part of the interpatient variability of both PCS and MCS. These symptoms were highly frequent in the low clusters, and on the contrary, they were exceptionally reported in the patients included in the highest MCS and PCS clusters. In the whole data set, approximately 10% of patients reported symptoms of anxiety, which is in accordance with Jana et al.[37-39] There was also an overlap between our results and the Goetzman et al's findings on association between MCS longitudinal clusters and anxiety despite that tools used for data collection and evaluation of anxiety were different in the 2 studies. The impact of adverse events (mainly muscular weakness) on HRQOL of transplant patients has not been or has rarely been studied in previous studies. Gentile et al[20] reported that adverse events or recent hospitalization were among the best predictors of low HRQOL. However, their study was cross-sectional, so that "predictive factors" could not be accurately interpreted. In the present study, muscular weakness was reported by patients (50% of patients) but not by physicians in the patient file. This result highlights the divergent perception of the disease or of the discomfort by patients and physicians and the impact of perceived adverse events on HRQOL. Important muscle loss (especially in the legs) is usual within a few weeks after transplantation.[40] Additionally, drugs used in almost all kidney transplant recipients, such as immunosuppressive drugs or statins can induce myasthenia-like syndrome or asthenia. This may explain why physicians might overlook muscle weakness, considering it is expected and not serious.

Beside these 2 factors which could be potentially modifiable by an appropriate management, certain factors significantly associated herein and in other studies[15,20] with poor HRQOL, (e.g., high serum creatinine at M12 and cumulated duration of hospitalization in the first years post-transplantation), identified probably the weakest patients. Sex, age, education level, infectious diseases and nonadherence which were associated with scores obtained for certain dimensions, for example, mental health, have been previously found to be associated with mental HRQOL.[1,3,7,11,14,19,24,41]

A significant association was obtained in the random forest analysis between the PCS and MCS obtained 1 month after transplantation and HRQOL clusters between M3 and M36. It is a general assumed that a concept measured at one time point will be highly correlated to the same concept measured later. Nevertheless, this correlation could be useful to contribute to identify early, the patients with a high risk of poor HRQOL in the long term. Then from M1, these patients could benefit from a psychological support and/or from an appropriate program of physical rehabilitation. Further studies are needed to investigate the impact of such a management (i) on the reduction of both anxiety and muscular weakness and (ii) thus on the improvement of patient HRQOL and outcome. The association between patient's outcomes and both HRQOL and mental health is a new field of research requiring validated psychosocial assessment.[42-46]

We used recent statistical approaches previously applied in other areas but never in transplantation. The combination of methods as longitudinal cluster, random forest, and mixed effects models allowed multivariate analyses of HRQOL (without limitation of covariates tested) appropriate to better understand determinants and source of HRQOL variability.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

The major strengths of the present study are its size, its homogeneity (inclusion of kidney transplant patients only) and its longitudinal design. The longitudinal design allows assessing the changes or the stability of HRQOL over time and identifying individual factors associated with different types of HRQOL time profiles. Moreover, this design together with the statistical models used allows the combined analysis of both quantitative and qualitative data. A classical difficulty with longitudinal studies is that the patients have to be followed-up for the whole duration of the study (up to 3 years) to be kept in statistical analysis. Moreover, owing to the methods used (KmL, random forest and mixed effects model), all appropriate for longitudinal designs with missing data,[29,36] the patients may have missed visits and/or may have been followed-up for different durations and were still analyzed without precluding result interpretation. This study population presented numerous similarities with the overall transplant recipient populations. For instance, mean age, male/female ratio, initial disease, and proportion of retransplantation were similar to that of patients in the French National Cristal registry, the ANZDATA registry, or in the SRTR registry.[27,47-49]

A limitation of our study is that our Random Forest model has not been validated in an independent cohort. However, the model robustness was internally evaluated using a conjunction of bootstrap and out-of-bag testing. Another limitation is that we had very few pretransplantation data; indeed, it could be interesting to have information about HRQOL before transplantation, in particular pertaining to the perception of dialysis. Using an anthropological approach, Desseix et al[50] found that after transplantation, the behavior of patients was strongly linked to their representation of dialysis and to their life during the dialysis period. They identified 3 patient groups with specific behaviors tied to each group of representation. Some patients who lived dialysis as their disease, and expected too much from transplantation, hoped to overcome their illness. These differences of perception could be more relevant than association between duration of dialysis before transplantation and HRQOL after transplantation. This could contribute to explain that herein no association was observed between the mean duration of dialysis before transplantation and the PCS and MCS clusters.

Additionally, dialysis population used for comparison was composed of a majority of patients noneligible for transplantation. Indeed, 15% of the dialysis patients included in the dialysis reference population were registered on transplantation waiting list.[28]

CONCLUSIONS

Two subpopulations of kidney transplant patients were identified for both physical and mental health composite SF-36 HRQOL scores over the 3 first years after transplantation. A majority of patients (60%) exhibited high HRQOL, on average similar to that of the general population. The other subgroup experienced poor HRQOL similar to that of a dialysis patient population.

Anxiety impact has also been observed previously but not muscular weakness which was underreported by clinicians and is not usually clinically supported. Both anxiety and muscular weakness might be potentially modifiable by appropriate interventions. Patients should be asked whether they suffer from muscle weakness and about their level of anxiety early after transplantation at each visit. Psychological support of transplant patients could contribute to improve multiple aspects of psychological distress, including anxiety but also worrying, fear of progression of kidney disease and fear of the future in general, and fear of death. On the other hand, rehabilitation programs could be tested to reduce muscular weakness. Further studies are needed to investigate the impact of such individualized management.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all members of the different teams and contributors who collaborated in EPIGREN for their excellent support and all investigators and patients for their active participation in the study.

REFERENCES

1. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, et al. Health-related quality of life 3 months after kidney transplantation as a predictor of survival over 10 years: a longitudinal study. *Transplantation*. 2014;97:1139–1145.
2. Goetzmann L, Klaghofer R, Wagner-Huber R, et al. Quality of life and psychosocial situation before and after a lung, liver or an allogeneic bone marrow transplant. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:281–290.
3. Goetzmann L, Ruegg L, Stamm M, et al. Psychosocial profiles after transplantation: a 24-month follow-up of heart, lung, liver, kidney and allogeneic bone-marrow patients. *Transplantation*. 2008;86:662–668.
4. Jofré R, López-Gómez JM, Moreno F, et al. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:93–100.
5. Karam V, Castaing D, Danet C, et al. Longitudinal prospective evaluation of quality of life in adult patients before and one year after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:703–711.
6. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, et al. Objective measures of health-related quality of life over 24 months post-liver transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19:1–9.
7. Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, et al. Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study. *Transplantation*. 2013;96:316–323.
8. Limbos MM, Joyce DP, Chan CK, et al. Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients. *Chest*. 2000; 118:408–416.
9. Littlefield C, Abbey S, Fiducia D, et al. Quality of life following transplantation of the heart, liver, and lungs. *Gen Hosp Psychiatry*. 1996;18(6 Suppl): 36S–47S.
10. Ortega T, Deulofeu R, Salamero P, et al. Health-related Quality of Life before and after a solid organ transplantation (kidney, liver, and lung) of four Catalonia hospitals. *Transplant Proc*. 2009;41:2265–2267.
11. Pinson CW, Feurer ID, Payne JL, et al. Health-related quality of life after different types of solid organ transplantation. *Ann Surg*. 2000;232:597–607.
12. Gómez-Besteiro MI, Santiago-Pérez MI, Alonso-Hernández A, et al. Validity and reliability of the SF-36 questionnaire in patients on the waiting list for a kidney transplant and transplant patients. *Am J Nephrol*. 2004;24: 346–351.
13. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, et al. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1013–1023.
14. Wight JP, Edwards L, Brazier J, et al. The SF36 as an outcome measure of services for end stage renal failure. *Qual Health Care*. 1998;7:209–221.
15. Fujisawa M, Ichikawa Y, Yoshiya K, et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Urology*. 2000;56:201–206.
16. Griva K, Stygall J, Ng JH, et al. Prospective changes in health-related quality of life and emotional outcomes in kidney transplantation over 6 years. *J Transplant*. 2011;2011:671571.
17. Fiebiger W, Mitterbauer C, Oberbauer R. Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:2.
18. Monchaud C, Marin B, Estenne M, et al. Consensus conference on a composite endpoint for clinical trials on immunosuppressive drugs in lung transplantation. *Transplantation*. 2014;98:1331–1338.
19. Griva K, Davenport A, Newman SP. Health-related quality of life and long-term survival and graft failure in kidney transplantation: a 12-year follow-up study. *Transplantation*. 2013;95:740–749.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

20. Gentile S, Beauger D, Speyer E, et al. Factors associated with health-related quality of life in renal transplant recipients: results of a national survey in France. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:88.
21. Novak M, Molnar MZ, Szeifert L, et al. Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: a prospective prevalent cohort study. *Psychosom Med*. 2010;72:527–534.
22. Corbett C, Armstrong MJ, Parker R, et al. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96:593–600.
23. Virzì A, Signorelli MS, Veroux M, et al. Depression and quality of life in living related renal transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:1791–1793.
24. Beilby S, Moss-Morris R, Painter L. Quality of life before and after heart, lung and liver transplantation. *N Z Med J*. 2003;116:U381.
25. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74.
26. Ware JE, Snow K, Kosinski M, et al. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation guide. *The Health Institute—New England Medical Center*. 1993.
27. Adl Biomédecine. Rapport de l'Agence de la Biomédecine 2012 - Greffe rénale. 2013. [cited 2013 Aug 11]. Available at: http://www.agence-biomedecine.fr.
28. Boini S, Bloch J, Briançon S, et al. *Rapport qualité de vie - REIN Volet Greffe 2007- Surveillance de la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique terminale*. 2009.
29. Caliński T, Harabasz J. A dendrite method for cluster analysis. *Commun Stat Theory*. 1974;3:1–27.
30. Bates D MM, Bolker B, Walker S. Linear mixed-effects models using Eigen and S4 _ Package 'lme4'. *RCRAN*. 2013.
31. Pinheiro JC, Liu CH, Wu YN. Efficient algorithms for robust estimation in linear mixed-effects models using the multivariate t distribution. *J Comput Graph Stat*. 2001;10:249.
32. Yoo W, Ference BA, Cote ML, et al. A comparison of logistic regression, logic regression, classification tree, and random forests to identify effective gene-gene and gene-environmental interactions. *Int J Appl Sci Technol*. 2012;2:268.
33. INSEE. Présentation de l'enquête décennale de santé 2002–2003. *Site de l'Insee*. 2003.
34. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*. 2001;45:5.
35. Chen X, Ishwaran H. Random forests for genomic data analysis. *Genomics*. 2012;99:323–329.
36. Williams GJ. Rattle: a data mining GUI for R. *R Journal*. 2009;1:45.
37. Jana AK, Sircar D, Waikhom R, et al. Depression and anxiety as potential correlates of post-transplantation renal function and quality of life. *Indian J Nephrol*. 2014;24:286–290.
38. Novak M, Mucsi I, Mendelssohn DC. Screening for depression: only one piece of the puzzle. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1336–1340.
39. Szeifert L, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Symptoms of depression in kidney transplant recipients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:132–140.
40. McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15:149–154.
41. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, et al. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. *J Adv Nurs*. 2014;70(12):2871–83.
42. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol*. 1984;40:1365–1367.
43. Calia R, Lai C, Aceto P, et al. Attachment style predict compliance, quality of life and renal function in adult patients after kidney transplant: preliminary results. *Ren Fail*. 2015;37:678–680.
44. Cukor D, Ver Halen N, Asher DR, et al. Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:196–206.
45. Joe S, Woolley ME, Brown GK, et al. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II in low-income, African American suicide attempters. *J Pers Assess*. 2008;90:521–523.
46. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–370.
47. Registry A. *Australian and New-Zealand Dialysis and Transplantation Association Registry ANZDATA Registry: Annual Report 2013*. Adelaide, South Australia: 2014:2014.
48. Registry S. Scientific Registry of Transplant Recipients. SRTR registry: Annual Report 2012. *Minneapolis*. 2014.
49. Registry: E-E. European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012. *Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands*. 2014.
50. Desseix A, Merville P, Couzi L. [Analysis of hemodialysis and graft representations in patients with chronic renal failure: an anthropological approach]. *Nephrol Ther*. 2010;6:111–120.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Chapitre VI. Evolution et déterminants de l'adhésion chez des patients transplantés rénaux au cours des trois premières années post-transplantation.

L'Organisation mondiale de la santé a estimé que la non-adhésion au traitement médical a autant d'impact sur la santé des patients atteints de maladies chroniques que toute amélioration des traitements médicaux (55). Les caractéristiques de la maladie, les types de médicaments, les effets indésirables, les facteurs psychosociaux liés au patient sont des obstacles à une parfaite adhésion (18,20,127–130). De nombreuses études ont montré l'association entre l'adhésion thérapeutique et la qualité de vie ainsi que divers facteurs psychosociaux tels que la dépression ou l'anxiété (6,10,15,131–135). Les cliniciens sont actuellement de plus en plus attentifs à la bonne adhésion de leurs patients aux recommandations médicales. La non-adhésion peut être isolée ou répétée dans le temps ; ses conséquences seront alors différentes. La plupart des études menées pour analyser l'adhésion aux traitements chez les patients transplantés rénaux se basent sur une approche transversale. Or, pour un patient donné, son adhésion aux traitements varie d'une période à l'autre en fonction de son état de santé, des effets secondaires ressentis et de la perception qu'il a de ses traitements anti-rejets ou des autres traitements. Pour suivre ces changements d'adhésion au fil du temps une approche longitudinale individuelle est donc nécessaire. L'objectif de cette étude était d'étudier les profils individuels d'adhésion au cours du temps jusqu'à 3 ans après une transplantation rénale. Dans la cohorte EPIGREN, l'adhésion de 370 patients transplantés rénaux a été évaluée à l'aide de l'échelle de Morisky-4 items, depuis un mois jusqu'à 36 mois après transplantation. Les modèles mixtes avec processus latent et classes latentes ont été utilisés pour analyser les profils d'évolution de l'adhésion au cours du temps et pour identifier des sous-groupes homogènes de patients. Le modèle retenu a permis d'identifier deux classes latentes (identifiant deux sous-populations homogènes) avec des probabilités postérieures d'appartenance à chaque classe latente très satisfaisantes (≥0,95). Le premier sous-groupe (85% des effectifs) peut être considéré comme adhérent pendant toute la durée du suivi. Le deuxième sous-groupe (15%) est caractérisé par une adhésion initiale plus faible et une non-adhésion en constante augmentation au fil du temps. Ainsi, cela suggère que certains patients ayant un comportement à risque de non-adhésion pourraient être détectés dès les premiers mois post-transplantation. Le jeune âge (inférieur à 50 ans) était associé à l'appartenance au sous-groupe ayant une faible adhésion. Les épisodes de dépression et une qualité de vie mentale dégradée étaient également retrouvés associés à une mauvaise adhésion. Ce travail suggère que le suivi des patients transplantés

BY-NC-ND

rénaux devrait inclure l'évaluation de l'adhésion et de la qualité de vie très tôt après la transplantation et de façon répétée afin de pouvoir précocement détecter des patients à risque de non-adhésion et individualiser leur prise en charge, avec des interventions appropriées visant à améliorer leur adhésion aux traitements. Ces démarches pourraient être intégrées à certains ateliers d'éducation thérapeutique.

Cette étude fait l'objet d'une publication soumise dans la revue Transplant International.

BY-NC-ND

Adherence after kidney transplantation: time-profiles and determinants.

Claire Villeneuve [a,b], Caroline Monchaud [a,b,c] , Marie-Laure Laroche [a,d] , Marie Essig [b,c,d,e], Lionel Couzi [f,g], Nassim Kamar [h,i,j], Pierre Marquet[a,b,c,d], Annick Rousseau[b,c,k] on behalf of the EPIGREN study group[1]

[a] CHU Limoges, Department of Pharmacology, Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, F-87000 Limoges, France

[b] INSERM, UMR-850, F-87000 Limoges, France

[c] FHU SUPORT, Limoges, F-87000, France

[d] Univ Limoges, Faculty of Medicine, F-87000 Limoges, France

[e] Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, F-87000, Limoges, France

[f] Department of Nephrology, Transplantation, Dialysis, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Pellegrin, Bordeaux, France.

[g] CNRS-UMR 5164 Immuno ConcEpT, Bordeaux University , Bordeaux, France

[h] Department of Nephrology and Organ Transplantation, CHU Toulouse, Toulouse, France

[i] Université Paul Sabatier, Toulouse, France

[j] INSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

[k] Univ Limoges, Faculty of Pharmacy, Department of Biophysics, F-87000 Limoges, France

(1) JC. Aldigier [e], J. Allard [e], V. Allot [e], F. Bocquentin [e], A. Coubret [a], L. Couzi [f,g], A. Desseix [f], M. Essig [b,c,d,e], N. Kamar [h,i,j], M.L. Laroche [a, c], P. Marquet [a,b,c,d], P. Merville [f,g], C. Monchaud [a,b,c] , Y. Nouaille [a], J.P. Rérolle [b,c,e], L. Rostaing [h,l,m], A. Rousseau [b,c, k], C. Villeneuve [a, b].

Authorship:

Annick Rousseau and Claire Villeneuve participated in data analysis and manuscript writing.

BY-NC-ND

Caroline Monchaud participated in manuscript writing.

Pierre Marquet participated in research design, coordinated the EPIGREN trial and participated in manuscript writing.

Marie-Laure Laroche participated in research design, clinical trial and manuscript writing.

Marie Essig, Lionel Couzi and Nassim Kamar participated in the clinical trial.

Funding sources: The EPIGREN trial was supported by the French ministry of health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interregional 2006), the Direction de la Recherche et de l'Innovation, Limoges University Hospital, The French Medicine Agency and the Agence de Biomédecine.

Corresponding author contact information:

Claire Villeneuve

2, avenue Martin-Luther-King

87042 LIMOGES, France

Tel: 33 5 55 05 63 33 / Fax: 33 5 55 05 62 98

claire.villeneuve@chu-limoges.fr

Running Title: Adherence after kidney transplantation: time-profiles and determinants.

Keywords: adherence, immunosuppressant, kidney transplantation

Conflict of interest statement: The authors declare no funding or conflicts of interest.

BY-NC-ND

Abstract

Longitudinal approach has rarely been used to investigate adherence changes over time in kidney transplant patients. The objective of this study was to analyze adherence-time profiles to immunosuppressants during the first years after kidney transplantation. In a cohort of 370 kidney transplant recipients, adherence was repeatedly estimated with the four-item Morisky scales from one month up to 36 months post-transplantation. Mixed models with latent process and latent classes were used to analyze adherence time-profiles and identify homogenous patient subgroups. The best model included two latent classes. Eighty five percent of patients were classified as adherent throughout the whole follow-up time. The second subgroup (15%) was characterized by both a lower baseline adherence ($p<10^{-3}$) and a non-adherence increasing over time. An age lower than 50 years was predictive of poor adherence. Furthermore, non-adherent patients presented more cases of depression (13% *vs* 5% p=0.001) and at one month post-transplantation poor adherence and lower mental quality of life (41±13 *vs* 47±11, p=0.015) than adherent patients. Based on the individual adherence time-profiles in kidney transplant patients, this work suggests that an early detection of patients at-risk of non adherence is possible, enabling to conduct preventive actions.

BY-NC-ND

Introduction

Adherence is an increasing source of concern for clinicians, policy-makers and health managers. Adherence to treatment has been defined as the extent to which the patient's history of therapeutic drug-taking coincides with the prescribed treatment (*1*). The World Health Organization considered that non-adherence to medical treatment has a strong impact on the health of patients with chronic disease as far as any improvement in specific medical treatments is involved (*1-4*). The prevalence of non-adherence of kidney transplant patients reported in the literature ranges between 15% and 30%, depending on the time post-transplantation and the method of evaluation (5-12). It is a critical determinant of outcome, with an increased risk of late rejection, chronic allograft dysfunction and graft loss in low-adherent patients (13, 14). The difficulties in optimizing adherence include drugs regimens, adverse events, social and patient-related factors. Non-adherence can be either isolated or repeated over time with different consequences in each of these two situations. Thus, in the Chrishlom et al's study, only the patients with repeated missed doses per period were considered to be non-adherent (15). Moreover, as non-adherence is a time-dependant behavior, Massey et al. argued for longitudinal studies to be taken into consideration in the perception and adherence behavior changes over time (9, 16). Classically, adherence is assessed using indicators based on questionnaires or pill counts. The extent of correlation between these intermediate outcomes and the actual quantities of prescribed drugs is unknown. Therefore, the amount of interest cannot be measured directly and is evaluated instead by different outcomes or items. Adherence is sensitive to the method of measurement and there is no gold standard (17).

The Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) which is a generic self-reported medication-taking behavior scale is a widely used self-questionnaire validated in several languages, for a large variety of medical conditions (18). The evolution of adherence to immunosuppressants over time in transplant patients based on individual adherence time-profiles has not been reported. The complexity of such a longitudinal analysis is related to the lack of directly measured amount of interest and is evaluated instead on an ordinal scale. A new approach based on non linear mixed models with latent processes

BY-NC-ND

has recently been developed for similar issues in psychometrics, in particular to analyze cognitive decline over time (19, 20). These methods were shown to adequately take into account both curvilinear outcomes and scores with ceiling/floor effects which are characteristics of scores such as the MMAS (21).

The aim of this article was to propose an approach based on a non-linear mixed model with latent process (i) to describe the evolution over time of (unobserved) adherence in kidney transplant patients, (ii) to identify early on patients with increasing and pervasive non-adherence behavior (iii) to examine the individual factors associated with poor adherence and the association between drug exposure and adherence.

Methods

Design and study population

This study included patients enrolled in a multicentre prospective cohort, entitled "EPIGREN", of 345 adult kidney transplant recipients (*22*). The EPIGREN cohort was promoted by the Limoges University Hospital and complied with the legal requirements of the Declaration of Helsinki. It received approval and authorization from the regional Ethics Committee (n° 06-040 on 19/05/2006), the French Medicine Agency (n°060566 on 08/08/2006) and the National Committee for Informatics and Liberties (907275 ACT) in 2006. All patients gave their written consent.

Data collection

Patients were included within the first month post-transplantation and the schedule of follow-up clinic visits included up to 7 visits during the first two years post-transplantation. Very few patients had additional visits at 30 and 36 months. At each visit, data were obtained from medical records and patients filled in self-questionnaires.

Adherence assessment by the patient

Self-reported Morisky 4-Item Medication Adherence Scale (MMAS-4), was used to assess drug adherence in all the patients (23). Classically, patients are considered good-adherent, medium-adherent and non-adherent for MMAS-4 = 0, 1-2 and 3-4, respectively. Previously, we had assessed

BY-NC-ND

sensitivity and specificity of this tool in a patient-subgroup of the EPIGREN cohort (i.e. during the first 18 months of inclusion), by comparing answers obtained using MMAS-4 with those obtained in face-to-face interviews with a trained pharmacologist (considered as the reference method). High estimates of sensitivity (98.7%) and specificity (80%) were obtained from 389 interviews with 172 patients (24).

Covariates

The screening and selection of covariates was performed as part of non-linear mixed modeling with latent process developed to describe the evolution over time of adherence. The potential covariates considered to investigate adherence inter- and intra-patient variability were socio-demographic data collected from patients (educational and social level, marital status), pre-transplantation data collected from the medical records (recipient age, gender, dialysis before transplantation, rank of transplantation, co-morbidities, donor and recipient CMV and EBV serologic status), biological and clinical follow-up recipient data (hemoglobin level, serum creatinine levels and adverse events, infections and hospitalizations).

Patient self-reported forms were also used to collect at scheduled visits follow-up data such as Health Quality of life (HQOL) data using the short-form health survey (SF-36) (*25*), and adverse events (*26*). The adverse events reporting form included the following symptoms: malaise, pain, muscle weakness, weight changes, oedema, depression, anxiety, sleep disorder, physical modifications, sexual disorders, diarrhea (*23, 24, 27*). For each reported adverse event, patients were invited to score the level of the induced discomfort from 1 (no discomfort) to 5 (very high discomfort). These discomfort scores were dichotomized as ≤2 versus >2 (*22*).

Patients who filled out the self-questionnaires at least at one visit within the first 2 years post-transplantation were included in the present study.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using R version 3.0. (R Project for Statistical Computing: http://www.r-project.org). Categorical data were reported as frequency and percentage and

BY-NC-ND

continuous data as mean ± standard deviation. Comparisons between groups were performed using the Pearson chi-square test for categorical data and one way Anova or t-test for continuous data. The Bonferroni risk correction was applied in case of multiple comparisons. The Pearson's coefficient test was used for linear correlation between quantitative variables. Two-sided P-values <0.05 were considered to be statistically significant.

In order to i) study the individual evolution of non-adherence over time, ii) distinguish different adherence behaviors and iii) identify predictive factors of "repeated" non-adherence, adherence time-profiles over the first 24 months post-transplantation were analyzed using mixed models with latent process and latent classes implemented in the lcmm R package (https://cran.prroject.org/web/packages/lcmm/lcmm.pdf (*28*). The models with latent process have two components, a measurement model which links the latent variable (i.e. herein the unobserved adherence) with the observations (i.e. the MMAS-4) and a structural model which explains the latent variable structure. In the measurement model, a link function transforms the observed outcome measure into a Gaussian latent variable. The adherence inter-patient heterogeneity was investigated using a mixed model with latent classes. Parameters of the nonlinear link function and of the latent process mixed model were estimated simultaneously using a maximum likelihood method assuming that missing data are missing at random. Influence of covariate(s) was investigated both (i) to predict the class membership and (ii) to improve the fit, in the structural model.

Dosage of calcineurin inhibitors were adjusted using blood residual concentration measurements. The proportions of subtarget residual concentrations per patient were compared in the different latent classes. Moreover, at each scheduled visit, the mean residual concentrations was compared between the different latent-classes of adherence.

The predictive ability of the model to classify the patients in the different long-term classes of adherence was assessed using the first 6 months post-transplantation data. Therefore four patient groups were constituted; each group included data collected until M6 for one quarter of the population and data collected up to M24 for the remaining patients.

BY-NC-ND

Results

1) Characteristics of the population

The EPIGREN cohort included 345 consecutive de novo transplant recipients who underwent kidney transplantation between 2007 and 2011 (median follow-up: 12 months). Only 19 patients out of 345 were not followed until the cohort study closure for the following reasons: 2 patients withdrew their consent, one moved to another city, 9 experienced graft failure and 7 died. The main socio-demographic and clinical characteristics of the population are summarized in table 1.

At one month post-transplantation, most of the patients (*i.e.* 234, 68%) received tacrolimus (BID, 50% or QD, 18%) and mycophenolate mofetil BID (MMF). Over the first 3 years post-transplantation, 95% (328 /345 patients) and 87% (300/345) of the patients were prescribed at least once tacrolimus (BID, 70% or QD, 25%) and MMF, respectively.

2) Adherence over the 2 first years post-transplantation

One thousand six hundred and three questionnaires were collected from the 345 included patients. The majority of patients (90%) filled out the questionnaires at least at 4 visits during their follow-up (table 2). At one month post-transplantation, 93% of the patients were considered as adherent (with a MMAS-4 =0) and the remaining 7% were considered medium-adherent (with MMAS-4 equal 1 or 2). Non-adherence increased over time to reach 20 % of medium-adherent patients at 2 years post-transplantation (table 2). Only one patient had a score MMAS=3 (at 6 months post-transplantation). Non-adherence was reported as being “careless at times” about taking the medicine (215 cases) and “forgetting to take the medicine” (172 cases).

No patients were found to have subtarget drug concentrations (i.e. under 80 ng/mL and 5 ng/mL for cyclosporine and tacrolimus respectively) and a MMAS score >0 at the same visit. This could suggest strict respect of prescribed drugs before the clinical visits even by patients who declared themselves as poor adherents.

3) Latent class model estimation

BY-NC-ND

Among the models tested, at the level of the latent process used for transformation of observed MMAS score values, a quadratic I-spline link function led to the smallest Bayesian information criterion (BIC). A I-spline transformation with 3 manual nodes dividing the patients into two categories (adherent (MMAS=0) versus non-adherent patients (MMAS-4 >0)) was selected on the basis of BIC. The change over time of adherence (seen as the latent process underlying the MMAS-4) was described using a linear function of post-transplantation time after adjustment on the covariate diarrhea on the intercept (presence of diarrhea during the first month: yes, versus no). A non-structured matrix was selected for the random effects on intercept and slope which accounted for inter-patient variability. Two hundred and ninety three patients (85%) were classified *a posteriori* in the latent class of adherent patients versus 52 (15%) classified in the non-adherent latent class. As a mixture model for a class-specific time effect on the latent process was selected, intercept and slope of adherence with time were different in the two classes (table 3). Adherence remained stable in the class of adherent patients with a slope close to zero (slope in the latent scale = 0.0092 ±0.0044 month-1) while it worsened with time in the non-adherent patients (with a positive slope in the latent scale = 0.123 ±0.012 month-1) (Figure 1). Recipient age (dichotomized age >50 years, yes, versus no) was found to be highly predictive of class membership (p=0.00004): patients aged over 50 years were more adherent (the MMAS baseline values assessed at one month post-transplantation were on average 0.42 higher than in younger patients). The parameter estimates obtained are presented in table 3. The quality of the posterior classification was highly satisfying as the means of the posterior probability of belonging to each latent class over the subjects classified in the latent classes of non-adherent and adherent were 0.98 and 0.95 respectively. Thereby, the subjects were not ambiguously classified in each latent class. Weighted subject-specific predicted trajectories demonstrated a very good fit of the longitudinal data (Figure 2). Diarrhea episodes slightly increased non-adherence (p = 0.021) (Figure 3). The same model was tested taking into account a follow-up of three years instead of two. Despite numerous missing data within the third year of follow-up, the parameters obtained were similar to those previously found (table 3). Interestingly, the means of the

BY-NC-ND

individual percentage of subtarget concentrations were not significantly different between the two classes (Table 4). No association was found between the individual proportions of subtarget concentrations and the adherent classes (ROC area under the curve = 0.52). Moreover the observed mean concentrations in the two classes at each visit were not significantly different.

4) Description of patients belonging to the adherent and non-adherent latent classes

On average, the follow-up duration was similar in the 2 classes: 9.1±8.5 *vs* 9.2±8.3 months for adherent and non-adherent classes respectively (p=0.932). Only 2 patients (1%) presented more than 2 episodes of non-adherence (i.e. missed dose or delayed intake), which could be considered as "repeated" non-adherence in the adherent class while they were 32 (62%) in the non-adherent class. In the adherent class, 54 out of the 293 patients (18.5%) reported a single non-adherence episode and 11 (3.7 %) reported non-adherence episodes twice or three times. In the non-adherent class, all patients, except 4, reported at least 2 non-adherence episodes during their follow-up (Table 5). In the non-adherent class, significantly more patients reported depressive syndromes (13% *vs* 5% p=0.001) and a lower quality of life (mean mental composite score of the SF36 scale = 41±13 *vs* 47±11, p=0.015) both evaluated 1 month after transplantation. The proportions of patients who experienced infection, adverse events and acute rejection did not differ between the 2 classes (Table 5).

In a second step, we used data collected until 6 months post-transplantation only (M6) for 25% of the patients while the full profiles were used for the remaining patients. The latent classes obtained in the same patients either with the data collected until M6 or with the full profiles were compared in order to assess the ability to determine the adherence class between M1 and M24 using data collected up to M6 only. Comparison of the results obtained showed an acceptable error rate with the six month-follow-up (table 4) as 13 out of 393 (4.4 %) and 13 out of 52 (25 %) were misclassified in the adherent and non-adherent latent classes respectively. Good sensitivity and specificity values were obtained (75 % and 95.5% respectively) in this comparison. Moreover, high positive and negative predictive values of the M6 database were obtained (75% and 95.5% respectively). Among

BY-NC-ND

the 13 patients classified in the adherent class using the full adherence profile and in the non-adherent class with the profiles collected until M6, 11 reported a single episode of non-adherence within the first 6 months post-transplantation and no episode beyond 6 months post-transplantation. On the other hand, the 13 patients wrongly classified in the adherent subgroup with the six month-follow-up had none or only one episode before 6 months. This suggests that these 12 patients were initially adherent and became non-adherent later.

Discussion

Two sub-populations were identified in this kidney transplant cohort: an adherent patient subgroup (85% of patients) who remained adherent during the first 2 years post-transplantation; a non-adherent patient subgroup characterized by non-adherence increasing linearly over time. No association was found between drug concentrations and adherence classes. Repeated non-adherence episodes before M6 were predictive of non-adherence later and change of behavior from non-adherent before M6 to adherent later was the exception. Massey *et. al*'s study argues in favor of analysis of adherence follow-up. Based on two measurements of adherence, they observed that more than 40% of the patients changed their adherence behavior from 6 weeks to 6 months post-transplantation (the adherent patient becoming non-adherent and the non-adherent patient becoming adherent less frequently) (16).

Previously, the adherence in transplant patients was analyzed mainly using cross-sectional studies. Most of them were based on a single assessment (*7, 10, 14, 29*) but a few studies used a repeated cross-sectional design (*5, 9*). With cross-sectional data, the collected information is representative at a single period in time, so such studies are not appropriate to consider the sequence of events experienced by patients. To the best of our knowledge, only few studies were based on a longitudinal analysis (*9, 12, 13, 16*). Using multilevel logistic and linear regression in two longitudinal studies, Massey and al found a significant increase of non-adherence in kidney transplant patients (up to 31% at 18 months) and a decreased perceived necessity of medication over time (9, 16). De Geest *et al.*

BY-NC-ND

used logistic regression, with generalized estimating equations to test the magnitude and evolution of non-adherence odds-ratios from pre-transplant until three years post-transplantation (*13*). This method also recognizes the patient seen on different occasions as being the same person; it takes into account correlations between repeated measurements performed in the same patient over time. However this generalized estimating equations method neither permits the investigation of a time-effect (i.e. the shape of adherence time-curves), nor explains population heterogeneity with identification of subpopulations.

The proportions of non-adherent patients largely differ both between studies reported in the literature and within each study over time (*5-7, 11, 30, 31*). De Geest et al. reported percentages of non-adherent patients varying with time; a minimum percentage was observed 6 months after kidney transplantation (8%); this percentage achieved 15 % at 36 months. On the contrary, both Massey *et al.* and Couzi *et al.* found a percentage of non-adherent kidney transplant patients continuously increasing up to 34.6% at M24 and 31% at 18 months post transplantation in their respective studies. The apparent inter-visit variability in the proportions of non-adherent patients could be partially explained by the fact that the analyzed samples included different patients, enrolled at different periods. Furthermore, in the cross-sectional studies, a patient can be considered as non-adherent, at a given period, because of a single missed dose. Obviously, a single incident of non-adherence (*e.g.* a missed dose or carelessness at times) cannot have the same impact on patient outcome as repeated ones. It was shown that early underexposure to immunosuppressants after kidney transplantation was predictive of biopsy proven acute rejection occurring in the first month, as well as in the first year post-transplantation (*11, 32*). Yet, the impact of non-adherence behavior is not usually simultaneous with missed drug doses. Thereby, in the present study, we hypothesized that the clinical impact of non-adherence depends on its evolution over

BY-NC-ND

time. We therefore focused on this evolution in order to identify early on the patients with at-risk behaviors. We found non-adherence scores which increased linearly over time in the non-adherent class; this could increase the risk of developing severe events over time. Adverse events, living alone, a high educational level, and immunosuppressive regimen were found to be associated with non-adherence in several studies but not in all of them (*5, 6, 14, 30, 33-37*). Herein, occurrence of diarrhea (which is a well-known side-effect of tacrolimus and mycophenolate mofetil (*38-41*)) was significantly associated with a deterioration of adherence in the whole studied population but this relationship only poorly explained adherence variability. A young age has been largely reported as a risk factor of poor adherence (*5, 7, 9, 10, 12, 13, 29, 31, 42-44*). Psychological determinants of adherence have also been largely studied (*6, 29, 42-44*). Among all of them, depression has been reported to increase the risk of non-adherence (*6, 42, 45-47*). The model proposed confirms these associations between non-adherence and both age and depression. Beside, we found that patients classified in the non-adherence class presented at one month post-transplantation a Health Quality of Life lower than adherent patients. Contradictory results were previously reported on the relationship between quality of life and adherence: Goreski et al. found an association while Jerant et *al.* reported no correlation between quality of life and adherence (*29, 48*). The association between adherence and socio-demographic characteristics such as social isolation, family support, educational level or gender has previously been found (*10, 45, 47, 49, 50*). Consistently, the risk of being medium-adherent in our cohort was 3 times higher in patients with a high study level. Acute rejection was found not to be associated with non-adherence in the present as well as in previous studies (5, 9, 14).

Adherence is notoriously sensitive to the method of measurement, and there is no gold standard (*17*). The need for methodological cross assessments was mentioned in previous works but rarely

BY-NC-ND

performed. In a first step of our cohort study, data were collected from clinical files, patient follow-up notebooks and self-questionnaires (i.e. MMAS to assess non-adherence) and face-to-face interviews with a trained pharmacologist. The drug concentrations measured concomitantly with adherence assessment at scheduled visits or measured for individual dose adjustments were found unable to detect non-adherence probably because the patients tended to better follow their prescriptions before the clinical visits with their nephrologists or scheduled blood sampling. The elimination half-life of cyclosporine and tacrolimus allowed reaching the target concentrations even after several missed doses provided that the patient comply with the prescriptions during the last days preceding the scheduled visits. We propose a new model that enables detecting early on (within the first 6 months post-transplantation) the patients who will have the highest risk of being non-adherent in the first two years post-transplantation. Once detected, some virtual systems such as embodied conversational agent systems for ambulatory management in the poor adherent patients could be a new tool to test to improve their outcome (*51*).

The strengths of the present study are the longitudinal approach, the mixed effects model used and the follow-up of immunosuppressant exposure data. The drop out rate (19/345) could be considered as low for a follow-up of two years (*52*). Besides, the patients may have missed visits and/or be followed-up for different durations and still be analyzed without precluding result interpretation. The approach used investigated the adherence-time course (*i.e.* magnitude and shape of the time-profiles within the subpopulations identified) which is impossible in studies based on a single measurement of adherence. The mixed model used with latent process allows to adequately take into account the ordinal MMAS score while avoiding floor and ceiling effects and to identify early on non-adherent patients which could help to prevent the increase of non-adherence over time (*52*).

The first limitation of our study is the lack of pre-transplantation data, preventing us from identifying pre-transplantation risk factors of poor adherence. Previous studies found that non-adherence six months after transplantation and beyond could be associated with pre-transplant non-adherence

BY-NC-ND

(11, 13). Secondly no long-term patient outcome data were available (*i.e*. graft survival). Further studies are needed to confirm the impact of non-adherence on graft outcome in long-term analysis.

Conclusion

In summary, this study identified in kidney transplant patients, two subpopulations with different time-profiles of adherence over the first two years post transplantation and confirmed the deterioration of adherence over time in the non-adherent patient subgroup.

These findings suggest that the evaluations of adherence and HQOL early on after transplantation, to characterize patients' adherence profile could be implemented in the current practice to individualize the management of kidney transplant patient, with appropriate interventions aiming at improving adherence.

Acknowledgements

We thank all members of the different teams and contributors who collaborated in EPIGREN for their excellent support and all the investigators and patients for their active participation in the study.

We especially thank Aurélie Desseix and Séverine Ponsard for their precious help in collecting patients' data and their excellent support.

BY-NC-ND

Reference

1. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action World Health Organization publications 2003.
2. Graves JW. Management of difficult-to-control hypertension. Mayo Clin Proc 2000; 75 (3): 278.
3. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev 2002 (2): CD000011.
4. Stein MD, Rich JD, Maksad J, et al. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected methadone patients: effect of ongoing illicit drug use. Am J Drug Alcohol Abuse 2000; 26 (2): 195.
5. Couzi L, Moulin B, Morin MP, et al. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. Transplantation 2013; 95 (2): 326.
6. Cukor D, Newville H, Jindal R. Depression and immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. Gen Hosp Psychiatry 2008; 30 (4): 386.
7. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. Transpl Int 2005; 18 (10): 1121.
8. Massey EK. Recommendations on How to Improve Medication Adherence Studies in the Field of Transplantation. Transplantation 2015.
9. Massey EK, Tielen M, Laging M, et al. Discrepancies between beliefs and behavior: a prospective study into immunosuppressive medication adherence after kidney transplantation. Transplantation 2015; 99 (2): 375.
10. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, et al. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. J Adv Nurs 2014.
11. Rodrigue JR, Nelson DR, Hanto DW, Reed AI, Curry MP. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. Prog Transplant 2013; 23 (4): 319.
12. Russell CL, Ashbaugh C, Peace L, et al. Time-in-a-bottle (TIAB): a longitudinal, correlational study of patterns, potential predictors, and outcomes of immunosuppressive medication adherence in adult kidney transplant recipients. Clin Transplant; 27 (5): E580.
13. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. Transpl Int 2014; 27 (7): 657.
14. Tielen M, van Exel J, Laging M, et al. Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: a 2-year follow-up study. J Transplant 2014; 2014: 675301.

BY-NC-ND

15. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. Clin Transplant 2001; 15 (5): 330.
16. Massey EK, Tielen M, Laging M, et al. The role of goal cognitions, illness perceptions and treatment beliefs in self-reported adherence after kidney transplantation: a cohort study. J Psychosom Res 2013; 75 (3): 229.
17. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clin Ther 1999; 21 (6): 1074.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986; 24 (1): 67.
19. Marioni RE, Proust-Lima C, Amieva H, et al. Cognitive lifestyle jointly predicts longitudinal cognitive decline and mortality risk. Eur J Epidemiol; 29 (3): 211.
20. Proust-Lima. A nonlinear model with latent process for cognitive evolution using multivariate longitudinal data. 2007.
21. Proust-Lima C, Amieva H, Jacqmin-Gadda H. Analysis of multivariate mixed longitudinal data: a flexible latent process approach. Br J Math Stat Psychol; 66 (3): 470.
22. Villeneuve C, Laroche ML, Essig M, et al. Evolution and Determinants of Health-Related Quality-of-Life in Kidney Transplant Patients Over the First 3 Years After Transplantation. Transplantation 2015; 100 (3): 640.
23. Biomédecine Adl. Rapport de l'Agence de la Biomédecine 2012 - Greffe rénale. 2013 [cited 2013 Aug 11] .Available from: http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/06-rein/synthese.htm.
24. Marquet P, Merville P, Kamar N, et al. Pharmacoepidemiological study in renal transplantation: comparison of different tools for the collection of data on treatments, side effects and compliance. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2011; Volume 87 (Issue Supplement S1): pages S9.
25. Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. J Clin Epidemiol 1998; 51 (11): 1013.
26. Gentile S, Beauger D, Speyer E, et al. Factors associated with health-related quality of life in renal transplant recipients: results of a national survey in France. Health Qual Life Outcomes 2013; 11 (1): 88.
27. Boini S, Leplege A, Loos Ayav C, Francais P, Ecosse E, Briancon S. [Measuring quality of life in end-stage renal disease. Transcultural adaptation and validation of the specific Kidney Disease Quality of Life questionnaire]. Nephrol Ther 2007; 3 (6): 372.
28. Proust-Lima. Package 'lcmm'. 2012.
29. Gorevski E, Succop P, Sachdeva J, et al. Is there an association between immunosuppressant therapy medication adherence and depression, quality of life, and personality traits in the kidney and liver transplant population? Patient Prefer Adherence 2013; 7: 301.
30. Dharancy S, Giral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux GP. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. Clin Transplant 2012; 26 (3): E293.

BY-NC-ND

31. Lennerling A, Forsberg A. Self-reported non-adherence and beliefs about medication in a Swedish kidney transplant population. Open Nurs J; 6: 41.
32. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. Transplantation 2008; 86 (8): 1043.
33. Beckebaum S, Iacob S, Sweid D, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. Transpl Int 2011; 24 (7): 666.
34. Hugon A, Roustit M, Lehmann A, et al. Influence of Intention to Adhere, Beliefs and Satisfaction About Medicines on Adherence in Solid Organ Transplant Recipients. Transplantation 2014.
35. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. Transplantation 2012; 95 (2): 333.
36. Liu J, Liu S, Yan J, Yi Q, Huang H. Adherence to Immunosuppressive Medication in Renal Transplant Recipients From Follow-up Outpatient in China: Association of 2 Different Measurement Methods. Clin Ther 2015; 37 (11): 2572.
37. Weng FL, Israni AK, Joffe MM, et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2005; 16 (6): 1839.
38. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. Am J Kidney Dis 2008; 51 (3): 478.
39. Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. Drugs 1996; 51 (2): 278.
40. Savvidaki E, Papachristou E, Kazakopoulos P, Papasotiriou M, Vardoulaki M, Goumenos DS. Gastrointestinal disorders after renal transplantation. Transplant Proc; 46 (9): 3183.
41. Woillard JB, Rerolle JP, Picard N, et al. Risk of diarrhoea in a long-term cohort of renal transplant patients given mycophenolate mofetil: the significant role of the UGT1A8 2 variant allele. Br J Clin Pharmacol; 69 (6): 675.
42. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 2000; 160 (14): 2101.
43. Jindal RM, Neff RT, Abbott KC, et al. Association between depression and nonadherence in recipients of kidney transplants: analysis of the United States renal data system. Transplant Proc 2009; 41 (9): 3662.
44. Weng FL, Chandwani S, Kurtyka KM, Zacker C, Chisholm-Burns MA, Demissie K. Prevalence and correlates of medication non-adherence among kidney transplant recipients more than 6 months post-transplant: a cross-sectional study. BMC Nephrol 2013; 14 (1): 261.

BY-NC-ND

45. Jana AK, Sircar D, Waikhom R, et al. Depression and anxiety as potential correlates of post-transplantation renal function and quality of life. Indian J Nephrol 2014; 24 (5): 286.
46. McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. Am J Transplant 2014; 15 (1): 149.
47. Novak M, Molnar MZ, Szeifert L, et al. Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: a prospective prevalent cohort study. Psychosom Med 2010; 72 (6): 527.
48. Jerant A, DiMatteo R, Arnsten J, Moore-Hill M, Franks P. Self-report adherence measures in chronic illness: retest reliability and predictive validity. Med Care 2008; 46 (11): 1134.
49. Drent G, De Geest S, Dobbels F, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Symptom experience, nonadherence and quality of life in adult liver transplant recipients. Neth J Med 2009; 67 (5): 161.
50. Szeifert L, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Symptoms of depression in kidney transplant recipients: a cross-sectional study. Am J Kidney Dis 2010; 55 (1): 132.
51. Bickmore TW, Utami D, Matsuyama R, Paasche-Orlow MK. Improving Access to Online Health Information With Conversational Agents: A Randomized Controlled Experiment. J Med Internet Res; 18 (1): e1.
52. Tueller SJ, Deboeck PR, Van Dorn RA. Getting less of what you want: reductions in statistical power and increased bias when categorizing medication adherence data. J Behav Med 2016.

BY-NC-ND

Table 1. Characteristics of the patients included in the study (n = 345)

Variable	Total	Included between oct 2007 and 2008	Included between 2008 and 2009	Included between 2009 and 2010	Included between 2010 and 2011
Age, mean±SD (years)	51.1±13.1	50.0±13.0	52.3±12.9	50.8±14.6	49.3±11.0
Gender (M/F)	219/126	59/28	64/37	76/47	20/14
Education					
University and College n (%)	101 (29.3%)	22	33	36	10
Primary and high school n (%)	223 (64.6%)	58	65	79	21
Unknown n (%)	21	7	3	8	3
Occupational status					
Active/other n (%)	141 (40.9%)	33	47	42	19
Retired/without prof.activity n (%)	180 (52.2%)	44	52	72	12
Unknown n (%)	24	10	2	9	3
Living arrangement					
Partner n (%)	242 (70.1%)	59	69	86	28
Single n (%)	74 (21.5%)	21	26	23	4
Unknown n (%)	29	7	6	14	2
Number of transplantation					
1	314				
>1	31				
Number of patients with acute rejection	46 (13.3%)				
Number of patients who went back to dialysis	4 (1.2%)				
Number of visits					
>=4	310				
>=6	223				
>=8	100				
>=9	48				

BY-NC-ND

Table 2. MMAS-4 scores at each post-transplantation visit.

		M1	M3	M6	M9	M12	M18	M24	M30	M36
	Number of questionnaires for each MMAS-4 score value	324	302	266	238	232	107	112	45	43
Adherent patient	0	302 93.2%	267 88.4%	220 82.7%	199 83.6%	187 80.6%	81 75.7%	89 79.5%	30 66.7%	34 79.1%
Medium and non adherent patient	1	18	27	40	29	36	23	17	11	7
	2	4	8	5	10	9	3	6	4	2
	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	MMAS-4 score >= 1	6.8%	11.6%	17.3%	16.4%	19.4%	24.3%	20.5%	33.3%	20.9%

Table 3. Parameters of the latent class model describing adherence time-trajectories during the two first years post-transplantation (and during the first three years post-transplantation)

	class1 : non-adherent patient	Class2 : adherent patient
N	52 (48)	293 (297)
%	15 (14)	85 (86)
mean of posterior probabilities	0.97 (0.97)	0.98 (0.98)
Intercept*	0 ± 0 (0 ± 0)	-1.30 ± 0.13 (-1.6 ± 0.14)
Slope*	0.12 ± 0.01 (0.09 ± 0.01)	0.009 ± 0.004 (0.012 ± 0.005)

*in the latent processus scale after transformation of MMAS scores

BY-NC-ND

Table 4. The predictive performances of the model to classify the patients in the different long-term classes of adherence using the first six months post-transplantation data compared to the all dataset.

Number of patients assigned to each class					
			follow-up of 24 months		
			Non adherent patients	adherent patients	
Follow-up of 6 months*	Non adherent patients		39	13	
	adherent patients		13	280	
	total		52	293	
		Number of patient receiving CNI			p
	Number of patient with a number of subtarget residual concentration measurement > 2 from M1 to M3	296	3 (7.0%)	45 (17.8%)	0.11
	Number of patient with a number of subtarget residual concentration measurement > 2 from M3 to M6	280	2 (4.9%)	11 (4.6%)	0.94
	Number of patient with a number of subtarget residual concentration measurement > 2 from M6 to M24	228	7 (19.0%)	35 (18.3%)	0.94

*The predictive ability of the model to classify the patients in the different long-term classes of adherence was assessed using data collected up to six months post-transplantation. Therefore, four data subsets were randomly constituted (each subgroup called A-B-C-D, included 25% of the patients). Data collected until 6 months post-transplantation were used in these subgroups. Each of these subgroups was further combined with all the data collected in the 75% remaining patients and the final model was tested. The posterior classification obtained using the four A-B-C-D subgroups including data collected up to 6 months after transplantation were compared to the classification initially obtained using all the data collected up to M24.

BY-NC-ND

Table 5. Characteristics of the patients classified in the 2 latent classes

	class1 : non-adherent patient	Class2 : adherent patient	p
Age (years)	44± 14	52±13	<0.001
MMAS-4 score at 1 month	0.47 ± 0,67	0.02 ± 0,14	<0.001
Professional activity (yes)	25%	9%	0.014
High study level (yes)	37%	15%	NS
Infection episodes (y vs n)	55.8%	55.3%	NS
Rejection episodes (y vs n)	9.6%	13.7%	NS
CMV Infection episodes (y vs n)	7.7%	18.4%	NS
Diarrhea episodes (y vs n)	59.6%	51.2%	NS
Rejection episodes (y vs n)	9.6%	13.6%	NS
Return to dialysis (y vs n)	1.9%	3.7%	NS
Death	1.9%	3.1%	NS
Serum creatinine, µmol/l	132 ± 32	144 ± 78	NS
Occurrence of non-adherence episode			
• 0	0 (0%)	228 (78%)	
• 1 - 2	20 (38%)	63 (22%)	
• >=3	32 (62%)	2 (1%)	

BY-NC-ND

Figures and legends

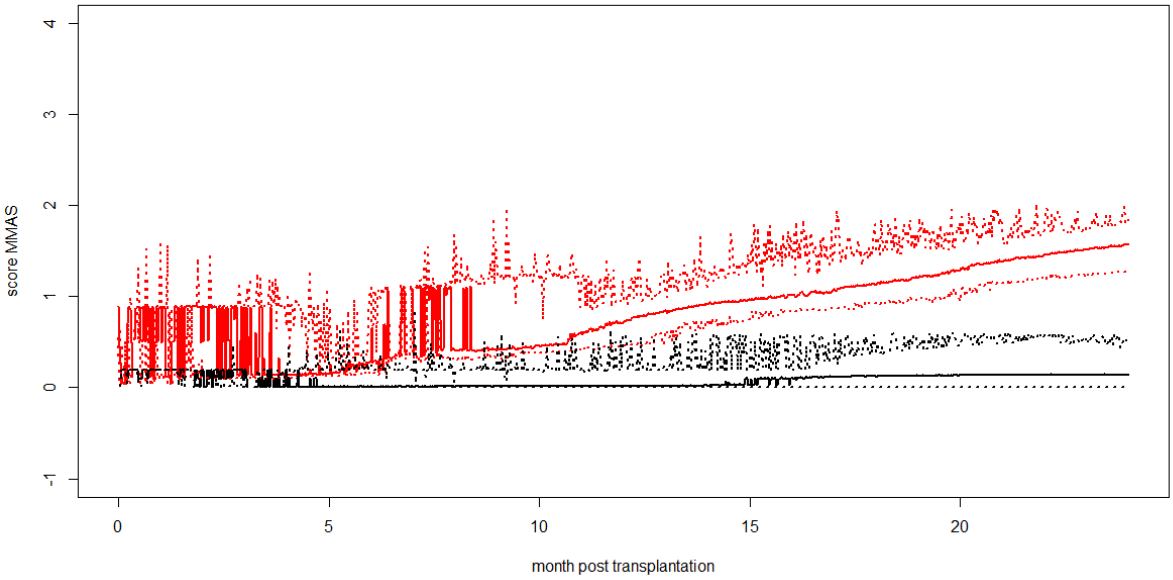


Figure 1: Class-specific mean adherence predicted trajectories over time revealed by the latent class analysis in the MMAS scale.
Class 1 (red): non-adherent patients; Class 2 (black): adherent patients.

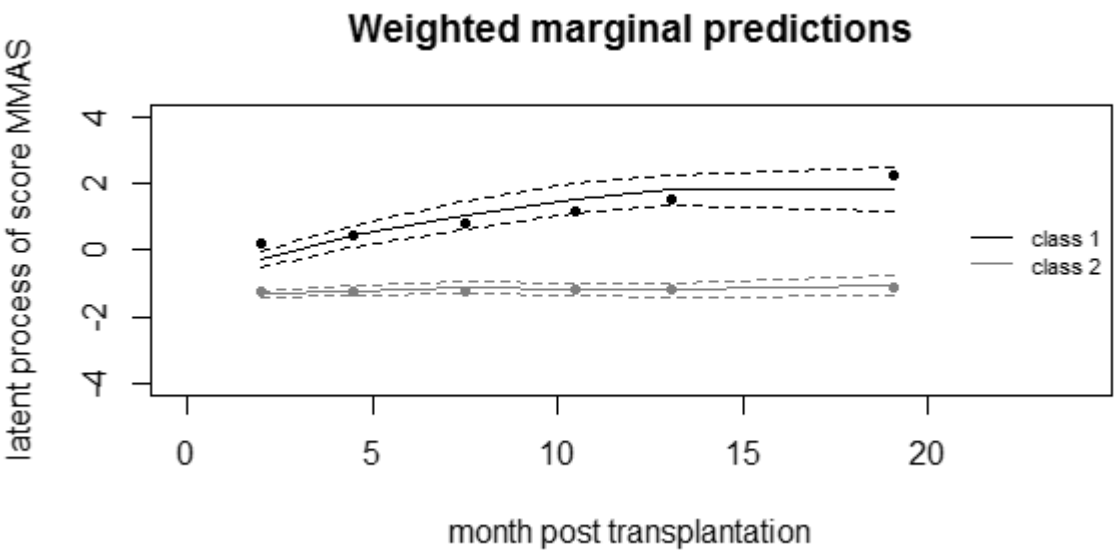


Figure 2: Weighted observations and weighted mean of subject-specific predictions from the latent classes model with 2 latent classes. This plot provides the comparison between observed and predicted longitudinal data with subject-specific predictions (Class 1: non-adherent patients; Class 2: adherent patients).

BY-NC-ND

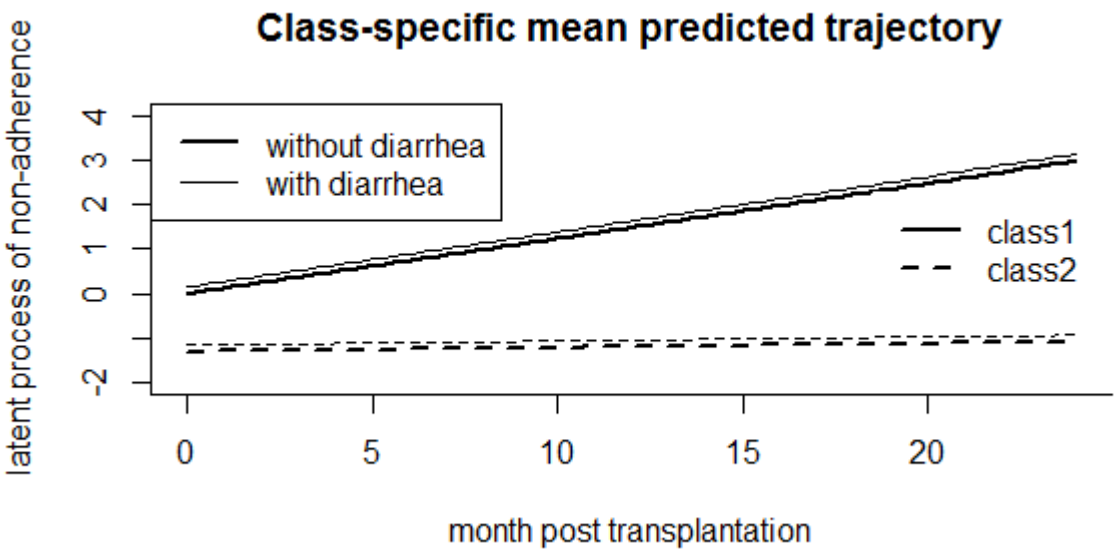


Figure 3: Class-specific mean adherence predicted trajectories over time revealed by the latent class analysis.
Class 1: non-adherent patients; Class 2: adherent patients.

BY-NC-ND

Chapitre VII. Adaptation et validation transculturelle de la version française du questionnaire d'évaluation de l'adhésion aux immunosuppresseurs MESI (Medikamenten-Erfahrung Skala für Immunosuppressiva).

L'adhésion thérapeutique est un facteur déterminant du devenir des patients greffés, avec un risque accru de rejet tardif, d'un dysfonctionnement chronique ou de la perte du greffon chez les patients ayant une mauvaise adhésion à leur traitement. Cependant, la prévalence et l'impact de la mauvaise adhésion sont souvent sous-estimés. Classiquement, l'évaluation de l'adhésion est basée sur l'utilisation de questionnaires ou sur le décompte des comprimés, permettant de vérifier l'adéquation entre la prescription et comportement du patient. Ces méthodes telle le questionnaire MMAS se focalisent sur les prises de médicaments oubliées ou décalées dans le temps sans identifier les causes c'est-à-dire les obstacles à l'adhésion (62,61,64). Cette approche est intéressante mais insuffisante pour mettre en place des actions correctives. Mieux connaitre le comportement et la perception du patient envers son traitement pourrait être utile afin de mettre en place des mesures individuelles appropriées pour améliorer l'adhésion (130,20,127).

De nombreux questionnaires dédiés à l'évaluation de l'adhésion sont disponibles mais la plupart d'entre eux ont été développés et validés dans des domaines thérapeutiques autres que celui de la greffe, tels que le MASS développé et validé en première intention dans l'hypertension artérielle. En transplantation, environ 20 questionnaires ont été élaborés mais aucun d'entre eux n'a été validé en français. L'objectif était de trouver un questionnaire d'auto-évaluation de l'adhésion, simple, rapide à remplir qui permettrait de rechercher les barrières à l'adhésion, permettent une approche complémentaire à celle du MASS.

L'auto-questionnaire MESI (Medikamenten-Erfahrungs-Skala für Immunsuppressiva), proposé par Goeztmann et al., est un questionnaire élaboré en allemand, dans le contexte de la transplantation, permettant d'évaluer les expériences et les attitudes des patients envers leur traitement immunosuppresseur (68). Une amélioration de l'adhésion ne peut être obtenue que si les mécanismes sous-jacents, y compris les causes subjectives telles que les barrières socio-psychologiques ou la perception du traitement, sont identifiés. Parmi toutes les causes, bien que généralement sous-estimée et peu explorée, la perception des effets secondaires pourrait être un facteur de risque de mauvaise adhésion (136). Le questionnaire MESI, en mettant l'accent sur la perception des effets secondaires et sur l'inconfort provoqué

BY-NC-ND

par ces derniers pourrait permettre aux personnels de santé d'identifier les problèmes liés aux effets secondaires et la mise en place des interventions appropriées pour soulager les patients et, par conséquent, réduire le risque de non-adhésion (137,138).

Le but de cette étude est de traduire en français et de valider le MESI. Le MESI a été transculturellement adapté, lors d'une étude transversale, en utilisant les recommandations internationales (85,83,82) et ses propriétés psychométriques, la fiabilité (reproductibilité intra-observateur, coefficient kappa et alpha de Cronbach) et la validité (contenu, critère et validité conceptuelle évaluée par analyse factorielle exploratoire) ont été évaluées (74,139–142) Cette étude a été menée chez 160 patients transplantés (du rein, du foie, des poumons ou du cœur). L'échelle du MESI permet d'obtenir un score d'adhésion allant de 4 à 33. L'adhésion aux traitements immunosuppresseurs des patients est considérée comme limitée pour un score du MESI inférieur à 15. L'échelle de Moriky 8-items (MMAS-8) a été administrée aux patients en même temps que le MESI. Aucune difficulté de compréhension n'a été relevée lors du pré-test de cette étude transversale.

Le MESI français affiche des caractéristiques comparables à celles de la version allemande, avec une précision et une fiabilité correcte. La consistance interne était excellente avec un alpha de Cronbach supérieur à 0,7 (0,794 [0,740 à 0,832]). La reproductibilité intra-observateur était caractérisée par un ICC de 0,854. En outre, les consistances internes pour chaque item (IIC) étaient > 0,75 pour 3 questions, comprises entre 0,5 et 0,75 pour 3 autres questions et <0,5 pour la question 4. L'évaluation du coefficient de kappa était satisfaisante (de 0,38 (point 4) à 0,77) et comparable avec la version originale du questionnaire allemand. La corrélation entre MESI et MASS-8 était faible (coefficient de Spearman de 0,05, p=0,56), ce qui était un résultat attendu puisque les 2 outils, MASS et MESI mesurent des composantes différentes de l'adhésion.

Le MESI est le premier questionnaire validé, en français, dédié à l'évaluation de l'adhésion chez les patients transplantés francophones. La version française de cet outil d'auto-évaluation simple et facile à appliquer est valide et fiable pour évaluer les expériences et les attitudes des patients en vue de leur traitement immunosuppresseur très tôt après la greffe et tout au long du suivi post-transplantation. Si le score du MESI se situe au-dessus de 15, le patient doit être interrogé sur ses expériences, sa compréhension des traitements et des effets qu'ils peuvent induire et certaines notions sur la spécificité des immunosuppresseurs peuvent être abordées. Cet outil spécifique aux patients transplantés pourrait être utilisé pour dépister les patients à risque de mauvaise adhésion et être intégré aux divers outils utilisés lors des ateliers d'éducation thérapeutique en complément des autres évaluations psychométriques comme les questionnaires d'évaluation de la dépression ou de la qualité de vie.

BY-NC-ND

La validation transculturelle du questionnaire MESI d'évaluation de l'adhésion chez les patients transplantés fait l'objet d'une publication soumise dans la revue Transplant International.

BY-NC-ND

Evaluation of adherence to immunosuppressants in transplantation: validation in French of the MESI scale.

Claire Villeneuve[a,b], Marie Essig[b,c,d,e], Isabelle Etienne[f], Eric Epailly[g], Christiane Knoop[h], Christophe Pison[i,j,k], Marilyne Debette-Gratien[b,c,l], Florence Rollé-Roger[m], Sèverine Ponsard[a], Marie-France Joint[f], Liliane Collignon[h], Christelle Fleurence[i], Isabelle Dussoulier[a], Sandrine Cléret[a], Emmanuelle Lorian [a], Hélène Roussel[a,b], Alexandre Garnier [a,b], Pierre Marquet[a,b,c,d], Caroline Monchaud [a,b,c]

[a] CHU Limoges, Department of Pharmacology, Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, F-87000 Limoges, France

[b] INSERM, UMR-850, F-87000 Limoges, France

[c] FHU SUPORT, Limoges, F-87000, France

[d] Univ Limoges, Faculty of Medicine, F-87000 Limoges, France

[e] Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, F-87000, Limoges, France

[f] Service de Nephrologie, Rouen University Hospital, Rouen, France.

[g] Department of Cardiac Surgery, University Hospital, Strasbourg, France.

[h] Department of Particles and Process Engineering, University of Bremen, Foundation Institute of Materials Science, Badgasteiner Str. 3, D-28359 Bremen.

[i] CHU de Grenoble, Clinique Universitaire de Pneumologie, Grenoble, France.

[j] Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.

[k] Inserm 1055, Saint Martin d'Hères, France

[l] Department of Hepato-gastroenterology, F-87000, Limoges, France

[m] Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery and Angiology, Dupuytren University Hospital, 87042 Limoges cedex, France.

BY-NC-ND

Authorship*:*

Claire Villeneuve and Caroline Monchaud made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and drafted the manuscript. Marie Essig, Isabelle Etienne, Eric Epailly, Christiane Knoop, Christophe Pison, Marilyne Debette-Gratien, Florence Rollé-Roger, Séverine Ponsard, Marie-France Joint, Liliane Collignon, Christelle Fleurance, Isabelle Dussoulier, Sandrine Cléret, Emmanuelle Lorian, Hélène Roussel and Alexandre Garnier made substantial contributions to acquisition of data. Pierre Marquet revised the manuscript critically for important intellectual content and gave final approval of the version to be published.

All authors have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding: None.

Name and address for correspondence

Claire Villeneuve

2, avenue Martin-Luther-King

87042 LIMOGES

France

Tel: 33 5 55 05 63 33

Fax: 33 5 55 05 62 98

claire.villeneuve@chu-limoges.fr

Keywords: adherence, perception, transplantation, immunosuppressants, questionnaire

Conflicts of Interest: None.

BY-NC-ND

Abstract

Therapeutic adhesion is a critical determinant of transplantation outcome. Around 20 questionnaires dedicated to adherence evaluation have been developed for transplant patients, but none has been validated in French. Among the questionnaires, the MESI evaluates patients' experiences of immunosuppressive treatment. The objective of this study was to validate the MESI in French.

The MESI was transculturally adapted and its psychometric assessed using the international guidelines. A cross-sectional study was conducted in 164 French-speaking kidney, liver, lung and heart transplant recipients. Statistical analysis was performed using R version 3.2.3 and psychometric properties of the MESI were determined using the psy R package.

The MESI displayed good psychometric characteristics (intra-class correlation coefficient = 0.854, Cronbach's α = 0.794 [0.740-0.832], Kappa coefficient = 0.30-0.76). Professional status and the type of transplanted organ was associated with the MESI score. Almost half of the patients considered that adverse events related to immunosuppressive therapy would always persist.

The MESI is the first validated questionnaire allowing the evaluation of French-speaking transplant patients' adherence and experiences of immunosuppressive treatment. By identifying patients at risk of poor adherence, this simple questionnaire is a useful tool for healthcare providers to screen patients early, before any adherence issue appears.

BY-NC-ND

Background

In transplantation, patients receive life-long immunosuppressive drugs to prevent graft rejection. Over the past years, improved treatments and therapeutic drug monitoring have contributed to better short-term patient and graft survival [1]. However, the proportion of graft failure or death in the long term has not really decreased [2]. Factors influencing long-term graft and patient survival need to be identified and managed [3]. Poor adherence is one of them and is an increasing concern for health professionals and policy-makers [4-6].

Adherence has been defined by the World Health Organization as “the extent to which the patient’s history of therapeutic drug-taking coincides with the prescribed treatment” [7]. In transplantation, non-adherence has been defined as the “deviation from the prescribed medication regimen sufficient to adversely influence the regimen’s intended effect” [8]. It can be isolated or repeated, with different consequences and varies depending on the barriers compromising patients’ ability to follow their prescriptions. The literature reports non-adherence prevalence between 15% and 30%, depending on the time post-transplantation and the method of evaluation [4, 9-11]. Although probably underestimated, it is a critical determinant of outcome, increasing the risks of late rejection, chronic allograft dysfunction and graft loss [6, 12]. Therefore, improvement of patient management relies not only on the development of new therapeutic strategies, but also of tools to improve the efficacy of existing treatments, including identifying barriers to adherence and improving adherence.

Classically, adherence evaluation is based on the use of questionnaires or pill counts to evaluate the number of missed doses at a given time, thus quantifying the extent of application by the patient to the prescription. At present, numerous adherence questionnaires are available, most of which have been developed and validated in other therapeutic fields. In the case of transplant patients, about 20 questionnaires have been developed, but none of them has been validated in the French language.

The eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) is a generic self-reported adherence questionnaire, which categorizes patients based on their adherence score (high: 0, medium: 1-2, and low: 3-8)[13, 14]. It is widely used in a variety of medical conditions,

BY-NC-ND

including transplantation, even though it has never been validated in this context. It allows the identification of patients who miss doses but it does not identify the barriers to adherence, and for this reason its interest is limited. Indeed, describing the behaviour and perception of the patient towards his treatment is useful in order to set up appropriate actions to alleviate barriers and improve adherence [15-17]. Thus, we searched for a self-report method that could be used for this purpose and opted for the MESI self-report questionnaire, proposed by Goeztmann *et al.*, which aims to assess patients' experiences of their immunosuppressive treatment and their attitudes towards it [18]. The main objective of the present study was to transculturally adapt and validate the MESI questionnaire in French, in order to propose a tool to evaluate adherence to immunosuppressants in French-speaking solid organ transplant patients. The secondary objectives were to measure the adherence of transplant patients to their immunosuppressive drugs using the MESI and to explore factors associated with poor adherence.

Methods

Instrument

This MESI questionnaire consists of seven items evaluating patients' experiences of their immunosuppressive treatment and their attitudes towards it. The first three items assess the patients' perception of adverse effects while the following four evaluate the patients' perception and knowledge of their immunosuppressants (dosage, duration of action, effectiveness, tolerance). The MESI score is calculated with a six-point Likert scale for items 1 to 3 and a five-point Likert scale for items 4 to 7 [19] and ranges between 4 and 33 points. The higher the score, the more negative the patients' experience and attitude towards their immunosuppressive treatment. Patients' adherence is considered as 'limited' for scores >15.

Validation procedures

Authors' authorization to translate the MESI was obtained. The validation process of the MESI questionnaire consisted in its transcultural adaptation, where a French version

BY-NC-ND

semantically equivalent to the original version, was produced, and in its psychometric evaluation.

1. Translation

The translation procedure was conducted by an expert committee composed of 3 French and German-speaking health professionals. Transcultural adaptation consisted in a forward-backward translation, in accordance with the international guidelines [20].

2. Evaluation of psychometric properties

An observational cross-sectional multicenter study was conducted in solid organ (kidney, liver, heart, and lung) transplant patients in order to assess the psychometric properties of the questionnaire [21-24]. The study was conducted in accordance with good clinical practice for biomedical studies according to the French regulation. The study protocol was approved by the IRB of Limoges University Hospital under number 186-2015-23. The study was explained to all potentially eligible patients followed in 8 transplant centres in France and Belgium between September 2015 and February 2016. Patients were eligible if they were at least 18 years old, transplanted for at least one month, able to read and understand French and gave consent to participate. Patients accepting to participate were invited to fill in a questionnaire (including the MESI, the MMAS-8 and a socio-demographic data) on the day of participation, during their regular follow-up visit. The sociodemographic data collected included age, sex, family situation, educational level, professional activity, living environment (urban vs. rural), transplanted organ, month and year of transplantation,. It was proposed to a subgroup of 21 patients to fill in the MESI questionnaire a second time 2 weeks later, in order to evaluate its reproducibility. Once filled-in, the second MESI questionnaire was mailed back by the patients to the investigation team.

Statistical methods

Sample size was determined by applying a ratio (sample size : number of items) of 20:1 according to Costello and Osborne's method [ref http://pareonline.net/pdf/v10n7.pdf], corresponding to 140 patients for a 7-item questionnaire. With this sample size, the width of the 95% confidence interval (CI) for a Cronbach α coefficient of 0.80 is ± 0.05 [25]. We

BY-NC-ND

decided to propose the study to at least 180 patients to allow for a maximum of 20% of missing or incomplete questionnaires.

Statistical analysis was performed using R version 3.2.3 (R Project for Statistical Computing: http://www.r-project.org). Categorical data are reported as frequency and percentage and continuous data as mean and standard deviation. Comparisons between groups were performed using the Pearson chi-square test for categorical data and one way Anova or t-test for continuous data. The Bonferroni risk correction was applied in case of multiple comparisons. The Pearson's coefficient test was used for linear correlation between quantitative variables. Two-sided P-values <0.05 were considered statistically significant.

The analysis of the psychometric properties detailed below was performed using the psy R package (https://cran.r-project.org/web/packages/psy/psy.pdf).The global acceptability of the questionnaire was considered satisfactory for a percentage of missing data <20%.

Floor and ceiling effects were examined for each dimension to ensure the questionnaire's ability to discriminate patients and to cover the full range of patients' attitudes towards their immunosuppressive treatment. The MESI was considered to display a floor or a ceiling effect when the score reached its minimum or maximum value, respectively, for at least 20% of the filled-in questionnaires.

The reliability of the questionnaire was assessed using Cronbach's alpha coefficient, Kappa coefficient and intra-observer reproducibility. Internal consistency was considered satisfactory for Cronbach's alpha coefficient over 0.7 [21]. Agreement was considered "fair", "moderate", "substantial" and "almost perfect" for Kappa coefficient values between 0.21 and 0.40, 0.41 and 0.60, 0.61 and 0.80, and > 0.80, respectively [26-28]. Intra-observer reproducibility, represented here by the test-retest reliability, was estimated using the intra-class correlation coefficient (ICC) in the subgroup of patients who filled in the questionnaire on two occasions. ICC values >0.75, between 0.5 and 0.75 and <0.5 indicated respectively good, moderate and poor reliability [29].

The item internal consistency was assessed using the construct validity, *i.e* the ability of each question to assess a specific feature of the MESI, and the criterion validity, considered as the

BY-NC-ND

extent to which a measure is related to an outcome. Construct validity was verified through exploratory factorial analysis using principal component analysis. Criterion validity was verified by correlating the transculturally adapted MESI with the MMAS-8, using the Spearman's correlation coefficient [30].

Results

Transcultural adaptation

The questionnaire was first translated from German into French by 3 native French-speaking persons fluent in German. The 3 translations were compared and synthesized, producing the first French version. This version was then back-translated into German by 3 native German-speaking professionals fluent in French. The original and back-translated versions were compared by the expert committee. The inconstancies were corrected, taking into account the idiomatic, semantic, and conceptual equivalence. This second French version was submitted to the translators for evaluation of content validity and approval. It was then pre-tested in 15 kidney and liver transplant patients, in order to evaluate its content validity and assess its understanding, easiness of use and acceptability. The questionnaire was considered easy to fill in and aesthetic by the patients, and the time required to fill it in was acceptable (Table 1). Nevertheless, in order to improve understanding, 2 questions were reformulated based on patients' comments, conducting to the third and final version of the questionnaire (Table 2).

Psychometric evaluation

Participation to the study was proposed to 194 transplant patients, and out of them, 164 were included (kidney (75), liver (17), heart (37) and lung (35)), (Table 3). Participants were 55.4±13.1 years old and 62.8% were males. The mean time elapsed since transplantation was 7.5±1.4 years.

The global acceptability of the questionnaire was considered satisfactory, with an average of 10% of missing data (Table 1). The proportion of missing values was acceptable for each of the seven dimensions of the scale (from 1.2% to 7.8%).

BY-NC-ND

The score was characterized by a floor effect, and its distribution did not comply with normality ($p<0.001$). It displayed excellent reliability (Cronbach's $\alpha = 0.794$ [0.740-0.832]) and good internal consistency. Kappa coefficients ranged between 0.30 (item 4) and 0.76, and intra-observer reproducibility was characterized by a global intra-class correlation coefficient of 0.854 (Table 4).

The exploratory factorial analysis showed that questions 1, 2 and 3 were correlated.

Criterion validity evaluation evidenced a low correlation between the MESI and the MMAS-8 questionnaires (Spearman's correlation coefficient = 0.05, $p=0.56$).

Description of adherence according to the MESI in the population

No significant difference in the MESI score between patients was found based on gender, family situation, educational level or living environment, and time elapsed since transplantation. The mean MESI score was significantly higher in patients with vs. without a professional activity (13.2±6.5 vs. 15.3±5.8, $p=0.046$), and it was significantly different depending on the transplanted organ ($p=0.042$; figure 1 and table 3).

The MESI score displayed different density profiles depending on the transplanted organ (Figure 2). A bimodal distribution was observed in the kidney and lung transplant patients subgroups. Interestingly, 46% (73/160) of the patients answered to question 3 (Table 1) that they their side effects would always persist, corresponding to the highest score for this item (Figure 1).

Discussion

This study proposed the first translation and validation in French of a questionnaire dedicated to the evaluation of adherence in transplant patients. To the best of our knowledge, the MESI questionnaire is the first psychosocial instrument assessing experiences and attitudes of transplant patients towards their immunosuppressive treatment.

The French version of the MESI questionnaire displays good psychometric properties, comparable to what was reported by Goetzmann et al. in the German version. It was overall well accepted by the patients. Its concision (only 7 questions), easiness and rapidity (around

BY-NC-ND

5 min) to fill-in make it a practicable tool for the evaluation of adherence in transplant patients.

One of the strengths of our study is that the MESI questionnaire was tested on French-speaking kidney, liver, heart and lung transplant patients, in France and Belgium.

A significant difference in the MESI score was found depending on the transplanted organ, and different features were evidenced in the 4 groups of patients. The MESI scores were higher in liver and lung than in kidney and heart transplant recipients, suggesting that they had a worse perception of side effects. This finding is consistent with the results reported with the German version of the questionnaire [18]. Moreover, a bimodal distribution was observed in kidney and lung transplant patients. Interestingly, the two distribution profiles corresponded to scores below 15 on one hand, and above 15 on the other hand, representing good vs. poor adherence. These results suggest that the determinants of poor adherence could be further identified by studying separately, depending on the transplanted organ, the distribution profile of the MESI score. Also, interestingly, almost half of the patients thought that their side effects would always persist, evidencing that the duration of adverse events are a significant concern for transplant patients, no matter the transplanted organ.

The MESI presents several advantages over classically used questionnaires such as the MMAS-8, ITAS or BAASIS. First, traditional questionnaires assess adherence over the few weeks prior to evaluation, without distinction between patients who could be considered “chronically” or “accidentally” non-adherent. Also, these questionnaires draw a biased adherence profile, presuming that adherence in the few weeks prior to evaluation will remain stable over time. On the other hand, by evaluating the patients’ perception of their immunosuppressive treatment, the MESI questionnaire draws the features of their adherence profile and therefore gives a sharper picture of the expected adherence behaviour.

Secondly, most questionnaires assess the patients’ behavior towards their treatment rather than their perception of it. Indeed, these questionnaires are intended to estimate to what degree the patients follow their prescriptions, but do not identify the causes of missed doses or treatment discontinuation. Adherence improvement can only be obtained if the underlying

BY-NC-ND

mechanisms, including subjective causes such as socio-psychological barriers or the perception of the treatment, are identified. Among all, although little explored and usually underestimated, the perception of side effects may be a risk factor for treatment discontinuation [31]. The strength of the MESI is that it focuses on the patients' perception of side effects and induced discomfort. Therefore, its use may allow healthcare providers to identify issues related to side effects and set up appropriate interventions to relieve such discomfort, hence lowering the risk of non-adherence [32].

Finally, the wide score range (4 to 33) offered by the MESI allows better discrimination of patients than the scores obtained with classically used scales such as the MMAS-8 (score range: 0-8). This is in accordance with the recommendations made by Tueller et al., who consider that adherence should be measured continuously and that the effects of adherence on outcome should be evaluated without categorizing it [33].

One limitation of our study is that the criterion validity was evaluated by comparing the MESI to the MMAS-8, showing poor correlation. This can be explained by the fact that the variables measured by these two questionnaires are different (the extent to which the patients apply the prescriptions vs. perception of the treatment), even though they both intend to evaluate "adherence". The MMAS-8 was chosen because it is the only adherence questionnaire validated in French, and therefore it is one of the most widely used questionnaires for the evaluation of adherence in French-speaking transplant patients. Of note, the meaning of the word "adherence" differs between authors, explaining the variety of tools used for its evaluation and the discrepancies between studies. As pointed out by Vrijens et al., the taxonomy for describing and defining adherence is still debated, and clarification is clearly needed [34].

Another limitation of this study is that the relationship between the MESI score and psychosocial profiles (such as QOL, anxiety, depression) could not be evaluated, as done for the original questionnaire [18]. Our objective was to rapidly translate and validate the questionnaire in French, in order to propose it to the clinicians as a complementary tool for the routine management of their transplant patients. Therefore, the design of our study was

BY-NC-ND

made simple on purpose with only two short questionnaires, in order to include the large number of patients necessary for its psychometric evaluation over a short period of time and to prevent low acceptability of the whole study due to too many questionnaires to fill-in. The transcultural validation of this tool in other languages, for example in English, would be of great interest in order to provide clinicians additional tools for their clinical practice.

Conclusions

In conclusion, this work proposes the transculturally adapted French version of the MESI questionnaire. Overall, by assessing the patients' experiences of their immunosuppressive treatment, this simple and easy-to-apply self-report questionnaire allows identifying patients at risk of poor adherence. Its radar chart graphical presentation allows an easy interpretation of the results. Therefore, it is a useful tool for healthcare providers to screen patients early on, before any adherence issue appears. Adherence evaluation based on the MESI questionnaire may be associated with psychometric evaluation (depression, quality of life), and lead to the organization of individualized actions as part of therapeutic education programs. As adherence behaviour changes over time and, based on the experiences of the patients concerning their pathology and treatment as well as their non-medical history (professional activity, social environment, etc.), it should be evaluated iteratively throughout the patients' medical follow-up.

Acknowledgements

We gratefully thank Magali Paraud, Lilian Rossi, Jean-Baptiste Woillard, Edith Matejka, Renate Fesemaz and Christiane Knoop for participating the translation procedure.
We gratefully thank Karen Poole for reading the manuscript and making corrections when necessary.

BY-NC-ND

References

1. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009; 31: 139-52.
2. Report OSAD. Special Issue: OPTN/SRTR Annual Data Report 2014. *American Journal of Transplantation*. 2016; Volume 16: Pages 4-215.
3. Dongping G, Yang L, Xiaobei S, Junxiang X, Yuan Y, Hui C. Long-term factors influencing survival after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013; 45: 129-33.
4. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int*. 2005; 18: 1121-33.
5. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, et al. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. *J Adv Nurs*. 2014.
6. Tielen M, van Exel J, Laging M, et al. Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: a 2-year follow-up study. *J Transplant*. 2014; 2014: 675301.
7. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action *World Health Organization publications*. 2003.
8. Fine RN, Becker Y, De Geest S, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant*. 2009; 9: 35-41.
9. Couzi L, Moulin B, Morin MP, et al. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. *Transplantation*. 2013; 95: 326-32.
10. Cukor D, Newville H, Jindal R. Depression and immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30: 386-7.
11. Rodrigue JR, Nelson DR, Hanto DW, Reed AI, Curry MP. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Prog Transplant*. 2013; 23: 319-28.
12. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int*. 2014; 27: 657-66.
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24: 67-74.
14. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10: 348-54.
15. Hugon A, Roustit M, Lehmann A, et al. Influence of Intention to Adhere, Beliefs and Satisfaction About Medicines on Adherence in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2014.
16. Massey EK. Recommendations on How to Improve Medication Adherence Studies in the Field of Transplantation. *Transplantation*. 2015.
17. Massey EK, Tielen M, Laging M, et al. Discrepancies between beliefs and behavior: a prospective study into immunosuppressive medication adherence after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015; 99: 375-80.

BY-NC-ND

18. Goetzmann L, Klaghofer R, Spindler A, Wagner-Huber R, Scheuer E, Buddeberg C. [The "Medication Experience Scale for Immunosuppressants" (MESI): initial results for a new screening instrument in transplant medicine]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006; 56: 49-55.
19. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. . *Archives of Psychology*. 1932; 22.
20. Guillemin-Flescher J. Relative constructions in the transition of French into English. *Moderna Sprak*. 2006; 100: 288-302.
21. Cronbach LJ. Coefficient Alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951; 16: 297-334.
22. Cronbach LJ, Warrington WG. Time-limit tests: estimating their reliability and degree of speeding. *Psychometrika*. 1951; 16: 167-88.
23. DeVellis RF. Classical test theory. *Med Care*. 2006; 44: S50-9.
24. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65: 2276-84.
25. Koning A, Francses P. Confidence Intervals for Cronbach's Coefficient Alpha Values. ERIM Report Series Reference No. ERS-2003–041-MKT. 2003.
26. Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull*. 1968; 70: 213-20.
27. Fleiss J, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and Psychological Measurement* 1973; Vol 33(3): 613-9.
28. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33: 159-74.
29. Portney L.G, Watkins. M.P, J A. Upper Saddle River: 2000. Foundations of clinical research; application to practice.
30. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. By C. Spearman, 1904. *Am J Psychol*. 1987; 100: 441-71.
31. Muduma G, Shupo FC, Dam S, et al. Patient survey to identify reasons for non-adherence and elicitation of quality of life concepts associated with immunosuppressant therapy in kidney transplant recipients. *Patient Prefer Adherence*. 10: 27-36.
32. Snyder CF, Jensen RE, Segal JB, Wu AW. Patient-reported outcomes (PROs): putting the patient perspective in patient-centered outcomes research. *Med Care*. 51: S73-9.
33. Tueller SJ, Deboeck PR, Van Dorn RA. Getting less of what you want: reductions in statistical power and increased bias when categorizing medication adherence data. *J Behav Med*. 2016.
34. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73: 691-705.

BY-NC-ND

Table 1. Patients' acceptability of the MESI questionnaire.

Missing data, % (N)	10.8 (18)
Fill-in time (minutes)	
Heart	8.2 ± 4.1
Liver	4.9 ± 3.0
Lung	4.9 ± 3.0
Kidney	6.1 ± 3.7
According to the patients the questionnaire was (score from 0 to	
Quick to complete	2.57 ± 0.51
Acceptable	2.57 ± 0.51
Easy to use	2.64 ± 0.50
Fluid	2.69 ± 0.63

BY-NC-ND

Table 2. The MESI® scale in a non-validated English version and in the final version translated in French.

	Non-validated English version	Validated French version
1	What is the intensity of side effects due to yours treatments? ▪ No side effect ▪ Trivial ▪ Mild ▪ Moderate ▪ Marked ▪ Severe	Quelle est l'intensité des effets secondaires de vos médicaments ? ▪ Pas d'effet secondaire ▪ Très léger ▪ Léger ▪ Moyen ▪ Fort ▪ Très fort
2	How intense are the symptoms caused by the side effects? ▪ No side effect ▪ Trivial ▪ Mild ▪ Moderate ▪ Marked ▪ Severe	Dans quelle mesure ces effets secondaires vous dérangent-ils ? ▪ Pas d'effet secondaire ▪ Très léger ▪ Léger ▪ Moyen ▪ Fort ▪ Très fort
3	In your opinion, how long the side effects due to yours treatments will persist? ▪ No side effect ▪ Less than 6 months ▪ Less than 1 years ▪ From 1 to 2 years ▪ More than 2 years ▪ Side effect still persist	*A votre avis, combien de temps* les effets secondaires *dus à* vos médicaments *vont-ils persister ?* ▪ Pas d'effet secondaire ▪ Moins de 6 mois ▪ Moins de 1 an ▪ De 1 à 2 ans ▪ Plus de 2 ans ▪ Les effets secondaires persisteront toujours
4	I think the dose of medication prescribed to me is ▪ Far too low ▪ Rather weak ▪ All right ▪ Rather too high ▪ Far too high	Je crois que la dose de médicaments qui m'a été prescrite est… ▪ Beaucoup trop faible ▪ Plutôt trop faible ▪ Tout à fait juste ▪ Plutôt trop élevée ▪ Beaucoup trop élevée
5	According to you, how long after taking the drugs, they are effective in your body? ▪ Up to 12h ▪ Up to 24h ▪ Up to 48h (2 days) ▪ Up to 72h (3 days) ▪ More than 3 days	*Selon vous*, pendant combien de temps après la prise les médicaments sont-ils efficaces dans votre corps ? ▪ Jusqu'à 12h ▪ Jusqu'à 24h ▪ Jusqu'à 48h (2 jours) ▪ Jusqu'à 72h (3 jours) ▪ Plus de 3 jours
6	The prescribed drugs harm me. ▪ Not true at all ▪ Quite untrue ▪ Neither true nor untrue ▪ Quite true ▪ Totally true	Les médicaments prescrits me nuisent. ▪ Pas du tout vrai ▪ Pas tout à fait vrai ▪ Indécis ▪ Plutôt vrai ▪ Tout à fait vrai
7	I tolerate well my medications ▪ Not true at all ▪ Quite untrue ▪ Neither true nor Untrue ▪ Quite true ▪ Totally true	Je supporte bien mes médicaments ▪ Pas du tout vrai ▪ Pas tout à fait vrai ▪ Indécis ▪ Plutôt vrai ▪ Tout à fait vrai

Modifications from the transcultural adaptation are highlighted in italic and underlined.

BY-NC-ND

Table 3. Demographic characteristics of baseline population (n = 164)

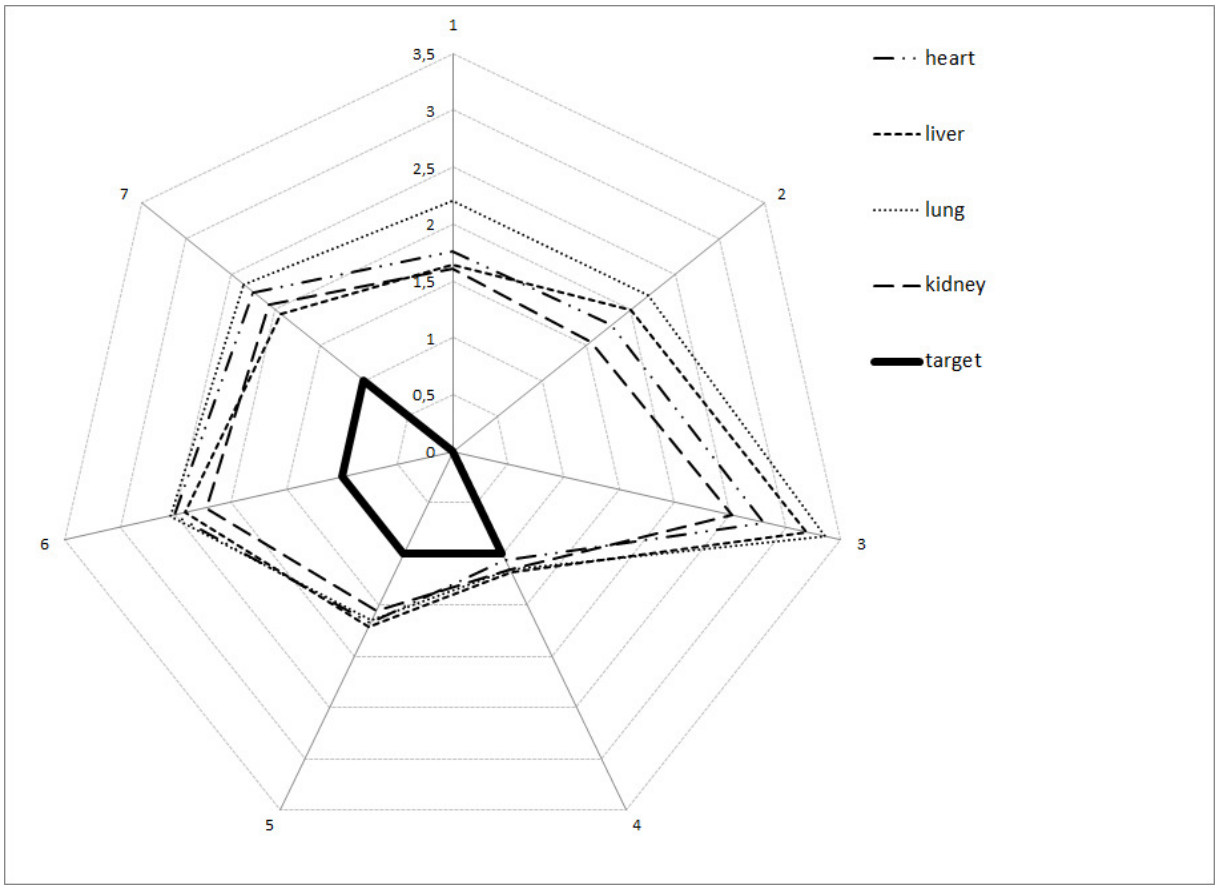
	Overall N = 164	Kidney N = 75	Liver N = 17	Heart N = 37	Lung N = 35
Age, *mean (SD)*	55.4 (13.1)	54.5 (13.8)	55.2 (10.3)	59.4 (12.9)	53.1
Gender Male, *% (N)*	62.0 (103)	83.8 (31)	82.4 (14)	45.7 (16)	0.56 (42)
Education					
Primary/elementary, *% (N)*	15.7 (26)	12.0 (9)	23.5 (4)	21.6 (8)	14.3 (5)
Secondary/high school, *%*	59.0 (98)	65.3 (49)	70.6 (12)	59.5 (22)	42.9 (15)
College degree, *% (N)*	10.8 (18)	10.7 (8)	5.9 (1)	8.1 (3)	17.1 (6)
Post-graduate degree, *% (N)*	9.6 (16)	8.0 (6)	-	8.1 (3)	20.0 (7)
Other, *% (N)*	3.6 (6)	4.0 (3)	-	2.7 (1)	5.7 (2)
Living situation					
Living alone, *% (N)*	17.5 (29)	18.9 (7)	11.8 (2)	22.9 (8)	16.0 (12)
Living with partner/spouse, *%*	80.7 (134)	78.4 (29)	88.2 (15)	77.1 (27)	84.0 (63)
Unknown, *% (N)*	0.6 (1)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Working status					
Active 'yes', *% (N)*	16.2 (6)	17.6 (3)	22.9 (8)	38.7 (29)	28.1 (46)
Active 'no', *% (N)*	81.1 (30)	82.4 (14)	77.1 (27)	60.0 (45)	70.7
Unknown, *% (N)*	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	1.2 (2)

Table 4. Psychometric properties and MESI scores in the studied population.

	Psychometric tests		MESI scores - mean (SD)					
	ICC	Kappa coef	Heart Kidney transplant	Liver transplant patients	Lung transplant patients	Kidney transpla nt	All transplan t patients	Score range
Global results	0.85	0.68	14.1 (5.6)	14.4 (5.7)	16.7 (5.7)	12.6 (6.8)	13.8 (6.3)	4 - 33
Detailed results by item								
Question n°1	0.89	0.76	1.8 (1.3)	1.6 (1.3)	2.2 (1.5)	1.6 (1.5)	1.8 (1.4)	0 - 5
Question n°2	0.73	0.71	1.8 (1.4)	2.0 (1.4)	2.2 (1.6)	1.6 (1.5)	1.8 (1.5)	0 - 5
Question n°3	0.73	0.70	2.8 (2.2)	3.2 (2.2)	3.4 (2.1)	2.5 (2.3)	1.8 (1.5)	0 - 5
Question n°4	0.16	0.30	1.1 (0.2)	1.2 (0.4)	1.2 (0.4)	1.1 (0.4)	1.1 (0.4)	1 - 3
Question n°5	0.74	0.63	1.7 (0.7)	1.7 (0.7)	1.6 (0.9)	1.6 (0.9)	1.6 (0.8)	1 - 5
Question n°6	0.70	0.61	2.5 (1.3)	2.4 (1.5)	2.5 (1.4)	2.2 (1.4)	2.4 (1.4)	1 - 5
Question n°7	0.61	0.47	2.2 (1.0)	1.9 (1.1)	2.4 (1.1)	2.1 (1.1)	2.2 (1.1)	1 - 5

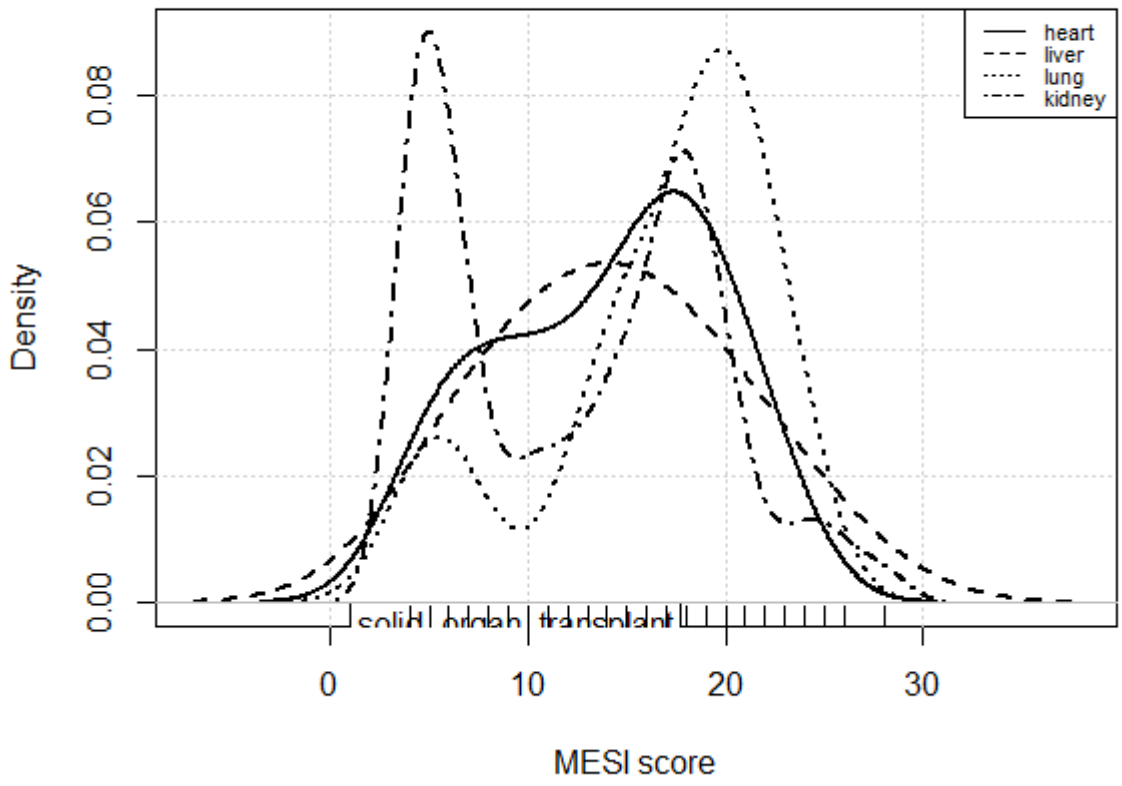
BY-NC-ND

Figure 1. Answers to the 7 items in each solid organ transplant group



BY-NC-ND

Figure 2. Density of the MESI score in the four groups of solid organ transplant patients.



BY-NC-ND

Chapitre VIII. Discussion et perspectives

Des cohortes de patients transplantés rénaux avec un suivi sur plusieurs années notamment de données cliniques, biologiques, d'exposition aux médicaments immunosuppresseurs, de qualité de vie et d'adhésion ont été menées. Un premier travail a été de contribuer à la conduite de ces études et à la constitution des bases de données afférentes.

Le travail concernant la qualité de vie dans les trois premières années post-greffe a permis d'identifier deux sous-populations avec des profils d'évolution dans le temps différents. Environ 60% des patients présentaient des profils de qualité de vie stables et une qualité de vie similaire à celle connue dans la population générale française. La seconde sous-population (40% des patients) présentait une qualité de vie mentale et physique significativement plus faible que celle connue dans la population générale française et similaire à celle rapportée dans une population de patients dialysés quelque que soit le délai post-greffe (entre 1 mois et 3 ans). Les facteurs associés à l'appartenance à ce sous-groupe de patients incluaient de faibles scores de qualité de vie à 1 mois post-greffe, la faiblesse musculaire, l'anxiété et la non-adhésion au traitement. Ces résultats suggéraient :

1. qu'il pourrait être envisageable d'identifier dès un mois post-greffe les patients qui présentent et présenteront ultérieurement une qualité de vie inférieure à la population générale.
2. d'intervenir sur les facteurs associés potentiellement modifiables au premier rang desquelles l'adhésion aux traitements.
3. de prendre en compte dans le suivi médical, des symptômes n'ayant pas d'impact sur la fonction rénale mais ayant un fort impact sur la qualité de vie du patient telle que la faiblesse médicale, la dépression, l'anxiété.

La suite du travail a consisté à analyser, avec une vision longitudinale, les données d'adhésion. Quinze pourcent des patients présentaient une non-adhésion répétées au cours du temps. Cette proportion semblait en accord avec les proportions de patients antérieurement rapportées ; toutefois notre approche était différente de celle généralement utilisée dans la littérature puisque nous avons considéré les profils individuels d'évolution dans le temps de l'adhérence. Les facteurs associés à un comportement à risque de non-adhésion étaient un âge inférieur à 50 ans, des épisodes de dépression, une qualité de vie mentale plus faible et la pratique d'une activité professionnelle. Les patients peu adhérents un mois après la greffe (score MASS-4 > 0) restaient peu adhérents pendant toute la durée

BY-NC-ND

de suivi. A l'envers, certains patients adhérents dans les premières semaines post-greffe devenait non-adhérents.

Ces résultats plaident en faveur de la nécessité d'une sensibilisation répétée dans le temps du rôle des traitements et des risques liés à la non-adhésion tels qu'un risque accru de rejet aigu et de rejet humoral. Un axe d'amélioration de l'adhésion, mis en place à Limoges à la suite de notre étude, est le développement d'un programme d'éducation thérapeutique dans lesquels le rôle de chaque médicament prescrit est expliqué et justifié au patient. Les patients sont vus régulièrement par un pharmacologue qui accompagne le patient dans la gestion de son traitement et l'aide à lever les freins à l'adhésion.

La réussite de ce programme nécessite de connaitre la perception que le patient a de sa maladie, de ses traitements et des événements indésirables qui le perturbent dans sa santé et sa vie quotidienne.

Le questionnaire MESI (Medikamenten-Erfahrung Skala für Immunosuppressiva) avait été conçu et validé en langue allemande pour recueillir ces informations. Il a pour objectif d'explorer les effets indésirables perçus par le patient et sa connaissance du traitement immunosuppresseur. Le quatrième travail de la thèse visait à l'adaptation transculturelle de cet auto-questionnaire en français et à sa validation dans notre langue.

Depuis septembre 2016, le questionnaire MESI validé en français est utilisé à Limoges dans les programmes d'éducation thérapeutique destinés aux patients ayant reçu une transplantation hépatique ou rénale.

Dans le travail sur l'adhésion, l'utilisation du suivi des expositions (suivi des concentrations résiduelles de tacrolimus, de ciclosporine et suivi des aires sous la courbe d'acide mycophénolique) a échoué à identifier les patients non-adhérents probablement parce que les patients sont logiquement enclin à respecter leur traitement avant de subir un prélèvement sanguin pour doser les concentrations immunosuppresseurs. Cette étude sur l'adhésion n'a pas mis en évidence de relation entre rejet ou perte du greffon et mauvaise adhésion. Plusieurs raisons pourraient expliquer ce résultat. Tout d'abord, le manque de puissance de notre étude liée à la faible incidence des rejets aigus. Les progrès faits sur les traitements anti-rejet et l'optimisation du suivi thérapeutique pharmacologique ont contribué à la diminution du nombre de rejets aigus lors de la première année post-transplantation. Une limite de la cohorte EPIGREN analysée dans les travaux sur la qualité de vie et l'adhésion était la durée de suivi des patients : seulement 10 % des patients ont été suivis pendant 3 ans, 40 % pendant 2 ans et 80 % pendant leur première année post-transplantation. La perte du greffon par rejet chronique, le développement d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (donor specific anti-HLA antibodies : DSA), sont des facteurs péjoratifs pour la

BY-NC-ND

survie du greffon et qui surviennent fréquemment aussi au delà de la première année. EPIGREN manquait de puissance pour étudier la relation entre non-adhésion et rejet, et entre non-adhésion et développement de DSA. Les données recueillies dans la cohorte EPHEGREN visent à permettre de répondre à ces questions.

Le questionnaire SF-36 utilisé pour évaluer la qualité de vie, est un questionnaire générique non spécifique à la transplantation. Il permet néanmoins d'évaluer la qualité de vie dans toutes ses composantes et il est largement utilisé. Son choix était motivé par le fait qu'il est adapté à la comparaison par dimensions des scores de qualité de vie dans différentes populations telles que : population générale, population de patients dialysés... Un inconvénient de cette échelle est qu'elle ne permet pas de calculer un score unique, ce qui complique son interprétation et son utilisation en pratique clinique. L'analyse de la littérature soulève une autre question liée au choix de l'échelle SF-36 : une majorité des études ayant trouvé une association entre la perte du greffon et l'anxiété ou la dépression avait préféré des questionnaires spécifiques du type « Hospital Anxiety and Depression scale » (HAD), « Beck Depression Inventory » (BDI) ou « Carroll Depression Scale » (CDS)(143–147).

A notre connaissance, très peu d'essais ont étudié les facteurs psychométriques (qualité de vie et adhésion) dans la population de patients receveurs de greffes de foie ou de poumon, dont le profil est complétement différents de celui des greffés rénaux. En menant des études similaire à ce travail, il pourrait être identifié des déterminants de l'évolution de la qualité de vie et de l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs, estimée à l'aide du questionnaire validé MESI spécifique aux transplantés. La prise en charge thérapeutique des patients transplantés pulmonaires, atteints ou non de mucoviscidose pourra tenir compte de ces facteurs afin d'améliorer le devenir de ces patients. Les patients transplantés pulmonaires ont *de facto* des profils différents des patients recevant d'autres types d'organes solides, puisque l'indication de la greffe est différente (emphysème, BPCO ou fibrose pulmonaire dans plus de 50% des cas, mucoviscidose dans 20% des cas). De plus, il est attendu que le profil, notamment socio-culturel, des patients transplantés souffrant de mucoviscidose diffère de celui des patients ne souffrant pas de mucoviscidose, du fait notamment de leur plus jeune âge, de l'expérience de la maladie chronique et de l'étiologie de la maladie (maladie génétique vs. maladie acquise), voire d'une perception différente de leur maladie, des médicaments et de leurs effets indésirables. Cependant, la plupart des auteurs ne font pas de distinction entre les patients atteints de mucoviscidose et les autres. Par exemple, dans une étude menée chez des adolescents et des jeunes adultes transplantés pulmonaires et/ou cardiaques, Wray *et al.* ont observé que 30% des patients considéraient leurs

BY-NC-ND

traitements comme un mystère, 28 % oubliaient régulièrement de prendre leurs médicaments et 18 % ne les prenaient pas volontairement.

Il en va de même pour les patients greffés hépatique pour lesquels la transplantation hépatique est le seul traitement curatif des hépatites fulminantes, des hépatopathies chroniques ou cholestatiques sévères et des carcinomes hépatocellulaires. Les principales indications de la transplantation hépatique sont les cirrhoses alcooliques, virales C et/ou B et/ou VIH, les carcinomes hépato-celullaires. Mais, suivant l'histoire de leur maladie, ces patients n'auront pas le même comportement d'adhésion aux recommandations médicales ni les même profils de qualité de vie (148,149). Le questionnaire MESI en évaluant le ressenti des patients, pourrait être un des outils permettant d'identifier les barrières à l'adhésion et de détecter les patients les plus à risques de non-adhésion aussi en transplantation hépatique.

Parmi les résultats de ce travail, des effets secondaires liés aux immunosuppresseurs comme la faiblesse musculaire ou la diarrhée sont apparus comme ayant un fort impact sur la qualité de vie du patient. Toutefois, le clinicien portera souvent plus d'attention aux épisodes de diarrhée. Or, l'impact que peut avoir ces deux effets secondaires sur la qualité de vie du patient est difficile à évaluer et peut être différents pour chaque patient et selon la période post-greffe. Le patient est souvent le seul à pouvoir juger de la répercussion de ces effets secondaires sur sa qualité de vie. On voit apparaître les discordances qui peuvent exister entre la perception du médecin et celle du patient en ce qui concerne la maladie, les traitements ou les effets indésirables. Alors que le clinicien possède les connaissances sur la pathologie, les examens complémentaires et les différentes options, le patient est plus soucieux de son corps, de ses conditions de vie et de ses objectifs futurs pour lesquels la maladie chronique est un obstacle à maîtriser.

Afin de réconcilier ces deux visions, le concept de décision médicale est apparu dans les années 1990. Il a été montré que la non-adhésion pouvait être expliquée par la difficulté à accepter la maladie, par des prescriptions différentes entre l'hôpital et les soins de ville, par des explications insuffisantes sur les traitements, par une faible prise en charge des effets indésirables, par une absence de prise en compte des conditions de vie de la personne, de ses expériences négatives ou bien de sa saturation thérapeutique.

L'association Collectif Interassociatif sur la Santé (CISS) milite pour un passage de l'observance à l'adhésion par le biais de la décision partagée où le patient est considéré comme est un partenaire de l'équipe de soins (150). Ce processus de partage dans la prise de décisions consiste à développer un partenariat fondé sur l'empathie, l'échange d'informations sur les options disponibles, en tenant compte des conséquences potentielles.

BY-NC-ND

En effet, la relation entre patient et médecin peut être décrite selon différents modèles : le modèle paternaliste, le modèle informatif et le mode de décision partagée (151) (tableau 2).

	Modèle paternaliste	Décision partagée	Modèle informatif
Echange d'informations	•Unidirectionnelle •Médecin → Patient •Contenu médical	•Bidirectionnelle •Médecin ↔ Patient •Contenu médical/personnel	•Unidirectionnelle •Médecin → Patient •Contenu médical
	Information minimale requise par la loi	Toute l'information pertinente pour la prise de décision	Toute l'information pertinente pour la prise de décision
Délibération	Médecin seul ou avec d'autres médecins	Médecin et patient (avec d'autres acteurs potentiels)	Patient (avec d'autres acteurs potentiels
Prise de décision	Médecin	Médecin et Patient	Patient

Tableau 2 : [Relation médecin-patient]

Cependant, la décision partagée doit faire face à de nombreux freins : manque de temps, manque de formation des équipes médicales, manque d'outils, peur du partage ou difficultés à transmettre les informations entre médecins et patients et entre professionnels de santé, croyances sur la maladie et sur les traitements. De plus, certains patients ne sont pas capables ou désireux de prendre part à la décision concernant leur prise en charge. Il n'est donc pas rare que, lors d'une consultation, le médecin passe de l'un à l'autre des modèles suivant son ressenti et celui du patient. La décision finale qui va se dessiner sera le fruit d'un mélange comprenant l'expérience du clinicien, les données de la recherche et les préférences du patient (figure 8).

BY-NC-ND

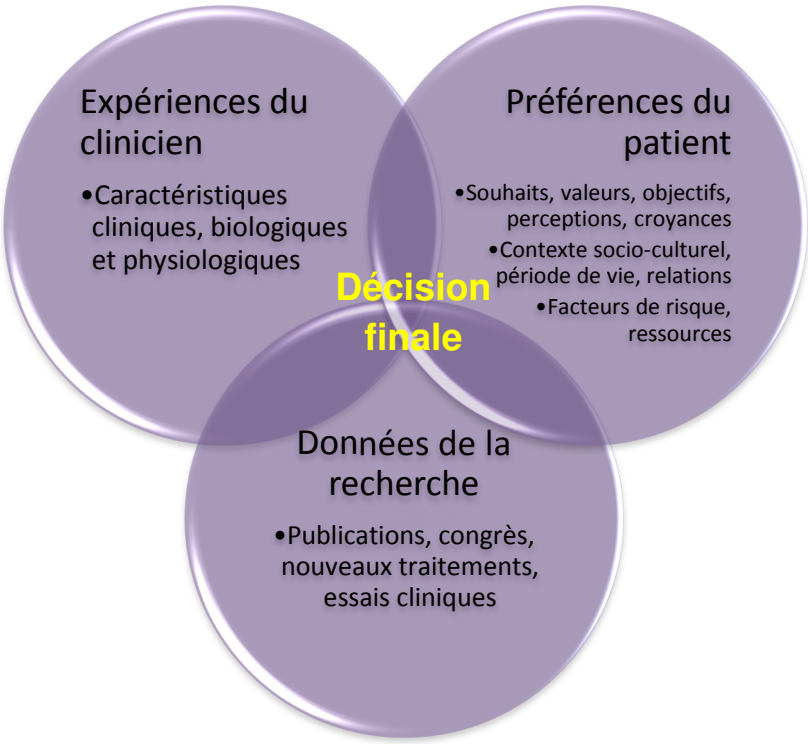


Figure 9 [La décision médicale partagée]

La prise en charge clinique du patient transplanté doit alors tenir compte de l'expérience des patients en apportant au bon moment la bonne information, notamment sur les effets indésirables des traitements qui conditionnent largement l'adhésion. Du point de vue du patient transplanté, l'important n'est pas d'être observant mais d'avoir une bonne qualité de vie. Le questionnaire MESI en abordant le ressenti du patient envers son traitement peut être un outil permettant le dialogue avec son néphrologue et plus largement avec l'équipe médicale, dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Ce questionnaire, spécifique aux patients transplantés avec un focus sur le ressenti du patient, permettra de faciliter les échanges avec l'équipe soignante, de détecter les freins à l'adhésion et de proposer aux patients des ateliers ciblés sur l'adhésion, les immunosuppresseurs et leurs potentiels effets secondaires.

En outre, l'information doit être progressive, répétée et évolutive au cours du temps et en fonction de l'apprentissage du patient avec sa nouvelle maladie chronique (la transplantation) et les contraintes liés à sa prise en charge. Le but final est de rendre le patient autonome avec sa maladie. Or, pour pouvoir s'autogérer, il faut s'approprier sa maladie, ce qu'on retrouve également sous le terme d' « empowerment » : ne pas succomber à la résignation mais reprendre le pouvoir sur sa maladie (152). Ce processus d'appropriation démarre bien avant la greffe et n'est jamais définitif. Des périodes

BY-NC-ND

d'incertitude, de complications médicales ou bien des circonstances familiales ou professionnelles peuvent remettre en cause ce travail collaboratif entre patient et équipe médicale.

Le patient passe par différentes phases d'adaptation face à la maladie. Il est tout d'abord en attente de greffe, souffrant d'une maladie chronique, l'insuffisance rénale terminale, qui peut s'accompagner de comorbidités, à type par exemple de diabète ou d'hypertension artérielle, et d'une prise en charge éventuelle par la dialyse. Son passé médical va d'ores et déjà conditionner sa qualité de vie future et son adhésion thérapeutique. Anna Forsberg nomme cette première phase la déconstruction (figure 10) (153). Le patient passe d'un état de personne en bonne santé, « normale », à celui d'une personne atteinte d'une maladie chronique. La première des étapes est d'accepter cette maladie, obligeant la personne à sortir de ses repères habituels, à quitter ses habitudes, à ne plus aller au travail mais à être inactif, en arrêt maladie. La détection des barrières à l'adhésion, la connaissance du vécu du patient et des épisodes de dépression sont autant de facteurs à prendre en compte au cours des ateliers d'éducation thérapeutiques avant greffe pour assurer le succès à long terme de la transplantation.

La deuxième phase d'adaptation intervient juste après la greffe (figure 10). Durant la première année post-transplantation, une majorité de patients transplantés rénaux récupèrent progressivement et retrouvent une qualité de vie pratiquement identique à celle de la population générale comme nous avons pu le montrer dans notre première étude sur l'évolution et les déterminants de la qualité de vie au cours des trois premières années post-transplantation. Mais ils doivent faire face à d'autres obligations liées à une nouvelle maladie chronique dont ils ignorent tout. Cela implique un suivi très régulier à l'hôpital et un traitement lourd, surtout au cours des premiers mois. Les changements de dose des immunosuppresseurs et leurs effets indésirables sont très fréquents. C'est la phase de restriction. Le patient doit respecter les recommandations qui lui sont faites afin d'éviter au maximum les complications liées à la greffe (infections, rejet…) et l'émergence de comorbidités. Il est donc important pour l'équipe médicale de détecter les patients en difficulté car présentant une mauvaise qualité de vie (quelle que soit la dimension de la qualité de vie qui est altérée) et les patients à risque, notamment de non-adhésion.

Nous avons pu montrer dans nos études qu'il était possible de détecter ces patients dès les premiers mois post-transplantation. Ceci pourrait être pris en compte lors des séances d'éducation thérapeutique ou en consultation par l'utilisation de questionnaires d'évaluation de l'adhésion, de la qualité de vie associés à un recueil des effets indésirables des médicaments. Il pourrait être proposé aux patients, suivant leurs besoins, une prise en charge psychologique, une séance d'éducation thérapeutique centrée sur les traitements ou

BY-NC-ND

une activité sportive. En outre, les études montrent que la non-adhésion est associée à une dégradation de la qualité de vie physique et mentale. Il serait donc intéressant de pouvoir analyser l'évolution conjointe de ces 3 notions et son impact sur le devenir du patient (rejet, perte du greffon, infection, décès). Une meilleure connaissance des facteurs de risque de faible adhésion combinée à une qualité de vie dégradée est essentielle afin d'identifier les patients qui nécessitent une prise en charge individualisée permettant d'améliorer leur adhésion et leur qualité de vie.

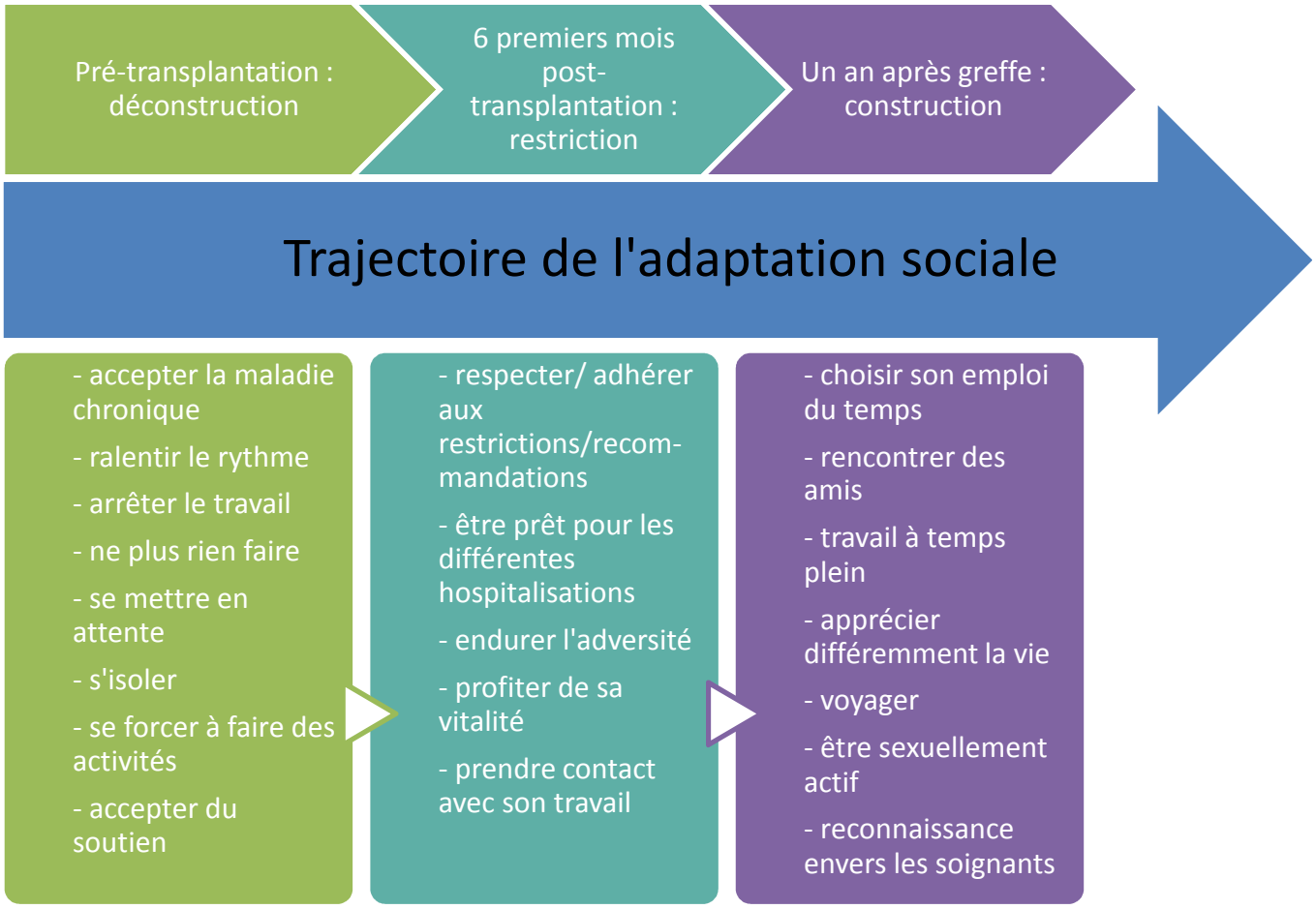


Figure 10 [L'adaptation sociale en transplantation]

Au-delà d'un an post-transplantation en moyenne, le patient entre dans une phase de reconstruction (figure 10). Il comprend mieux sa maladie, maitrise son traitement et ses visites à l'hôpital deviennent moins fréquentes. De nouvelles perspectives s'ouvrent : retour au travail, vie sociale, voyages… mais s'accompagnent de nouveaux challenges : comment intégrer sa maladie à une vie normale, prendre ses traitements, gérer les effets secondaires tout en travaillant, en sortant avec ses amis ou en voyageant ? Ce retour à la normalité s'accompagne souvent d'une augmentation des épisodes de non-adhésion volontaire ou non.

BY-NC-ND

Ces étapes de déconstruction-restriction-construction sont un processus en constante évolution où chaque patient a son propre rythme, ses barrières et ses motivations. L'éducation thérapeutique doit constamment s'adapter, s'individualiser pour répondre aux besoins en fonction du temps et du patient. Malheureusement, souvent, en France, l'éducation thérapeutique reste cantonnée à l'hôpital et le suivi du patient en ville manque souvent de soutien. Or le patient passe 95 % de son temps seul face à sa maladie et n'ose pas exposer au professionnel de la santé, dont le néphrologue, ses doutes et ses peines lors des consultations qui sont pour l'essentiel dédiées à son état clinique et biologique. Le triangle des 20/80, développé par Sabrina De Geest, prône une autogestion du patient considéré comme un partenaire de sa prise en charge (154). Lors des 20% du temps du patient en présence des professionnels de santé, il faut l'encourager à se manager lui-même pour qu'une fois seul à la maison, il ne soit pas complétement perdu face à sa maladie. Pour De Geest *et al.*, le patient doit acquérir des compétences en matière de santé, être adhérent à la prise en charge qui lui est proposée, gérer ses symptômes ou oser demander de l'aide en cas de doute ou de besoin. Cela nécessite des informations en continu, un management continu avec des relations en continu. Les stratégies proposées pour promouvoir l'adhésion dépendent du type de non-adhésion : médicament non pris ponctuellement, vacances médicamenteuses, arrêt temporaire, réduction de dose ou autres. Différents type de méthodes de prise en charge coexistent afin de considérer le caractère multidimensionnel de l'adhésion. Les stratégies psychologiques et affectives permettent de faire le point sur l'entourage du patient et de détecter les facteurs qui pourraient conduire à une mauvaise adhésion tels que l'anxiété ou la dépression, d'apporter des conseils sur l'hygiène et la diététique susceptibles d'avoir un impact sur la santé et la qualité de vie globale du patient. Les stratégies cognitives et éducationnelles vont permettre aux patients de mieux comprendre les caractéristiques de ses traitements : pourquoi les prendre ? « Comment fonctionnent-ils ? » Quelle attitude avoir en cas de vomissement ? Quels sont les effets secondaires fréquents? Le questionnaire MESI pourra être une porte d'entrée à la discussion pour évoquer ces questions. Mais, pour être efficace, ces ateliers éducatifs sur les traitements doivent être répétés dans le temps. Pour le patient, ce soutien renforcé devrait se traduire par une meilleure gestion du stress dû à la pathologie et à ses conséquences, une meilleure compréhension des effets secondaires des immunosuppresseurs et une plus grande confiance en soi sur sa capacité à manager sur le long terme sa maladie. Le but est de faciliter l'accès des patients et de leurs proches à une information fiable, contrôlée sur un mode interactif et dynamique. Enfin, les stratégies comportementales visent à faire exprimer au patient son vécu émotionnel et ses représentations, à identifier des difficultés qu'il rencontre pour prendre correctement son traitement, à comprendre les systèmes mis en

BY-NC-ND

place par lui-même pour ne pas l'oublier ou discuter si besoin d'une simplification du traitement médicamenteux.

Lors de ces discussions, le patient peut être questionné sur son activité physique. Plusieurs études rapportent que l'activité physique est bénéfique dans les maladies chroniques. Elle améliorait notamment l'état psychologique et les fonctions cognitives. Notre étude sur la qualité de vie a pu montrer que les patients ayant une qualité de vie dégradée étaient plus nombreux à souffrir de faiblesse musculaire. Ces patients pourraient être plus encouragés à pratiquer une activité physique adaptée à leur besoin. Une autre solution serait de mettre en place un coaching par mail ou par téléphone ou bien de proposer un programme de réhabilitation plus formel comme ce qui est offert aux patients ayant subi une opération cardiaque.

Dans un monde idéal du futur, le temps et le personnel seraient illimités, l'éducation thérapeutique ne serait plus cantonnée à l'hôpital, et les patients pourraient bénéficier d'accompagnement personnalisé aussi bien en milieu hospitalier qu'à l'extérieur. Des arbres de décision avec l'aide d'outils numériques permettraient de détecter les patients à risque de non-adhésion ou ayant une qualité de vie dégradée. Des actions ciblées pourraient alors être mises en œuvre très en amont.

Le succès de la greffe rénale, comme des autres greffes, est largement dû à la qualité de l'organe greffé donc la qualité du prélèvement, aux améliorations de la conservation du greffon et du transport des greffons mais aussi au suivi clinique des néphrologues. Le suivi des facteurs psychosociaux tels que la qualité de vie ou l'adhésion n'est qu'un complément d'information dans le cadre de la prise en charge du patient transplanté. Ces éléments sont comme les épices introduites dans un plat préparé par un grand chef étoilé avec la meilleure des viandes et des légumes frais du jardin ; leur absence ne rend pas le plat mauvais mais la savante combinaison de ces ingrédients améliore l'ensemble, peut le sublimer jusqu'à le rendre dans certaines circonstances exceptionnel.

Ainsi une meilleure connaissance de ces facteurs potentiellement modifiables et leur prise en compte, à l'aide d'outils spécifiques, dans le cadre du suivi médical habituel du patient, permettraient d'améliorer le devenir des greffons et des patients notamment sur le long terme, grâce à des actions ciblées et répétées dans le temps.

BY-NC-ND

Références bibliographiques

1. Daher Abdi Z, Premaud A, Essig M, Alain S, Munteanu E, Garnier F, et al. Exposure to mycophenolic acid better predicts immunosuppressive efficacy than exposure to calcineurin inhibitors in renal transplant patients. Clin Pharmacol Ther. oct 2014;96:508- 15.

2. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Roland R, Groothoff JW, Majernikova M, et al. Health-Related Quality of Life 3 Months After Kidney Transplantation as a Predictor of Survival Over 10 Years: A Longitudinal Study. Transplantation. 18 févr 2014;

3. Littlefield C, Abbey S, Fiducia D, Cardella C, Greig P, Levy G, et al. Quality of life following transplantation of the heart, liver, and lungs. Gen Hosp Psychiatry. nov 1996;18:36S- 47S.

4. Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F. Changes in quality of life after renal transplantation. Am J Kidney Dis. juill 1998;32:93- 100.

5. Limbos MM, Joyce DP, Chan CK, Kesten S. Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients. Chest. août 2000;118:408- 16.

6. Pinson CW, Feurer ID, Payne JL, Wise PE, Shockley S, Speroff T. Health-related quality of life after different types of solid organ transplantation. Ann Surg. oct 2000;232:597- 607.

7. Karam V, Castaing D, Danet C, Delvart V, Gasquet I, Adam R, et al. Longitudinal prospective evaluation of quality of life in adult patients before and one year after liver transplantation. Liver Transpl. juill 2003;9:703- 11.

8. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Dodd MJ, Painter PL. Objective measures of health-related quality of life over 24 months post-liver transplantation. Clin Transpl. févr 2005;19:1- 9.

9. Goetzmann L, Klaghofer R, Wagner-Huber R, Halter J, Boehler A, Muellhaupt B, et al. Quality of life and psychosocial situation before and after a lung, liver or an allogeneic bone marrow transplant. Swiss Med Wkly. 29 avr 2006;136:281- 90.

10. Goetzmann L, Ruegg L, Stamm M, Ambuhl P, Boehler A, Halter J, et al. Psychosocial profiles after transplantation: a 24-month follow-up of heart, lung, liver, kidney and allogeneic bone-marrow patients. Transplantation. 15 sept 2008;86:662- 8.

11. Ortega T, Deulofeu R, Salamero P, Roman A, Masnou N, Rubio S, et al. Health-related Quality of Life before and after a solid organ transplantation (kidney, liver, and lung) of four Catalonia hospitals. Transpl Proc. août 2009;41:2265- 7.

12. Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Weissenborn K, Barg-Hock H, et al. Health-Related Quality of Life After Solid Organ Transplantation: A Prospective, Multiorgan Cohort Study. Transplantation. 24 mai 2013;

13. Griva K, Stygall J, Ng JH, Davenport A, Harrison MJ, Newman S. Prospective Changes in Health-Related Quality of Life and Emotional Outcomes in Kidney Transplantation over 6 Years. J Transpl. 2011;2011:671571.

14. Griva K, Davenport A, Newman SP. Health-related quality of life and long-term survival and graft failure in kidney transplantation: a 12-year follow-up study. Transplantation. 15 mars 2013;95(5):740- 9.

BY-NC-ND

15. Gorevski E, Succop P, Sachdeva J, Cavanaugh TM, Volek P, Heaton P, et al. Is there an association between immunosuppressant therapy medication adherence and depression, quality of life, and personality traits in the kidney and liver transplant population? Patient Prefer Adherence. 2013;7:301‑ 7.

16. Cukor D, Newville H, Jindal R. Depression and immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. Gen Hosp Psychiatry. août 2008;30(4):386‑ 7.

17. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schafer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. Transpl Int. oct 2005;18:1121‑ 33.

18. Massey EK, Meys K, Kerner R, Weimar W, Roodnat J, Cransberg K. Young Adult Kidney Transplant Recipients: Nonadherent and Happy. Transplantation. 20 févr 2015;

19. Couzi L, Moulin B, Morin M-P, Albano L, Godin M, Barrou B, et al. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. Transplantation. 27 janv 2013;95(2):326‑ 32.

20. Massey EK, Tielen M, Laging M, Timman R, Beck DK, Khemai R, et al. Discrepancies between beliefs and behavior: a prospective study into immunosuppressive medication adherence after kidney transplantation. Transplantation. févr 2015;99(2):375‑ 80.

21. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort Study. Transpl Int. juill 2014;27:657‑ 66.

22. Esope. Fables : Le Mari et la Femme acariâtre.

23. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. J Epidemiol Community Health. déc 1980;34(4):281‑ 6.

24. Sonja M. Hunt, « La qualité de vie un cas de mesure impossible ? », in C. Jasmin, J. Levy, G. Bez, Cancer, sida ... la qualité de vie , Paris, Synthelabo, 1996, 159-164. In.

25. Dictionnaire. Robert, 1ère éd. 1973.

26. Brooks F. Vocabulaire et oppositions philosophiques. Edition Philo 2009.

27. WHO, World Health Organization. Constitution of the world health organization: chronicle of the world health organization 1. Geneva. 1947;

28. HAS- RECOMMANDATIONS juin 2007 : article 59 (Article L. 4133-1), le code de la santé publique [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

29. Rejeski WJ, Mihalko SL. Physical activity and quality of life in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. oct 2001;56 Spec No 2:23‑ 35.

30. Bloy L. Exégèse des lieux communs. Première série, CXXXIII ; Œuvres tome VIII, Mercure de France, 1968, p. 144.

BY-NC-ND

31. Juvenal. Les Satires. X, 356.

32. Leplège A, Coste J. Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications. Paris: Estem 2001.

33. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. juin 1992;30(6):473- 83.

34. Gilson BS, Gilson JS, Bergner M, Bobbit RA, Kressel S, Pollard WE, et al. The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care. Am J Public Health. déc 1975;65(12):1304- 10.

35. Chwalow AJ, Lurie A, Bean K, Parent du Chatelet I, Venot A, Dusser D, et al. A French version of the Sickness Impact Profile (SIP): stages in the cross cultural validation of a generic quality of life scale. Fundam Clin Pharmacol. 1992;6(7):319- 26.

36. Bucquet D, Condon S, Ritchie K. The French version of the Nottingham Health Profile. A comparison of items weights with those of the source version. Soc Sci Med 1982. 1990;30(7):829- 35.

37. Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. J Clin Epidemiol. nov 1998;51:1013- 23.

38. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. nov 1998;51(11):1171- 8.

39. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med 1982. nov 1995;41(10):1403- 9.

40. Harper A, Power M (on behalf of the WG. Development of the World Health Organisation WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. Psychol Med. 1 janv 1998;28(3):551- 8.

41. Leplège A, Réveillère C, Ecosse E, Caria A, Rivière H. [Psychometric properties of a new instrument for evaluating quality of life, the WHOQOL-26, in a population of patients with neuromuscular diseases]. L'Encéphale. oct 2000;26(5):13- 22.

42. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 3 mars 1993;85(5):365- 76.

43. Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. mai 1984;2(5):472- 83.

44. Mercier M, Bonneterre J, Schraub S, Lecomte S, el Hasnaoui A. The development of a French version of a questionnaire on the quality of life in cancerology (Functional Living Index-Cancer: FLIC). Bull Cancer (Paris). févr 1998;85(2):180- 6.

45. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. mars 1993;11(3):570- 9.

BY-NC-ND

46. Conroy T, Mercier M, Bonneterre J, Luporsi E, Lefebvre JL, Lapeyre M, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. oct 2004;40(15):2243- 52.

47. Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu MA, Ware JE. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. janv 1998;7(1):39- 55.

48. Guillemin F, Paul-Dauphin A, Virion JM, Bouchet C, Briançon S. [The DUKE health profile: a generic instrument to measure the quality of life tied to health]. Santé Publique Vandoeuvre-Lès-Nancy Fr. mars 1997;9(1):35- 44.

49. Gentile S, Jouve E, Dussol B, Moal V, Berland Y, Sambuc R. Development and validation of a French patient-based health-related quality of life instrument in kidney transplant: the ReTransQoL. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:78.

50. Leplège A, Coste J. Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie: méthodes et applications. De Boeck Secundair; 2002. 340 p.

51. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 15 févr 2004;22:714- 24.

52. HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

53. Dictionnaire Larousse, 2012, Ed Larousse, Paris.

54. Sabaté E, Organization WH. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003. 230 p.

55. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organ Publ. 2003;

56. Postel-Vinay N, Menard J. Observance en pratique médicale courante. Encycl MEDICALE CHIURGICALE. 1998;1-0030.

57. Wahl C, Gregoire JP, Teo K, Beaulieu M, Labelle S, Leduc B, et al. Concordance, compliance and adherence in healthcare: closing gaps and improving outcomes. Heal Q. 2005;8:65- 70.

58. Circulaire DGS/SQ2/DH n° 99-264 du 4 mai 1999 [Internet]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1999/99-20/a0201367.htm

59. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. Transplantation. 27 juill 2010;90(2):205- 19.

60. Ruppar TM, Dobbels F, Lewek P, Matyjaszczyk M, Siebens K, De Geest SM. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Improvement of Medication Adherence. Int J Behav Med. 25 mars 2015;

BY-NC-ND

61. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens Greenwich. mai 2008;10:348- 54.

62. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. janv 1986;24:67- 74.

63. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse Médicale. 2001;30(21):1044- 8.

64. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). Patient Educ Couns. oct 2005;59:13- 20.

65. Marsicano Ede O, Fernandes Nda S, Colugnati F, Grincenkov FR, Fernandes NM, De Geest S, et al. Transcultural adaptation and initial validation of Brazilian-Portuguese version of the Basel assessment of adherence to immunosuppressive medications scale (BAASIS) in kidney transplants. BMC Nephrol. 2013;14:108.

66. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. Schizophr Res. 5 mai 2000;42(3):241- 7.

67. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. AIDS Lond Engl. 25 janv 2002;16(2):269- 77.

68. Goetzmann L, Klaghofer R, Spindler A, Wagner-Huber R, Scheuer E, Buddeberg C. [The « Medication Experience Scale for Immunosuppressants » (MESI): initial results for a new screening instrument in transplant medicine]. Psychother Psychosom Med Psychol. févr 2006;56:49- 55.

69. AUJOULAT I, DOUMONT D. Maladie chronique, adolescence et risque de non-adhésion: un enjeu pour l'éducation des patients! Le cas des adolescents transplantés. 2009.

70. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.

71. Laveault D, Grégoire J. Introduction aux théories des tests: En psychologie et en sciences de l'éducation. De Boeck Supérieur; 2002. 388 p.

72. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. Am J Health Syst Pharm. 1 déc 2008;65:2276- 84.

73. DeVellis RF. Classical test theory. Med Care. nov 2006;44:S50-9.

74. Cronbach LJ. Coefficient Alpha and the internal structure of tests. Psychometrika. 1951;16:297- 334.

75. Portney L. G, Watkins. M. P, Alexander. J. Upper Saddle River: 2000. Foundations of clinical research; application to practice.

76. Harding L, Beech J. Assessment in Neuropsychology. Routledge: London and New York; 1996.

BY-NC-ND

77. Beech J-R, Harding L. Les tests, mode d'emploi... : Guide pratique de psychométrie. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 2001.

78. Kline P. An easy guide to factor analysis. Routledge; 2014.

79. Bernaud J-L. Les méthodes d'évaluation de la personnalité - 2ème édition. Dunod; 2008. 131 p.

80. Coste J, Fermanian J, Venot A. Methodological and statistical problems in the construction of composite measurement scales: A survey of six medical and epidemiological journals. Stat Med. 28 févr 1995;14(4):331- 45.

81. Haccoun R. Une nouvelle technique de vérification de l'équivalence de mesures Psychologiques traduites. Rev Québécoise Psychol. 1987;8 (3):30- 9.

82. Guillemin-Flescher J. Relative constructions in the transition of French into English. Mod Sprak. 2006;100:288- 302.

83. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Spine. 15 déc 2000;25(24):3186- 91.

84. Vallerand R. Vers une méthodologie de validation transculturelle de questionnaires psychologiques : implications pour la recherche en langue française. Psychol Can. 1989;30 (4):662- 89.

85. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. J Clin Epidemiol. déc 1993;46(12):1417- 32.

86. Kenney J., Keeping E. Linear Regression and Correlation. Math Stat Pt 1 3rd Ed Princet NJ Van Nostrand. 1962;Ch. 15:252- 85.

87. Lai T, Robbins H, Wei Z. Strong consistency of least squares estimates in multiple regression II. Journal of Multivariate Analysis 9.3 (1979): 343-361.

88. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. Biometrics. déc 1982;38(4):963- 74.

89. Böhning D. Computer-assisted Analysis of Mixtures and Applications: Meta-analysis, Disease Mapping and Others. CRC Press; 2000. 256 p.

90. Dempster A., Laird N., Rubin D. Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. J R Stat Soc. 1977;Vol. 39(1):1- 38.

91. Hand DJ, McLachlan GJ, Basford KE. Mixture Models: Inference and Applications to Clustering. Appl Stat. 1989;38(2):384.

92. McLachlan G, Peel D. Finite Mixture Models: McLachlan/Finite Mixture Models. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2000. (Wiley Series in Probability and Statistics).

93. Nagin DS, Land KC. AGE, CRIMINAL CAREERS, AND POPULATION HETEROGENEITY: SPECIFICATION AND ESTIMATION OF A NONPARAMETRIC, MIXED POISSON MODEL. Criminology. août 1993;31(3):327- 62.

94. Nagin DS. Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach. Psychol Methods. 1999;4(2):139- 57.

BY-NC-ND

95. MacQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In: Proceedings of the fifth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability. Oakland, CA, USA.; 1967. p. 281–297.

96. Forgy E. Cluster Analysis of Multivariate Data: Efficiency versus Interpretability of Classification. Biometrics. 1965;21(3):768- 9.

97. Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. Ann Stat. mars 1978;6(2):461- 4.

98. Akaike H. A new look at the statistical model identification. IEEE Trans Autom Control. déc 1974;19(6):716- 23.

99. Friedman J. Data Mining and Statistics: What's the Connection? 1997.

100. Ray S, Ray S, Turi RH. Determination of number of clusters in K-means clustering and application in colour segmentation. 4TH Int Conf Adv PATTERN Recognit Digit Tech. 1999;137--143.

101. Genolini C, Falissard B. KmL: a package to cluster longitudinal data. Comput Methods Programs Biomed. déc 2011;104:e112-21.

102. Christophe Genolini. KmL: K-means for Longitudinal Data.

103. Calinśki T, Harabasz J. A dendrite method for cluster analysis. Commun Stat Comput. 1974;n° 3.

104. Verbeke G, Lesaffre E. A linear mixed-effects model with heterogeneity in the random-effects population. J Am Stat Assoc. 1996;91(433):217–221.

105. Verbeke G, Lesaffre E. The effect of misspecifying the random-effects distribution in linear mixed models for longitudinal data. Comput Stat Data Anal. 6 févr 1997;23(4):541- 56.

106. Arafat TAYEB AB. Latent Class Analysis (LCA) with familial dependence in extended pedigrees. R. 2013;

107. Clogg CC, Goodman LA. Latent Structure Analysis of a Set of Multidimensional Contingency Tables. J Am Stat Assoc. 1 déc 1984;79(388):762- 71.

108. Muthén B, Shedden K. Finite Mixture Modeling with Mixture Outcomes Using the EM Algorithm. Biometrics. 1 juin 1999;55(2):463- 9.

109. Proust C, Jacqmin-Gadda H. Estimation of linear mixed models with a mixture of distribution for the random effects. Comput Methods Programs Biomed. 1 mai 2005;78(2):165- 73.

110. Proust-Lima. Package 'lcmm'. 2012;

111. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction. 5e éd. Springer-Verlag New York Inc.; 2009. 767 p.

112. All. Data Mining et statistique décisionnelle - TUFFERY Stéphane [Internet]. Technip. [cité 12 août 2016]. Disponible sur: http://www.editionstechnip.com/fr/catalogue-detail/1005/data-mining-et-statistique-decisionnelle.html

113. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. Classification and Regression Trees. 1 edition. New York: Chapman and Hall/CRC; 1984. 368 p.

114. Breiman L. Random forests. Mach Learn. oct 2001;45:5- 32.

BY-NC-ND

115. Yoo W, Ference BA, Cote ML, Schwartz A. A Comparison of Logistic Regression, Logic Regression, Classification Tree, and Random Forests to Identify Effective Gene-Gene and Gene-Environmental Interactions. Int J Appl Sci Technol. Aug;2:268.

116. Williams GJ. Rattle: A Data Mining GUI for R. R J. déc 2009;1:45- 55.

117. tanagra. Data Mining sous R – Le package « rattle ». 2010;

118. Dietterich TG. An experimental comparison of three methods for constructing ensembles of decision trees: Bagging, boosting, and randomization. Mach Learn. 2000;40(2):139–157.

119. CTS. Collaborative Transplant Study - www.ctstransplant.org. Univ Heidelb.

120. Ladrière M, Foucher Y, Legendre C, Kamar N, Garrigue V, Morélon E, et al. The western europe cohort of kidney transplanted recipients - the DIVAT network.". Clin Transpl. 2010;460- 1.

121. ERA-EDTA Registry. European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands: 2014.

122. SRTR registry. Scientific Registry of Transplant Recipients. SRTR registry: Annual Report 2012. Minneapolis: 2014.

123. OPTN/SRTR Annual Data Report. Special Issue: OPTN/SRTR Annual Data Report 2014. Am J Transplant. 2016;Volume 16:Pages 4-215.

124. Boini S, Bloch J, Briançon S, Gentile S, Germain L, Jouve E. Rapport qualité de vie - REIN Volet Greffe 2007- Surveillance de la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. 2009;

125. Berthier J, Woillard J-B, Villeneuve C, Essig M, Laroche M-L, Coubret A, et al. Neurotoxicity of tacrolimus in renal transplant patients: relationship between tremor and exposure to tacrolimus. 17th Congr Eur Soc Organ Transplant. 2015;

126. Billat PA, Woillard JB, Essig M, Sauvage FL, Picard N, Alain S, et al. Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity? J Antimicrob Chemother. Feb;71:484- 9.

127. Massey EK. Recommendations on How to Improve Medication Adherence Studies in the Field of Transplantation. Transplantation. 19 nov 2015;

128. Massey EK, Tielen M, Laging M, Beck DK, Khemai R, van Gelder T, et al. The role of goal cognitions, illness perceptions and treatment beliefs in self-reported adherence after kidney transplantation: a cohort study. J Psychosom Res. Sep;75:229- 34.

129. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Majernikova M, Roland R, Groothoff JW, et al. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. J Adv Nurs. déc 2014;70(12):2871- 83.

130. Hugon A, Roustit M, Lehmann A, Saint-Raymond C, Borrel E, Hilleret M-N, et al. Influence of intention to adhere, beliefs and satisfaction about medicines on adherence in solid organ transplant recipients. Transplantation. 27 juill 2014;98(2):222- 8.

BY-NC-ND

131. Chilcot J, Spencer BWJ, Maple H, Mamode N. Depression and kidney transplantation. Transplantation. 15 avr 2014;97(7):717- 21.

132. Corbett C, Armstrong MJ, Parker R, Webb K, Neuberger JM. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. Transplantation. Oct 15;96:593- 600.

133. Novak M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Vamos EP, Zoller R, et al. Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: a prospective prevalent cohort study. Psychosom Med. juill 2010;72:527- 34.

134. Virzi A, Signorelli MS, Veroux M, Giammarresi G, Maugeri S, Nicoletti A, et al. Depression and quality of life in living related renal transplantation. Transpl Proc. août 2007;39:1791- 3.

135. Beilby S, Moss-Morris R, Painter L. Quality of life before and after heart, lung and liver transplantation. N Z Med J. 4 avr 2003;116:U381.

136. Muduma G, Shupo FC, Dam S, Hawken NA, Aballea S, Odeyemi I, et al. Patient survey to identify reasons for non-adherence and elicitation of quality of life concepts associated with immunosuppressant therapy in kidney transplant recipients. Patient Prefer Adherence. 10:27- 36.

137. Snyder CF, Jensen RE, Geller G, Carducci MA, Wu AW. Relevant content for a patient-reported outcomes questionnaire for use in oncology clinical practice: Putting doctors and patients on the same page. Qual Life Res. Sep;19:1045- 55.

138. Snyder CF, Jensen RE, Segal JB, Wu AW. Patient-reported outcomes (PROs): putting the patient perspective in patient-centered outcomes research. Med Care. Aug;51:S73-9.

139. Cronbach LJ, Warrington WG. Time-limit tests: estimating their reliability and degree of speeding. Psychometrika. juin 1951;16:167- 88.

140. Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. Educ Psychol Meas. 1973;Vol 33(3):613- 9.

141. Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. Psychol Bull. oct 1968;70:213- 20.

142. Kline P. An Easy Guide to Factor Analysis. Routledge; 1994.

143. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. juin 1983;67:361- 70.

144. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. Br Med J Clin Res Ed. 1 févr 1986;292:344.

145. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. J Clin Psychol. nov 1984;40:1365- 7.

146. Beck AT, Brown GK, Steer RA, Kuyken W, Grisham J. Psychometric properties of the Beck Self-Esteem Scales. Behav Res Ther. janv 2001;39:115- 24.

147. Carroll BJ, Feinberg M, Smouse PE, Rawson SG, Greden JF. The Carroll rating scale for depression. I. Development, reliability and validation. Br J Psychiatry. 1 mars 1981;138(3):194- 200.

BY-NC-ND

148. Oliveira PC de, Mucci S, Silva VS e, Leite RF, Paglione HB, Erbs JL, et al. Assessment of Factors Related to Adherence to Treatment in Liver Transplantation Candidates. Transplant Proc. 1 sept 2016;48(7):2361‑ 5.

149. Teixeira HRS, Marques DM, Lopes ARF, Ziviani LC, Magro JTJ, Mente ÊD, et al. Anxiety and Stress Levels on Liver Transplantation Candidates. Transplant Proc. sept 2016;48(7):2333‑ 7.

150. L'association Collectif Interassociatif sur la Santé.

151. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). Soc Sci Med 1982. mars 1997;44(5):681‑ 92.

152. Jamieson NJ, Hanson CS, Josephson MA, Gordon EJ, Craig JC, Halleck F, et al. Motivations, Challenges, and Attitudes to Self-management in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Qualitative Studies. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. mars 2016;67(3):461‑ 78.

153. Forsberg A, Cavallini J, Fridh I, Lennerling A. The core of social function after solid organ transplantation. Scand J Caring Sci. 22 sept 2015;

154. De Geest S. Reengineering transplant follow-up using principles of chronic illness management: the 20/80 triangle. [Internet]. Séminaire présenté à: Transplant Forum - Cliniques universitaires Saint-Luc; 2016 mars 7; Bruxelle. Disponible sur: http://sph11.organizers-congress.ch/downloads/presentations/keynotes/SPH11_Keynote_DO_NM_deGeest.pdf

BY-NC-ND

Annexes

Annexe 1. Les déterminants de la santé 158
Annexe 2. Intersectoral Action for Health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 159
Annexe 3. Questionnaires d'adhésion validés en Français 160
Annexe 4. Communications orales et écrites 164
Annexe 5. Résumés.....165

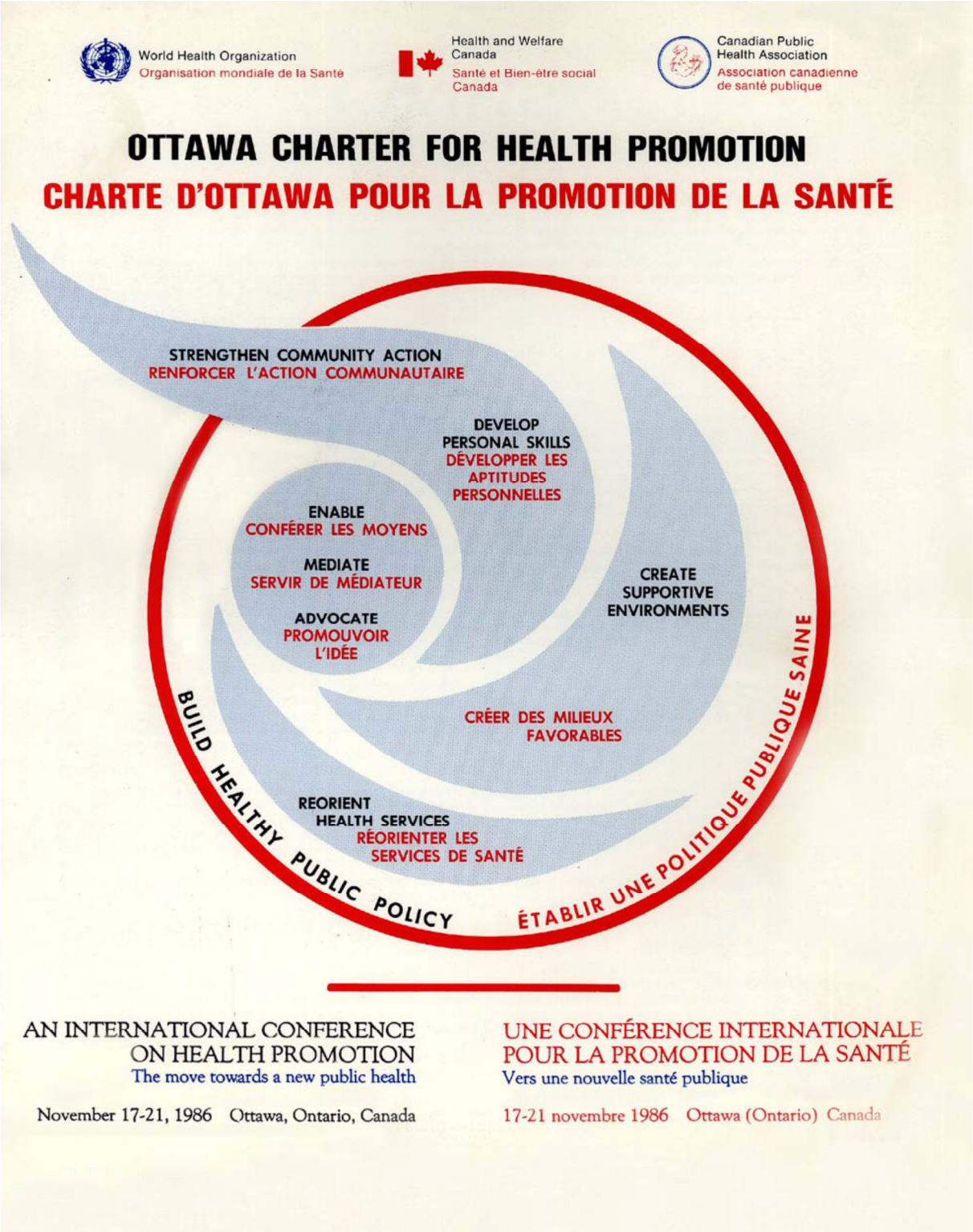
BY-NC-ND

Annexe 1. Les déterminants de la santé

Dahlgren, G. (1995) European Health Policy Conference: Opportunities for the Future. Vol. 11 – Intersectoral Action for Health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe

BY-NC-ND

Annexe 2. Intersectoral Action for Health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe



BY-NC-ND

Annexe 3. Questionnaires d'adhésion validés en Français

Questionnaire de Morisky 4 items

1 Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement immunosuppresseur ?
・Oui・Non

2 Avez-vous parfois des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement immunosuppresseur ?
・Oui・Non

3 Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement immunosuppresseur ?
・Oui・Non

4 Parfois, si vous vous sentez moins bien quand vous prenez votre traitement immunosuppresseur, arrêtez-vous de le prendre ?
・Oui・Non

BY-NC-ND

Questionnaire de Morisky 8 items

1 Vous arrive-t-il quelquefois d'oublier de prendre vos médicaments ?

☐ Oui ☐ Non Si oui : ☐ Une fois par semaine

☐ Plus d'une fois par semaine

☐ Moins d'une fois par semaine

2 Il arrive que des personnes ne prennent pas leurs médicaments pour des raisons autres que l'oubli. Pensez aux deux dernières semaines : vous est-il arrivé au moins un jour de ne pas prendre vos médicaments immunosuppresseurs ?

☐ Oui ☐ Non

3 Vous est-il déjà arrivé de diminuer ou d'arrêter de prendre votre traitement sans le dire à votre médecin, parce que vous vous sentiez plus mal lorsque vous le preniez ?

☐ Oui ☐ Non

4 Lorsque vous voyagez ou que vous quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter avec vous vos médicaments immunosuppresseurs ?

☐ Oui ☐ Non

5 Avez-vous pris vos médicaments immunosuppresseurs hier ?

☐ Oui ☐ Non

6 Lorsque vous sentez que votre problème de santé est maîtrisé, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement immunosuppresseur ?

☐ Oui ☐ Non

7 Prendre des médicaments tous les jours constitue une vraie gêne pour certains patients. Vous arrive-t-il, quelque fois, de ne pas supporter de prendre votre traitement immunosuppresseur ?

☐ Oui ☐ Non

8 A quelle fréquence avez-vous des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement ?

☐ Jamais

☐ Une fois de temps en temps

☐ Parfois

☐ Régulièrement

☐ Tout le temps

BY-NC-ND

Le questionnaire de Morisky-Green, adapté en français par Girerd :

Les questions qui suivent portent sur votre connaissance de vos médicaments et de votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux identifier les contraintes liées à votre traitement.

Questions	réponses
1.Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?	oui/non
2.Depuis la dernière consultation avez-vous été en panne de médicament ?	oui/non
3.Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	oui/non
4.Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	oui/non
5.Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	oui/non
6.Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	oui/non

Compter un point par réponse positive.
-bonne observance : score=6
-faible observance : score 4 ou 5
-non-observance : score<= 3.

BY-NC-ND

Le Questionnaire MESI

	Pas d'effet secondaire	Très léger	Léger	Moyen	Fort	Très fort
1. Quelle est l'intensité des effets secondaires de vos médicaments?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	Pas d'effet secondaire	Très léger	Léger	Moyen	Fort	Très fort
2. Dans quelle mesure ces effets secondaires vous dérangent-ils ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	Pas d'effet secondaire	Moins de 6 mois	Moins de 1 an	De 1 à 2 ans	Plus de 2 ans	Les effets secondaires persisteront toujours
3. A votre avis, combien de temps les effets secondaires dus à vos médicaments vont-ils persister ?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	Beaucoup trop faible	Plutôt trop faible	Tout à fait juste	Plutôt trop élevée	Beaucoup trop élevée
4. Je crois que la dose de médicaments qui m'a été prescrite est…	☐	☐	☐	☐	☐

	Jusqu'à 12h	Jusqu'à 24h	Jusqu'à 48h (2 jours)	Jusqu'à 72h (3 jours)	Plus de 3 jours
5. Selon vous, pendant combien de temps après la prise les médicaments sont-ils efficaces dans votre corps ?	☐	☐	☐	☐	☐

	Pas du tout vrai	Pas tout à fait vrai	Indécis	Plutôt vrai	Tout à fait vrai
6. Les médicaments prescrits me nuisent.	☐	☐	☐	☐	☐

	Pas du tout vrai	Pas tout à fait vrai	Indécis	Plutôt vrai	Tout à fait vrai
7. Je supporte bien mes médicaments.	☐	☐	☐	☐	☐

BY-NC-ND

Annexe 4. Communications orales et écrites

Communications orales

Villeneuve C, Rousseau A, Coubret A, Bouchet S, Lacroix I, Marquet P, Laroche ML. Pharmacological and clinical factors influencing the quality of life profiles of renal transplant recipients. Fundam Clin Pharmacol. 2014.

Villeneuve C, Monchaud C, Laroche ML, Coubre At, Bouchet S, Lacroix I, Rousseau A. Determinants of long-term adherence in renal transplantation. Fundam Clin Pharmacol. 2015.

Villeneuve C, Monchaud C, Essig M, Laroche ML, Coubret A, Lacroix I, Lacroix I, Bouchet S, Fruit D, Marquet P, Rousseau A. Adherence Time-Profiles of Renal Transplant Patients During the Three First Years Post-Transplantation. Am J Transpl. 2015;15 (suppl 3).

Communication écrite

Villeneuve C, Laroche ML, Essig M, Merville P, Kamar N, Coubret A, Lacroix I, Bouchet S, Fruit D, Marquet P, Rousseau A. Evolution and Determinants of Health-Related Quality-of-Life in Kidney Transplant Patients Over the First 3 Years After Transplantation. Transplantation. mars 2015;100:640- 7.

Villeneuve C, Coubret A, Gandia P, Bouchet S, Laroche ML, Rousseau A, Marquet P, Monchaud C. Relationship between exposure variability to calcineurin inhibitors over time and onset of infection in renal transplant patients. Fundam Clin Pharmacol. 2016;

Villeneuve C, Etienne I, Epailly E, Essig M, Debette-Gratien M, Monchaud C. The MESI: a new questionnaire for adherence evaluation in french transplant patients. 4TH Ethical, Legal, and Psychosocial Aspects of Transplantation (ELPAT) congress abstracts. 2016.

BY-NC-ND

Annexe 5. Résumés

Déterminants et évolution de profils de qualité de vie et d'adhésion aux traitements : analyse dans une cohorte de patients transplantés rénaux.

En parallèle des facteurs cliniques et biologiques, de nombreux déterminants psychologiques, dont l'adhésion et la qualité de vie, peuvent influencer la survie des greffons et des patients transplantés. Dans ce contexte notre objectif était d'étudier l'hétérogénéité des profils d'évolution de la qualité de vie et d'adhésion chez les patients transplantés rénaux et d'en identifier les déterminants. Dans un premier temps, l'étude de la qualité de vie a permis d'identifié deux sous-populations homogènes de patients: une majorité présentaient une qualité de vie semblable à la population générale alors que 40% des patients montraient une qualité de vie dégradée associé à une augmentation d'épisodes d'anxiété et de faiblesse musculaire. Nous avons pu montrer, dans un deuxième temps, qu'il existait deux profils d'évolution de l'adhésion : la majorité des patients étaient adhérents alors que 15 % des patients présentaient une non-adhésion en constante augmentation, une qualité de vie mentale dégradée et de plus nombreux épisodes de dépression. Enfin, nous présentons dans ce travail un nouvel outil dédié à l'évaluation de l'adhésion aux immunosuppresseurs des patients transplantés francophones. Cette thèse fournit de nouveaux outils, facile à utiliser précocement ou à distance de la greffe, permettant de détecter les patients présentant une qualité de vie et/ou une adhésion dégradée afin de mettre en place, pour ces patients, une prise en charge personnalisée.

Mots-clés : qualité de vie, adhésion aux traitements, transplantation rénale, cohorte, analyse de données longitudinales

Time-profile and determinants of health quality-of-life and adherence: a cohort analysis in kidney transplant.

In parallel to clinical and biological factors, many psychological determinants could influence transplant patient grafts survival and contributes to patients' morbidity and mortality. Among them, adherence and quality of life were largely reported. In this context, our objective was to study, in kidney transplant patients, quality of life and adherence time-profiles heterogeneity and to identify determinants of distinct time-course. First, we identified two homogeneous subpopulations of patients: a majority presented a quality of life similar to the general population, while 40% of patients showed a poor quality of life associated with more episodes of anxiety and muscle weakness. Secondly, we found two distinct adherence time-profiles: the majority of patients were adherent while 15% presented a non-adherence constantly increasing associated with a poor mental quality of life and more depressive episodes. Finally, we proposed in this work a new tool dedicated to the evaluation of adherence in French-speaking transplant patients. This thesis provides new tools, easy to use even early on after transplantation, to detect patients with poor quality of life and / or adhesion in order to individualize the management of these patients with appropriate interventions.

Keywords: quality of life, drug adherence, kidney transplantation, cohort, longitudinal data analysis