



**HAL**  
open science

# Adhésion thérapeutique et variation des taux sanguins des anti-calcineurines chez le patient greffé rénal

Stéphanie Belaïche

► **To cite this version:**

Stéphanie Belaïche. Adhésion thérapeutique et variation des taux sanguins des anti-calcineurines chez le patient greffé rénal. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017. Français. NNT : 2017LIL2S018 . tel-01683087

**HAL Id: tel-01683087**

**<https://theses.hal.science/tel-01683087v1>**

Submitted on 12 Jan 2018

**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.



Université Lille Nord de France

**Thèse**

**En vue de l'obtention du doctorat d'Université de Lille 2-Droit et Santé**

Présentée et soutenue publiquement par

**Stéphanie BELAICHE**

---

**ADHESION THERAPEUTIQUE ET  
VARIATION DES TAUX SANGUINS DES  
ANTI-CALCINEURINES CHEZ LE PATIENT  
GREFFE RENAL**

---

Le 4 juillet 2017

Membres du Jury :

**Rapporteurs :**

Madame le Professeur Marie Briet (Angers)

Monsieur le Professeur Luc Frimat (Nancy)

**Assesseurs :**

Monsieur le Docteur Sophie Gautier (Lille)

Monsieur le Professeur Benoit Allenet (Grenoble)

**Directeurs de thèse**

Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin (Lille)

Monsieur le Professeur Marc Hazzan (Lille)

Université Lille Nord de France

**Thèse**

**En vue de l'obtention du doctorat d'Université de Lille 2-Droit et Santé**

Présentée et soutenue publiquement par

**Stéphanie BELAICHE**

---

**ADHESION THERAPEUTIQUE ET  
VARIATION DES TAUX SANGUINS DES  
ANTI-CALCINEURINES CHEZ LE PATIENT  
GREFFE RENAL**

---

Le 4 juillet 2017

Membres du Jury :

**Rapporteurs :**

Madame le Professeur Marie Briet (Angers)

Monsieur le Professeur Luc Frimat (Nancy)

**Assesseurs :**

Monsieur le Docteur Sophie Gautier (Lille)

Monsieur le Professeur Benoit Allenet (Grenoble)

**Directeurs de thèse**

Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin (Lille)

Monsieur le Professeur Marc Hazzan (Lille)

---

# REMERCIEMENTS

---

**Madame le Professeur Marie Briet et Monsieur le Professeur Luc Frimat** vous me faites l'honneur de rapporter ce travail, et je vous en remercie chaleureusement. Veuillez trouver dans ces quelques mots le témoignage de ma profonde et respectueuse considération.

**Madame le Docteur Sophie Gautier**, je tiens à te remercier d'avoir accepté de faire partie du jury et d'avoir apporté ton expertise au cours de la réalisation de ce travail. Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.

**Monsieur le Professeur Benoit Allenet**, j'ai appris les principes de la pharmacie clinique et de l'éducation thérapeutique à tes côtés. Je suis honorée de pouvoir te présenter ce travail de thèse qui est le reflet de toutes ces années d'apprentissage et de spécialisation. Reçois ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma gratitude.

**Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin**, je tiens à te remercier d'avoir dirigé ce travail de thèse, d'avoir cru en mon travail et de m'avoir soutenu tout au long de ce projet. Merci également pour ta disponibilité et tes conseils avisés. Sois assuré de mon attachement sincère à la poursuite de notre collaboration professionnelle pour le futur et de ma profonde considération.

**Monsieur le Professeur Marc Hazzan**, je tiens à te remercier d'avoir dirigé ce travail de thèse, et de m'avoir permis d'intégrer ton équipe dans le service de transplantation rénale. Merci pour ton expertise clinique et méthodologique, ainsi que tes idées et réflexions qui ont fait avancer la structuration de ce travail ; j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci également pour ton soutien, ta confiance et ta disponibilité. Sois assuré de mon attachement sincère à la poursuite de notre collaboration professionnelle pour le futur. Reçois ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma gratitude.

**Monsieur le Professeur Christian Noel**, je souhaite vous exprimer mes plus sincères remerciements pour m'avoir accueilli dans votre service et avoir cru en mon travail. Plus particulièrement je tiens à vous remercier pour le soutien sans relâche que vous m'avez témoigné ces dernières années et qui a permis la pérennisation de mes activités au sein du service de néphrologie. Soyez assurés de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Tous mes remerciements à **l'équipe médicale du service de néphrologie** et plus particulièrement aux **Docteurs : Célia Lessoré, Marie Frimat, François Glowacki, François Provot et Arnaud Lionet**, qui m'ont témoigné toute leur confiance depuis mon arrivée dans le service et avec qui j'ai un réel plaisir à travailler.

Tous mes remerciements à **l'équipe d'HDJ de greffe rénale**, qui m'a épaulé tout au long de ce travail de thèse pour le suivi des patients, et avec qui j'ai un réel plaisir à travailler dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

**Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy**, je souhaite te remercier sincèrement pour le soutien que tu m'as témoigné ces dernières années afin que nous puissions travailler ensemble. Dans un moment de doute tu m'as dit « je suis sûr qu'un jour tu seras pharmacien clinicien en greffe ! ». Eh bien voilà, nous y sommes, et cela je te le dois en grande partie, alors MERCI !! Que notre collaboration future en greffe hépatique soit le début d'une grande aventure humaine ! Reçois ici le témoignage de ma profonde gratitude.

**Madame le Docteur Sara Balagny**, merci pour le soutien sans relâche que tu m'as témoigné ces dernières années qui a permis de pérenniser notre collaboration. Merci également pour ton écoute attentive et tes conseils avisés dans mes moments de doute. J'ai découvert une amie. Reçois ici le témoignage de ma plus profonde gratitude.

**Monsieur le Professeur Pascal Odou**, je vous remercie de m'avoir permis d'intégrer l'équipe de pharmacie clinique au sein du CHRU de Lille ainsi que le laboratoire GRITA à la faculté de pharmacie de Lille 2. Soyez assurés de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Tous mes remerciements **aux patients**.

**Et plus particulièrement un grand merci,**

**A ma famille et belle-famille**, pour avoir toujours été à mes côtés. Merci à **Claude** pour sa relecture avisée.

**A mon papa**, pour ta bienveillance et ton soutien sans faille. Mais surtout, pour avoir été, et être, toujours présent dans les moments importants de ma vie.

**A Vivien**, mon amour, pour avoir toujours été bienveillant et présent au cours de ce travail de thèse, pour avoir su trouver les mots justes dans mes moments de doute.

Partager ma vie avec toi me comble de bonheur chaque jour !

**A mes amis**.

---

# TABLE DES MATIERES

---

<b>Valorisation scientifique</b>	<b>7</b>
<b>Table des figures</b>	<b>8</b>
<b>Table des tableaux</b>	<b>9</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>11</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>13</b>
<b>Partie 1. L'adhésion thérapeutique dans les maladies chroniques</b>	<b>16</b>
1. De l'observance à l'adhésion thérapeutique : une question de sémantique	17
2. Mécanismes de l'adhésion thérapeutique	19
3. Les cinq dimensions de l'adhésion thérapeutique	22
a. Les facteurs socio-démographiques	22
b. Les facteurs liés aux traitements	23
c. Les facteurs liés aux patients	23
d. Les facteurs liés à la maladie	28
e. Les facteurs liés au système de soin	31
4. Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique	32
5. Conclusion	33
<b>Partie 2. Facteurs liés à la non-adhésion thérapeutique chez le patient transplanté rénal</b>	<b>35</b>
1. Introduction	36
2. Matériel et méthode	38
a. Stratégie de recherche et sélection des études	38
b. Extraction des données et qualité des études	39
c. Analyse statistique	40
3. Résultats	40
a. Caractéristiques des études	40
b. Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique	42
c. Prévalence de la non-adhésion thérapeutique	44
d. Qualité des études	44
e. Les facteurs liés à la non-adhésion thérapeutique	44
4. Discussion	50
5. Conclusion	57

<b>Partie 3. Facteurs associés à la variabilité des taux sanguins des anti-calceineurines au-delà d'1 an de greffe rénale</b>	<b>58</b>
1. Introduction	59
2. Matériel et méthode	60
a. Matériel	60
b. Questionnaires	62
c. Entretien du pharmacien clinicien	66
d. Mesure du coefficient de variation	67
e. Analyse statistique	67
3. Résultats	68
a. Point d'inflexion du CV des CNI	69
b. Comparaison des patients selon le CV des CNI	70
4. Discussion	76
5. Conclusion	79
<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>80</b>
<b>Annexes</b>	<b>83</b>
<b>Publications</b>	<b>102</b>
<b>Références</b>	<b>140</b>

---

# VALORISATION SCIENTIFIQUE

---

## Publications

**S. Belaiche**, B.Décaudin, S.Dharancy, C.Noel, P.Odou, M.Hazzan. Factors related to medication non-adherence in kidney transplantation: a systematic review. Int J Clin Pharm (2017). doi:10.1007/s11096-017-0436-4.

**S Belaiche**, B Décaudin, S Dharancy, S Gautier, C Noel, P Odou, M Hazzan. Factors associated with the variability of CNI blood levels 12 months and more post kidney transplantation (*en cours de relecture dans Fundamental & Clinical Pharmacology*)

## Communications orales

**S.Belaiche**. Medication adherence in kidney transplantation after transition. European Working group On Psychosocial Aspects of children with chronic renal failure (EWOPA-renalchild), Lille 2015.

**S Belaiche**, B Décaudin, S Dharancy, S. Gautier, C Noel, P Odou, M Hazzan. Variability of immunosuppressive blood levels and non-adherence. Société Francophone de Transplantation (SFT), Liège 2016.



---

# TABLE DES FIGURES

---

<b>Figure 1</b> : Mécanismes de l'adhésion thérapeutique	<b>20</b>
<b>Figure 2</b> : Non-adhésion intentionnelle et non-intentionnelle	<b>21</b>
<b>Figure 3</b> : Modèle de la théorie du comportement planifié	<b>26</b>
<b>Figure 4</b> : Modèle de la satisfaction des patients	<b>27</b>
<b>Figure 5</b> : Recherche bibliographique	<b>41</b>
<b>Figure 6</b> : Diagramme d'inclusion des patients	<b>69</b>

---

# TABLE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1</b> : Exemples de taux d'adhésion thérapeutique selon la pathologie	<b>29</b>
<b>Tableau 2</b> : Méthodes indirectes et directes de mesure de l'adhésion thérapeutique	<b>34</b>
<b>Tableau 3</b> : Questionnaires pour la mesure de l'adhésion thérapeutique et des facteurs associés	<b>43</b>
<b>Tableau 4</b> : Caractéristiques socio-démographiques selon les 2 groupes de patients	<b>70</b>
<b>Tableau 5</b> : Caractéristiques cliniques des patients greffés selon les 2 groupes	<b>72</b>
<b>Tableau 6</b> : Comparaison des données issues des auto-questionnaires selon les 2 groupes	<b>73</b>
<b>Tableau 7</b> : Facteurs associés à une haute variabilité des CNI (CV≥30%) en analyse univariée et multivariée	<b>74</b>
<b>Tableau 8</b> : Facteurs associés à une haute variabilité de tacrolimus (CV≥30%) en analyse univariée et multivariée	<b>75</b>

---

## TABLE DES ANNEXES

---

<b>Annexe 1</b> : Liste CONSORT (consolidated standards of reporting trials)	<b>84</b>
<b>Annexe 2</b> : Echelle de Newcastle-Ottawa (NOS)	<b>86</b>
<b>Annexe 3</b> : Echelle de Blaxter	<b>87</b>
<b>Annexe 4</b> : Caractéristiques des études répertoriées selon la méthode de mesure de l'adhésion thérapeutique.	<b>89</b>
<b>Annexe 5</b> : Auto-questionnaire de l'adhésion selon Girerd <i>et al.</i>	<b>95</b>
<b>Annexe 6</b> : Questionnaire Satmed-Q	<b>96</b>
<b>Annexe 7</b> : Questionnaire BMQ	<b>98</b>
<b>Annexe 8</b> : Questionnaire TCP	<b>99</b>
<b>Annexe 9</b> : Le bref questionnaire de perception de maladie	<b>100</b>
<b>Annexe 10</b> : Questionnaire EPICES	<b>101</b>

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

A : Adhésion thérapeutique

BAASIS : Basel Assessment of Adherence Scale

BDI : Beck Depression Inventory scale

BMQ : Beliefs about Medicines Questionnaire

CET : Compliance Evaluation Test

CNI : CalciNeurin Inhibitors ou Anti-calcineurines

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CONSORT : Consolidated standards of reporting trials

CV : Coefficient de Variation

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

HLA-DR: Human Leukocyte Antigen - antigen D Related

DSA : Donor Specific Antibodies

EPICE : Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé

HLA : Human Leucocyte Antigen

HTA : HyperTension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IS : Immunosuppresseurs

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MEMS : Medication Event Monitoring System

MPR : Medication Possession Ratio

MRCI : Medication Regimen Complexity Index

NA: Non-Adhésion thérapeutique

NOS: Newcastle Ottawa Scale

NS : Non Significatif

OR : Odd Ratio

TCP : Théorie du Comportement Planifié

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

---

# INTRODUCTION GENERALE

---

---

# INTRODUCTION GENERALE

---

En France, plus de 15 millions de personnes, soit un quart de la population, souffrent de maladie chronique (1). Le taux d'adhésion thérapeutique chez ces patients, avoisine 50% (2). Il apparaît clairement que de nombreux patients présentent des difficultés à suivre les prescriptions médicales. La non-adhésion est la principale cause de complications cliniques et psycho-sociales (augmentation du nombre de ré-hospitalisations, de symptômes, d'effets toxiques...), qui amènent à une réduction de la qualité de vie (2,3). Elle touche les patients dès lors qu'un traitement chronique est envisagé, et peut varier d'une pathologie à une autre (2,3). Prises dans leur ensemble, ces conséquences limitent le système de santé dans l'atteinte de ses objectifs (2) et entraînent des dépenses supplémentaires importantes. En France, on estime, en effet, ce coût à 2 milliards d'euros par an avec 1 million de journées d'hospitalisation et 8 000 décès induits (4).

En 2014, l'agence de la Biomédecine rapportait plus de 3200 greffes en France dont 16% à partir de donneurs vivants, 13% étaient des greffes préemptives, et 18,5% étaient des retransplantations (5). L'adhésion thérapeutique est une condition importante de survie des greffons à court et long terme. Néanmoins, l'absence de consensus sur la façon de l'estimer et l'inconsistance des données de la littérature à ce sujet, rendent son évaluation difficile en pratique clinique.

Dans une première partie de ce travail, nous avons tenté de définir le concept général de l'adhésion thérapeutique dans la maladie chronique, sa sémantique, ses dimensions, et ses méthodes de mesure.

Dans une deuxième partie, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin de comprendre les enjeux et les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique chez le patient greffé rénal.

Et enfin, dans une troisième partie, à partir des données mises en évidence dans la revue, nous avons mené un travail dont l'objectif était d'identifier des facteurs prédictifs d'une variabilité importante des taux sanguins des anti-calcineurines (CNI) au sein d'une cohorte de patients transplantés rénaux afin d'essayer de proposer une méthode de mesure simple de l'adhésion thérapeutique facilement utilisable en routine.



---

**PARTIE 1.**

**L'ADHESION THERAPEUTIQUE DANS LES  
MALADIES CHRONIQUES**

---

---

# PARTIE 1. L'ADHESION THERAPEUTIQUE DANS LES MALADIES CHRONIQUES

---

## 1. De l'observance à l'adhésion thérapeutique : une question de sémantique

De nombreux termes sont employés dans la littérature française, bien que leur interprétation diffère en regard de la relation patient-soignant (6).

L'observance, se définit par Haynes *et al.* en 1979 par « *l'importance avec laquelle les comportements d'un individu (en termes de prise de médicaments, de suivi diététique ou de changements de mode de vie) coïncident avec les conseils médicaux ou de santé* » (7). L'observance est perçue comme un processus dans lequel les patients sont classés en non-observants ou observants en fonction de la médiane ou de la moyenne des traitements pris (8). L'observance peut être également déduite de la prise inadéquate des traitements. Ainsi l'inobservance se définit comme « le nombre de doses non prises ou prises incorrectement, qui compromet l'effet recherché de la thérapeutique » (8). Un patient sera considéré comme observant lorsqu'il prend correctement plus de 75 à 80 % des médicaments prescrits (9,10).

Le terme « observance » est souvent confondu dans la littérature française avec le terme « compliance » dérivé de l'anglais « to comply », qui signifie « se soumettre à ». Or, ce terme suggère une connotation négative de l'observance, décrivant le patient comme soumis aux recommandations médicales et donc passif dans la gestion de son traitement (3,6,9,11). La « compliance » stigmatise les patients en : d'une part, le patient observant entendu comme « le bon patient », et, d'autre part, le patient inobservant entendu comme « le mauvais patient ». Cet ancrage tend à présenter l'observance comme un concept

binaire, médico centré, non influencé par les facteurs psycho-sociaux, alors que l'observance est, au contraire, un processus dynamique et évolutif au cours du temps (11). C'est ainsi que le concept d'adhésion thérapeutique est apparu dans la littérature.

Le terme « adhésion » est aujourd'hui préféré à celui « d'observance », car il suggère que le patient est partie prenante dans la stratégie thérapeutique (2,9,11,12). Cette définition met en évidence le caractère dynamique, variable à la fois dans le temps et dans la forme, de l'observance. En outre, elle prend en compte les attitudes et la motivation du patient (3,11). Malgré la volonté d'impliquer le patient, ce terme demeure encore médico-centré, d'où l'apparition du terme « *concordance ou alliance thérapeutique* ».

La « concordance » ou « l'alliance thérapeutique se définit » par : « l'établissement d'un accord entre le patient et le professionnel de santé sur des décisions thérapeutiques qui concernent le patient, comme le choix d'une stratégie thérapeutique et la façon de la mettre en place (le plan d'action)» (3). Chaque décision médicale sera prise en fonction des croyances et des peurs du patient, en tenant compte des barrières qui pourraient freiner l'efficacité du traitement. Le médecin et le patient construisent ensemble une alliance dans laquelle le patient reste, *in fine*, décideur de sa prise en charge (3).

L'observance et l'adhésion sont des paramètres quantifiables qui détaillent le nombre de prises et la quantité de médicaments ingérés. La concordance ou l'alliance thérapeutique sont des concepts qui impliquent les points de vue du prescripteur et du patient sur la stratégie thérapeutique (6). En conclusion, nous pourrions retenir les définitions suivantes de Lamouroux *et al.* : **l'adhésion thérapeutique** « *est le processus qui s'intéresse aux dimensions attitudinales et motivationnelles des comportements d'observance* » et **l'observance** « *est le processus qui s'intéresse uniquement aux pratiques de soin effectives des patients* » (11).

## 2. Mécanismes de l'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique est un processus qui comporte 4 phases : initiation, exécution, interruption et persistance (6). Le processus commence par l'initiation du traitement, dès lors que le patient prend la première dose du médicament prescrit. Le processus continue par l'exécution du traitement qui correspond à la période au cours de laquelle le patient prend son traitement comme prescrit et ce jusqu'à la dernière dose. L'interruption marque la fin du traitement, ou une interruption du traitement par le patient (volontaire ou non). La persistance correspond à la période entre l'initiation du traitement et la dernière dose (6). Un patient qui n'est pas persistant ne suivra pas son traitement aussi longtemps qu'il doit le faire, l'arrêtant avant la fin préconisée (4) (Figure 1).

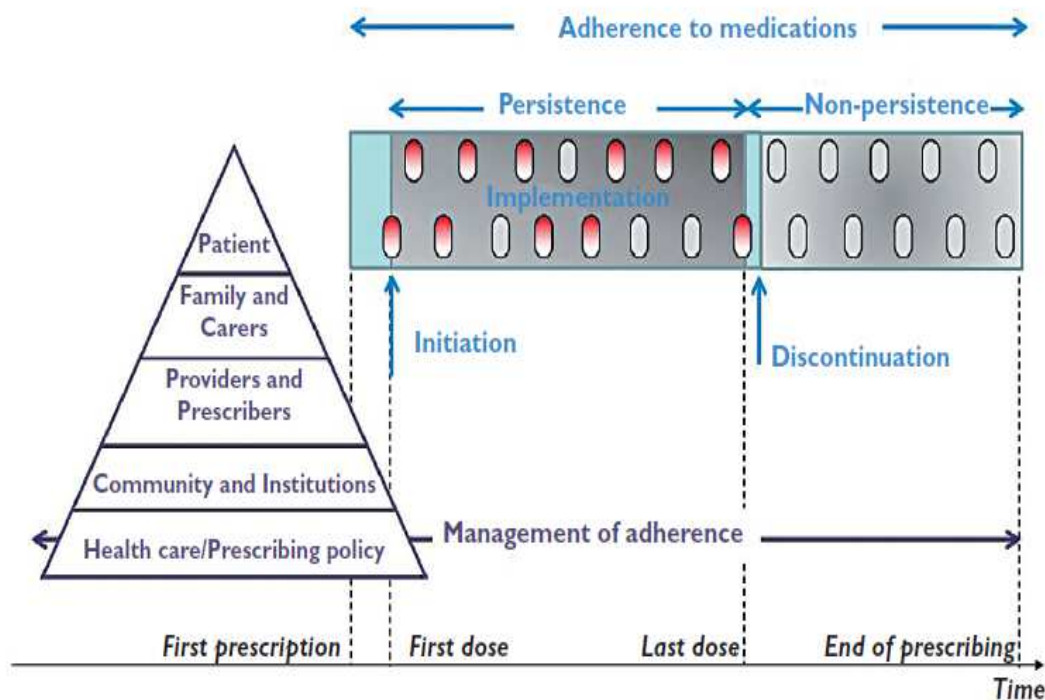


Figure 1 : Mécanismes de l'adhésion thérapeutique (extrait de Vrijens et al. 2012 (6))

La non-adhésion peut intervenir de différentes manières :

- ✓ non-adhésion par non-acceptation : le patient n'initie pas le traitement prescrit,
- ✓ non-adhésion par manque d'assiduité au traitement : le patient ne prend pas le nombre de doses adéquates par jour, ou ne prend pas son traitement aux heures préconisées,
- ✓ non-adhésion par manque de persévérance : le patient ne prend pas le traitement sur la totalité de la durée prescrite.

Cependant, une différence doit être faite entre la non-adhésion intentionnelle et non-intentionnelle (13) (Figure 2). La non-adhésion non-intentionnelle fait référence aux barrières physiques et mentales du patient qui le limitent à prendre ses traitements comme prescrits. Ces barrières sont principalement des défauts de mémoire (oubli de suivre les recommandations ou oubli de prendre le traitement), des troubles moteurs limitant la

dextérité du patient (difficultés d'utilisation des dispositifs médicaux), et/ou des difficultés intellectuelles (13,14). La non-adhésion non-intentionnelle est souvent décrite dans la littérature par des difficultés à avaler les formes *per os*, des oublis de prise, des stratégies thérapeutiques trop complexes, ou encore des difficultés à couper les comprimés (13). La non-adhésion intentionnelle, en revanche, est un acte délibéré du patient de ne pas prendre son traitement, de sauter ou d'espacer des prises volontairement (13,14).

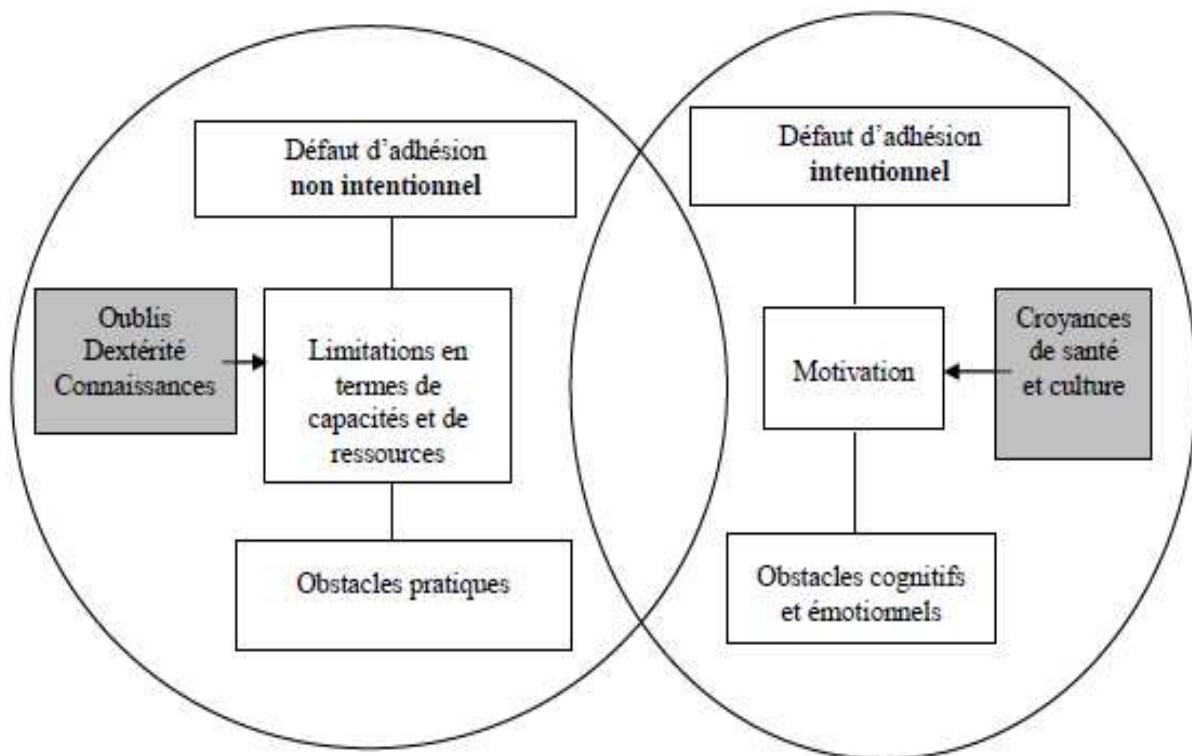


Figure 2 : Non-adhésion intentionnelle et non-intentionnelle (extrait de Horne et al. 2005 (13))

### **3. Les cinq dimensions de l'adhésion thérapeutique**

L'adhésion thérapeutique est influencée par 5 facteurs: socio-démographiques, liés au traitement médicamenteux, liés au patient, liés à la maladie, et liés au système de soins.

#### **a. Les facteurs socio-démographiques**

L'âge, le genre, le statut marital, le niveau d'étude, le statut socio-économique ont probablement une influence sur l'adhésion thérapeutique. Néanmoins, leur niveau d'implication est difficile à estimer de façon précise et les données de la littérature apparaissent relativement contradictoires (13). Les personnes âgées (>65 ans) sont souvent ciblées comme des patients à risque du fait de pathologies et de contraintes liées à l'âge. Néanmoins, certains auteurs ont observé que ces patients, conscients de leur condition, étaient capables de mettre en place des moyens nécessaires afin de s'adapter et d'avoir une adhésion thérapeutique optimale (13–15). En revanche, la plupart des auteurs s'accordent à dire que les adolescents et jeunes adultes sont bien plus à risque de non-adhésion que les adultes et particulièrement lorsqu'ils acquièrent leur indépendance (13). Enfin, les facteurs socio-économiques tels que les ressources financières (catégorie socio-professionnelle) et la précarité sociale peuvent avoir un impact sur la non-adhésion (3).

## **b. Les facteurs liés aux traitements**

De nombreuses études ont montré dans les maladies chroniques que la complexité du traitement est un critère favorisant de non-adhésion (9,10,16) . Le nombre de médicaments quotidiens (plus de 5 par jour), le nombre de prises (plus de 2 par jour), les contraintes de prises (voie d'administration, horaires précis et/ou réguliers de prise, l'influence de l'alimentation, stockage au frais), les contraintes de préparation (injection, surveillance associée, solution à préparer), et la chronicité du traitement, sont les principaux éléments en cause dans la non-adhésion (9,10).

Peu d'investigateurs se sont penchés sur la complexité des stratégies thérapeutiques et leur potentiel effet négatif sur le patient. En 2004, George *et al.*, ont développé et validé l'index MRCI (Medication Regimen Complexity Index) qui est un outil de 65 items incluant le nombre de médicaments, le nombre de prises, les voies d'administration et les formes galéniques prescrites (17). Cependant, si cet outil permet d'évaluer la complexité du traitement, il n'est pas corrélé à la non-adhésion thérapeutique.

## **c. Les facteurs liés aux patients**

### **❖ Les connaissances**

Les connaissances du patient se déterminent par sa capacité à comprendre, agir, communiquer sur des informations simples liées à son traitement et à sa pathologie, pour le bon déroulement de son suivi médical (18). La littérature montre que des patients avec des connaissances sont plus en mesure de gérer leur traitement au quotidien, de prendre part aux décisions médicales, mais également de rapporter tout évènement intercurrent



(18,19). Ainsi ces patients présenteraient une meilleure adhésion thérapeutique, moins d'évènements iatrogènes et consécutivement moins de réhospitalisations (19). Selon la revue systématique de Miller en 2016, les patients ayant de faibles connaissances auraient un risque supérieur d'environ 30% d'être non-adhérents (18). Néanmoins, si l'état de connaissance des patients peut influencer positivement l'adhésion thérapeutique cet impact n'est pas rapporté de façon systématique dans la littérature. En effet, la connaissance peut favoriser la peur, voire le rejet du traitement et avoir, de fait, un effet négatif sur l'adhésion thérapeutique (9).

### ❖ **Les comportements**

Des études en sciences psycho-sociales ont permis de développer plusieurs modèles tels que les modèles du rapport affectif à la maladie, des croyances relatives à la santé, ou encore la théorie du comportement planifié, afin d'expliquer les actions des patients. Ces modèles partagent la même hypothèse, à savoir que les patients développent des croyances qui influencent leur interprétation de la maladie et des médicaments, guident leur comportement et consécutivement jouent un rôle sur l'adhésion thérapeutique (3,20). Le modèle du rapport affectif à la maladie décrit les différentes étapes émotionnelles du patient face à la maladie : choc, déni, colère, négociation, tristesse puis acceptation de la maladie dans sa vie. Les complications, et notamment la non-adhésion, apparaissent lorsque les patients se refusent à accepter la maladie en se maintenant dans une phase de déni ou encore lorsqu'ils développent un état d'anxiété amenant à des comportements obsessionnels (3).

Le modèle des croyances relatives décrit la perception que peut avoir un patient de sa maladie et de son traitement. Il est fondé sur les croyances et les motivations à se traiter du patient. Le patient doit prendre en compte 4 éléments (3):

- la vulnérabilité : être convaincu que la maladie rend vulnérable,
- la gravité : être convaincu que la maladie est grave,
- le bénéfice : être convaincu de l'intérêt du traitement et de la prise en charge afin d'adopter les comportements adéquats,
- les obstacles : prendre en compte les obstacles possibles, tel que les coûts, les effets indésirables... et mettre en place les actions nécessaires pour passer ces barrières.

La théorie du comportement planifié (TCP) se fonde sur les intentions du patient à adopter un comportement donné. Les intentions sont liées aux facteurs motivationnels du patient qui vont influencer un comportement. Elles sont le reflet de tous les efforts que le patient va fournir afin d'adopter ce comportement. Il est établi que plus le patient a une intention forte de mettre en place un comportement plus il en verra les conséquences (21).

L'intention est influencée par 3 concepts (Figure 3)(3,21,22) :

- les attitudes : qui se réfèrent aux croyances positives ou négatives qu'a le patient sur la prise de médicaments,
- les normes subjectives : qui se réfèrent au regard de l'entourage, ou à la pression sociale que le patient perçoit par rapport à la prise d'un traitement,
- les perceptions : qui se réfèrent au ressenti du patient sur le contrôle et la maîtrise, tant physique que psychologique, qu'il peut avoir sur la prise du traitement. Cet élément prend en compte les attitudes passées du patient.

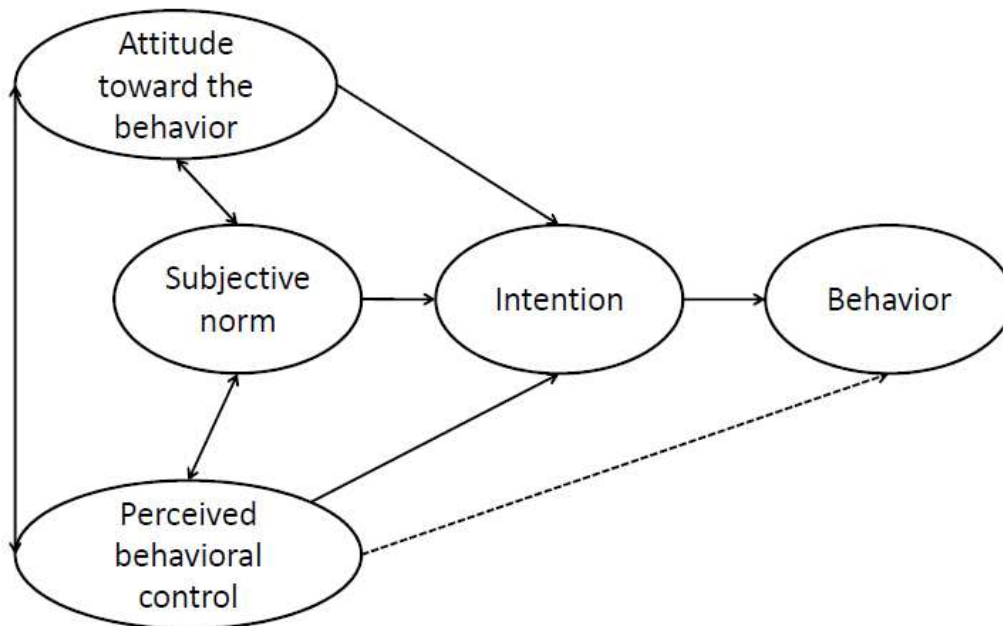


Figure 3 : Modèle de la théorie du comportement planifié (extrait de Ajzen, 1991 (21))

### ❖ La satisfaction

Outre les croyances et les comportements des patients, l'adhésion thérapeutique peut être influencée par la satisfaction du patient. Shikiar *et al.*, définissent la satisfaction « comme l'évaluation du processus de prise du médicament et des résultats qui lui sont associés ». C'est un processus qui peut se hiérarchiser de façon pyramidale (Figure 4) (23):

- la base représente la satisfaction en rapport avec l'ensemble des soins liés à la maladie : satisfaction en rapport avec la stratégie thérapeutique, la qualité des soins, la réactivité et la disponibilité du personnel soignant,
- la partie centrale de la pyramide représente la satisfaction en rapport avec les traitements : satisfaction de l'interaction avec le médecin, des recommandations

médicales par rapport à la stratégie thérapeutique et aux traitements concomitants (diététique, activité physique, protocoles de soins),

- le sommet de la pyramide représente la satisfaction avec les médicaments (bénéfice sur la maladie, effets indésirables).

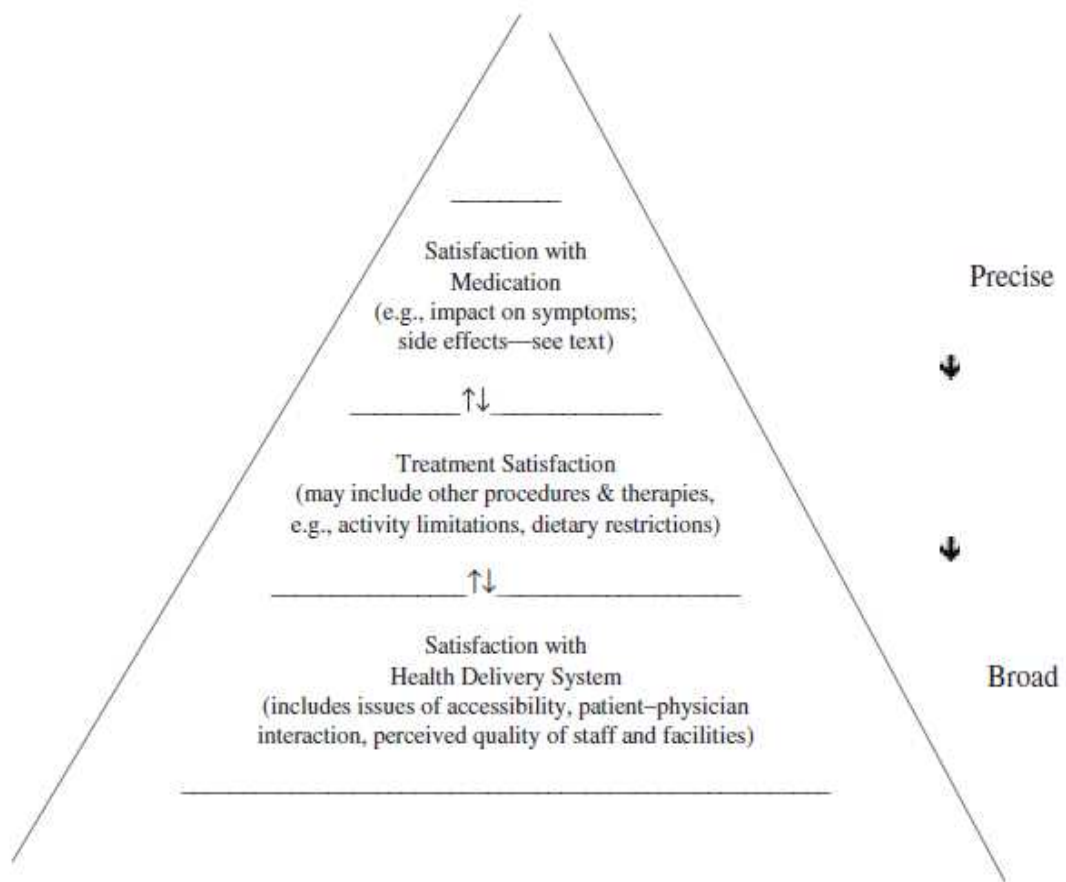


Figure 4 : Modèle de la satisfaction des patients selon Shikiar et al. (23)

Dans leur revue de la littérature, Cobden *et al.* ont observé dans les maladies chroniques, une forte corrélation entre les résultats cliniques des patients et la satisfaction avec les traitements (24). Augmenter la satisfaction permettrait d'augmenter la persistance et par conséquent l'adhésion thérapeutique (24).

#### **d. Les facteurs liés à la maladie**

##### **❖ Type de pathologies**

L'adhésion thérapeutique peut varier d'une pathologie à l'autre (Tableau1). La chronicité et la complexité des traitements peuvent expliquer les différences observées. Ainsi, par exemple, l'absence de symptômes dans une pathologie chronique stabilisée peut amener le patient à remettre en doute l'utilité d'un traitement et donc favoriser la non-adhésion (9). Cela dit, l'évolution de la maladie et ses conséquences sur l'organisme, telles que des atteintes sensitives et motrices, peuvent amener le patient vers un état anxio-dépressif ou à des addictions susceptibles d'avoir également un impact négatif sur l'adhésion thérapeutique (3).

Type de pathologie	Taux d'adhésion thérapeutique (%)
Transplantation cardiaque	75-80% à 1 an
Transplantation rénale	48% à 1 an concernant les immunosuppresseurs (diminution à 9 mois)
Maladies cardiovasculaires	54% à 1 an (concernant 4 médicaments : aspirine, bêtabloquant, IEC et statine)
Diabète	31-87% (études rétrospectives) / 53-98% (études prospectives) 28% des patients utilisent moins d'insuline que les doses prescrites
Hypertension	40%-72%, 50% des patients prenant un antihypertenseur auront arrêté de le prendre dans un délai de 1 an
Insuffisance rénale chronique	80% (hémodialyse), 65% (dialyse péritonéale), 30- 60% (chez les enfants et adolescents en insuffisance rénale terminale)

Tableau 1: Exemples de taux d'adhésion thérapeutique selon la pathologie (extrait de Baudrant M. (3))

### ❖ Dépression et anxiété

L'état dépressif est connu dans la littérature pour avoir un impact sur la non-adhésion : la dépression favorise la non-adhésion qui peut elle-même exacerber la dépression, d'où l'intérêt d'examiner de façon concomitante les 2 facteurs (3,25). Dimateao *et al.*, ont montré que les patients souffrant de dépression avaient 3 fois plus de risque d'être non-adhérents en comparaison à des patients non dépressifs. Ceci s'explique par plusieurs éléments (25):

- la dépression aggrave le mal-être et favorise la démotivation,
- la dépression pousse à l'isolement, réduisant ainsi les supports motivationnels,

- et enfin, la dépression peut être associée à des troubles cognitifs et mnésiques pouvant interférer avec la compréhension des recommandations thérapeutiques.

L'anxiété, quant à elle, a un lien plus ambivalent avec l'adhésion thérapeutique. Elle peut s'exprimer de façon hétérogène, par des crises de panique généralement sans impact sur l'adhésion thérapeutique, ou par des comportements compulsifs obsessionnels qui pourraient paradoxalement avoir des effets positifs sur l'adhésion (25).

### ❖ Addictions

Les addictions (alcool, tabac, drogue) peuvent avoir un impact négatif sur l'adhésion thérapeutique (3). La consommation d'alcool a été observée comme un facteur associé à une faible adhésion thérapeutique notamment dans les maladies chroniques telles que le VIH et le diabète (3,26,27). Néanmoins, la causalité est difficile à mettre en évidence du fait de nombreux facteurs confondants rendant délicate l'interprétation des études (27). Braithwaite *et al.*, ont démontré une relation forte entre la consommation régulière et importante d'alcool, et l'adhésion thérapeutique. En effet, la consommation régulière, induirait des oublis de prise, et multiplierait par 2 le risque de non-adhésion. En outre les jours de consommation excessive (plus de 5 verres en 1 journée), le risque d'oubli de médicaments serait triplé (27).

La relation entre l'addiction nicotinique (plus de 5 cigarettes par jour) et l'adhésion thérapeutique a été peu étudiée dans les maladies chroniques hormis chez le patient VIH. Elle est difficile d'interprétation du fait d'études réalisées chez des patients ayant une histoire de toxicomanie concomitante à la consommation de tabac. Néanmoins, il semblerait que les patients fumeurs soient moins adhérents à leur traitement (28).

## **e. Les facteurs liés au système de soin**

La relation patient-soignant joue un rôle déterminant dans l'adhésion thérapeutique. Une étude européenne a montré que différents facteurs pouvaient influencer cette relation (29) :

- La confiance patient-médecin : les compétences cliniques et techniques du médecin sont les premières impressions sur lesquelles le patient fondera sa confiance (9). S'il est en confiance il sera plus adhérent à son traitement. En revanche, les malentendus pendant les consultations, ou la frustration du patient de ne pas comprendre son état de santé ou sa maladie peuvent être des freins à l'adhésion thérapeutique.
- L'alliance thérapeutique : l'implication du patient dans les décisions sur la stratégie thérapeutique, ainsi que la confiance que lui témoigne le médecin dans sa capacité à être adhérent, sont des facteurs importants pour l'adhésion thérapeutique.
- La prescription : l'arrêt ou l'ajout d'un traitement sans explication par le médecin, peuvent être jugés comme des décisions thérapeutiques non justifiées par le patient et l'amener à la non-adhésion thérapeutique.
- L'organisation des soins : la cohérence et la continuité des soins au sein d'équipes multidisciplinaires, ainsi que la disponibilité des équipes à court et long terme, sont des facteurs favorisant la satisfaction du patient dans sa prise en charge et par conséquent l'adhésion thérapeutique (9).



## 4. Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique

Bien que de nombreux auteurs aient tenté d'estimer l'adhésion thérapeutique, l'absence de consensus sur les méthodes de mesure a conduit à de nombreuses confusions.

L'adhésion thérapeutique peut être évaluée par des mesures directes et indirectes (2,3,12) (tableau 2).

Les mesures directes comprennent :

- l'observation de l'évolution clinique du patient,
- le dosage plasmatique et/ou urinaire des médicaments,
- l'observation de la prise du médicament par une tierce personne.

Les méthodes indirectes comprennent :

- des entretiens patients en face à face,
- le comptage de médicaments,
- le renouvellement des prescriptions en officine,
- des auto-questionnaires patients,
- l'avis du personnel médical,
- le monitoring électronique des prises médicamenteuses.

Les auto-questionnaires peuvent donner des résultats supérieurs aux méthodes directes lorsqu'ils sont délivrés de façon anonyme (30). De nombreux modèles existent, spécifiques à certaines pathologies ou plus généralistes, mais peu d'entre eux sont validés en langue française.

Le monitoring électronique est considéré comme la méthode de référence du fait de sa précision sur le nombre d'unités dispensées et le nombre de prises (9,12). Le système MEMS (Medication Event Monitoring System) est le plus utilisé. Il s'agit d'un flacon dont le capuchon est muni d'un microprocesseur capable d'enregistrer la date, et l'heure

d'ouverture. Cependant l'ingestion réelle du traitement par le patient demeure incertaine, et cette méthode apparaît trop coûteuse en routine (2).

Les méthodes directes ont également des limites. Le résultat est celui d'un temps donné, et non le reflet de la prise du traitement au long cours. L'adhésion thérapeutique peut apparaître comme satisfaisante au moment du rendez-vous médical du fait d'une prise assidue des traitements à l'approche de la consultation, communément appelée « l'adhésion thérapeutique par effet blouse blanche » (2,12).

A ce jour, il n'existe pas de méthode standardisée de mesure de l'adhésion thérapeutique en pratique clinique, c'est pourquoi le croisement de données issues de plusieurs méthodes est souvent recommandé.

## **5. Conclusion**

L'ensemble de ces données montre que l'adhésion thérapeutique, qui demeure un enjeu majeur dans la prise en charge des patients atteints de maladie chronique, est cependant très difficile à évaluer dans la pratique quotidienne.

Méthodes	Avantages	Limites
<b>Méthodes directes</b>		
Dosages plasmatiques des médicaments	Méthode objective	Pas possible pour tous les médicaments
		Besoin de méthodes standardisées
		Possibilité de variations intra et inter-individuelles du métabolisme des médicaments=> difficulté d'interprétation des résultats
		Délai nécessaire (réalisation du prélèvement et délai de résultat)
		Coût important
		Reffet en général d'une observance à court terme
Dosages urinaires des médicaments	Méthode objective	Pas possible pour tous les médicaments
		Nécessité d'informations pharmacocinétique (absorption, excrétion)
		Temps de collecte des urines
		Coût important
Marqueurs cliniques	Mesure précise si efficacité corrélée avec l'observance	A croiser avec d'autres mesures d'observance
Observation directe de la prise des médicaments par un tiers	Méthode sensible, spécifique	dépend de la disponibilité du tiers
<b>Méthodes indirectes</b>		
Décompte des comprimés	Reffet d'une consommation globale	Le patient ne doit pas oublier de ramener ses boîtes de comprimés
		Sous réserve de non falsification par le patient
		Ne garantit pas que les comprimés manquants aient été pris
		Ne reflète pas les variations de prises journalières
Registre manuel ou électronique des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie	Reffet d'une consommation globale	Ne garantit pas que les comprimés aient été consommés
		Ne reflète pas des variations de prises journalières
Systèmes électroniques	Evaluation du nombre et horaire de prises	Mesure l'ouverture du dispositif mais ne garantit pas que les comprimés manquants ont été réellement consommés
	Reffet des variations de prises journalières	Risque d'augmenter le sentiment de surveillance du patient
		Coût important
Entretien avec la famille	Assez fiable	Risque de sur ou sous-estimation si le but de l'entretien n'a pas été explicité
	Implication de la famille	
Auto-questionnaires	Faible coût	Pas que questionnaire validé pour tous type de maladie chronique
	Facilité de mise en place	Risque de surestimation si pas de relation de confiance entre le patient et le soignant
	Différentes dimensions de l'observance explorées	Formulation des questions peut être un facteur limitant
Avis des soignants	Dépend de la qualité de la relation patient-soignant	Peu précis
		Peu reproductible
		Risque de sur ou sous -estimation en fonction des soignant

Tableau 2 : Méthodes indirectes et directes de mesure de l'adhésion thérapeutique (extrait de Baudrant M. 2009 (3))

---

**PARTIE 2.**

**FACTEURS LIES A LA NON-ADHESION  
THERAPEUTIQUE CHEZ LE PATIENT  
TRANSPLANTE RENAL**

---

---

# PARTIE 2. FACTEURS LIES A LA NON-ADHESION THERAPEUTIQUE CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE RENAL

---

## 1. Introduction

La greffe de rein est le traitement de choix de la maladie rénale chronique au stade terminal. Cependant, elle requiert un traitement immunosuppresseur à vie (31–34), ce qui sous-entend une implication et une réelle motivation des patients. La non-adhésion thérapeutique aux traitements immunosuppresseurs est, en effet, un problème majeur après la transplantation, responsable d'une perte non négligeable du greffon à moyen et long terme (12,14,33,35–47). L'impact délétère de la non-adhésion thérapeutique a été largement décrit dans la littérature comme associé à la survenue de rejets aigus (risque variant de 15 à 60%), chroniques (risque variant de 5 à 30%) et à la perte du greffon (risque estimé à environ 15%) (32,35,37,40,42,44,45). Le taux moyen de rejet par non-adhésion thérapeutique est estimé à 35% en greffe de rein (taux variant de 25 à 70%), soit un risque 5 à 7 fois plus élevé que pour les patients adhérents (12,33–36,40,41,43,44). Dans une méta-analyse, Dew *et al.*, ont observé que les patients greffés rénaux présentaient le plus haut taux de rejet par non-adhésion thérapeutique en greffe d'organe solide (36 cas pour 100 patients par an) (48). Les patients non-adhérents présentent un risque 3 fois plus élevé de rejet aigu, et un risque 7 fois plus élevé de perte du greffon (48).

La non-adhésion thérapeutique aux immunosuppresseurs peut se définir comme un défaut de prise du traitement ou par des prises inadéquates. Ainsi, les horaires de prise des immunosuppresseurs sont également importants sachant que la plupart de ces molécules

ont une marge thérapeutique étroite et que les variations de concentration peuvent conduire à des rejets voire à la perte du greffon (46,47,49). En outre, ces variations de taux résiduels entraînent des modifications posologiques qui peuvent s'avérer inadéquates. Par ailleurs, le fait de ne pas se présenter aux consultations médicales, l'absence de suivi biologique et diététique, ou encore avoir un mode de vie inadapté, peuvent être aussi considérés comme des comportements de non-adhésion (51). Enfin, outre ses enjeux cliniques, la non-adhésion thérapeutique représente un enjeu économique non négligeable. Des études américaines montrent qu'elle entraîne des dépenses supplémentaires de 20 000 dollars par patient à 3 ans, comparativement aux patients adhérents (41,51).

En transplantation, la non-adhésion thérapeutique est souvent détectée rétrospectivement quand la fonction rénale décline ou que des signes de rejet apparaissent (30). Etre capable de détecter précocement en routine les facteurs liés à la non-adhésion thérapeutique, comprendre les comportements et les perceptions du patient, devrait permettre d'adapter la stratégie thérapeutique de façon optimale et donc de corriger la non-adhésion thérapeutique.

Nous avons eu l'idée de développer un modèle afin de détecter les patients à risque dans notre unité. Mais pour cela, il nous a paru nécessaire de faire d'abord un état des lieux sur les pratiques actuelles afin de déterminer l'ensemble des facteurs à considérer pour la construction de notre modèle. C'est ainsi que nous avons réalisé la présente revue de la littérature. Dans cette revue systématique, nous avons répertorié les méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique et les facteurs associés les plus pertinents, afin de définir un profil de patient greffé à risque de non-adhésion thérapeutique.

## **2. Matériel et méthode**

### **a. Stratégie de recherche et sélection des études.**

La présente revue a été enregistrée dans la base PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) sous l'identifiant ID CRD42015007393. La check-list Prisma a été suivie afin d'assurer la qualité de cette revue systématique.

De mai à juin 2015, nous avons réalisé une recherche exhaustive de toutes les études publiées dans Medline, Web of Science et la librairie Cochrane entre janvier 2009 et janvier 2015. Nous avons limité notre recherche aux 5 dernières années afin de prendre en compte les pratiques actuelles. Les termes Mesh suivants ont été combinés dans les moteurs de recherche : "Adherence", "compliance", " medication adherence", "medication compliance ", "treatment refusal", "patient compliance", "kidney transplantation". Nous n'avons pas utilisé d'autres termes Mesh afin de ne pas trop restreindre notre recherche. Ont été incluses toutes les études portant sur des facteurs liés à l'adhésion ou à la non-adhésion thérapeutique chez le patient adulte greffé rénal et à tout moment post greffe. Cependant, nous avons limité les critères de recherche aux travaux originaux, en anglais, conduits chez des sujets de 19 à 80 ans. Les protocoles et durée de l'étude n'ont pas été des critères d'exclusion.

## **b. Extraction des données et qualité des études**

Une première extraction sur titre a été réalisée par un lecteur (SB) et validée par 2 autres lecteurs (BD, MH). La sélection sur article a été ensuite réalisée par un des lecteurs (SB). L'ensemble des données a été répertorié de façon structurée comme suit : année de publication, objectif de l'étude, protocole de l'étude, données démographiques et conclusions sur l'adhésion thérapeutique.

La qualité des études a fait l'objet d'une évaluation critique grâce à :

(i) la liste de 25 items CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) pour les études contrôlées randomisées (annexe 1) (52). La liste CONSORT a pour but de cibler le protocole, l'analyse et l'interprétation des résultats de l'étude.

(ii) L'échelle NOS (Newcastle Ottawa Scale) pour les études non randomisées (annexe 2) (53). L'échelle NOS donne un score selon un marquage étoilé (au maximum 9 étoiles) par lequel l'étude est critiquée selon 3 perspectives : la qualité de la sélection des groupes de patients, la comparabilité entre les cas-témoins, la qualité de la mesure des résultats (étude suffisamment longue pour la pathologie étudiée, nombre de perdus de vue...).

(iii) et aux critères de Blaxter (1996) pour les études qualitatives (annexe 3) (54).

Les critères de Blaxter constituent une liste de 20 items ciblant la méthode, l'analyse, la présentation et l'éthique de l'étude.

Afin de comparer la qualité de ces études, évaluées par différentes méthodes de mesure, nous avons rapporté le score à un pourcentage.



### **c. Analyse statistique**

L'hétérogénéité des méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique dans les différentes études ne nous a pas permis de réaliser une méta-analyse.

Certaines études ne comportaient pas d'analyse statistique, d'autres rapportaient des associations selon des analyses univariées, ou multivariées voire les 2. Seuls les facteurs significativement liés à la non-adhésion thérapeutique sont répertoriés dans cette revue systématique.

## **3. Résultats**

### **a. Caractéristiques des études**

Au total, 37 études ont été incluses dans la revue systématique. Les étapes de sélection sont présentées dans la figure 5.

Parmi ces 37 études, 2 (5%) étaient des études randomisées et 35 (95%) étaient des études observationnelles majoritairement prospectives (dans 94% des cas). La taille des cohortes variait de 15 à 32 757 patients. Trois études étaient constituées de larges cohortes comportant respectivement 15 525, 31 913 et 32 757 patients transplantés rénaux (41,55,56). Les patients étaient majoritairement des hommes (59%), dont l'âge moyen était de  $51.1 \pm 6.1$  ans. L'adhésion thérapeutique était mesurée en post transplantation immédiat et jusqu'à 25 ans après la greffe, mais la majorité des études portait sur des patients transplantés depuis 4 ans.

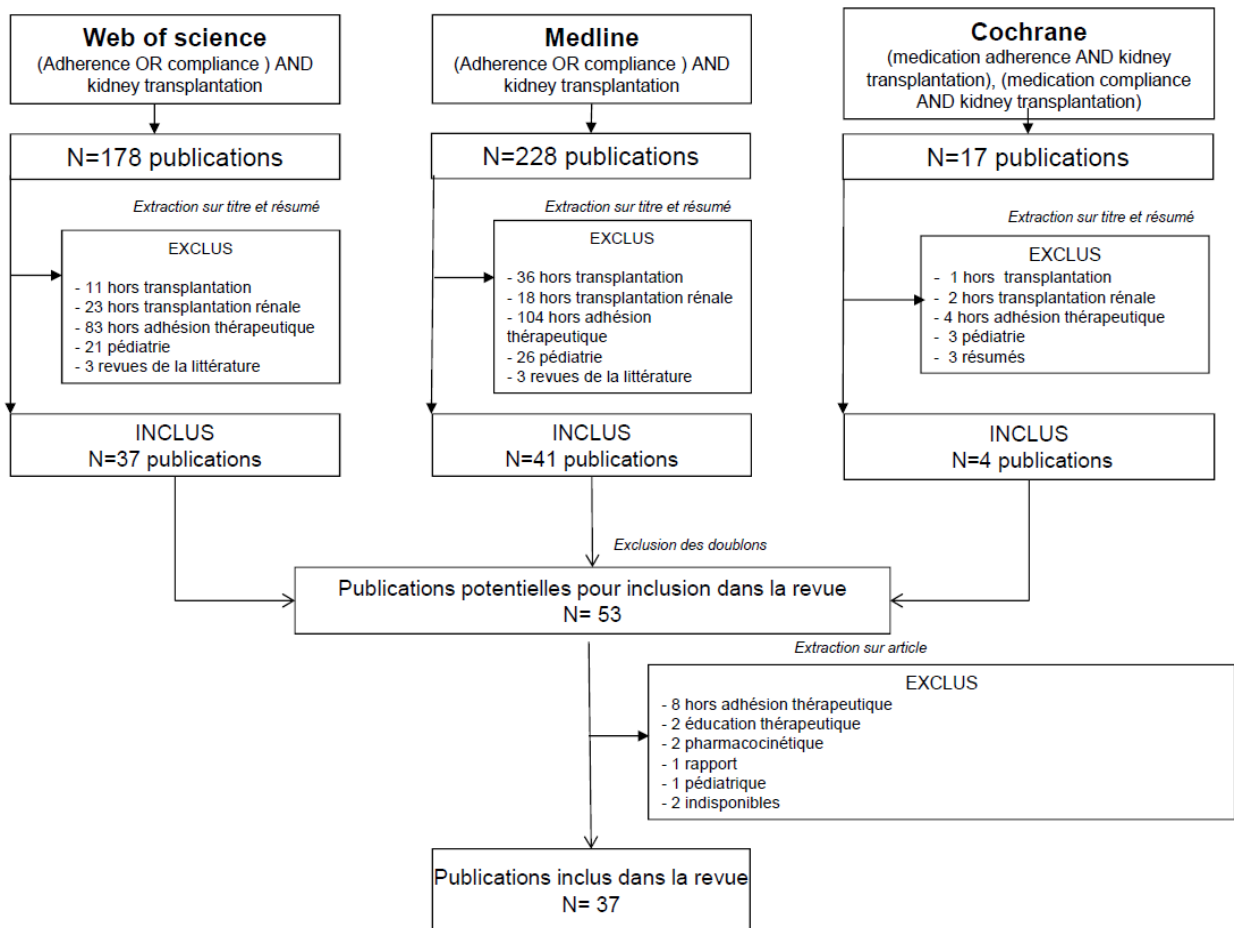


Figure 5: Recherche bibliographique

**Légende: mots clefs employés:**

- Medline via Pub Med: “((Adherence OR compliance OR medication adherence OR treatment refusal OR patient compliance) AND kidney transplantation)”; limites : de 2009 à 2015, âge>19 ans, anglais, humains
- Web of science: “((Adherence OR compliance OR medication adherence OR treatment refusal OR patient compliance) AND kidney transplantation)”; limites : de 2009 à 2015
- Cochrane library: “(medication adherence AND kidney transplantation), (medication compliance AND kidney transplantation)”; limites : de 2009 à 2015

## **b. Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique**

L'adhésion thérapeutique était mesurée par différentes méthodes : le monitoring électronique, le dosage sanguin des immunosuppresseurs, l'entretien avec le patient, les questionnaires patients, le renouvellement des traitements à l'officine, le comptage des comprimés et le jugement des médecins et/ou infirmières dans respectivement 9 (24%), 5 (11%), 3 (8%), 23 (62%), 4 (11%), 1 (3%) et 2 (5%) des études. Dans 6 publications, les auteurs ont mesuré l'adhésion thérapeutique grâce à l'association de plusieurs méthodes, majoritairement en associant des questionnaires avec des dosages sanguins des médicaments, le monitoring électronique et/ou le jugement du personnel soignant (14,42,57–60). Les dosages sanguins des médicaments consistaient à mesurer, de façon ponctuelle, les taux sanguins résiduels des anti-calcineurines comme marqueur de non-adhésion thérapeutique (14,42,57,59,60). Cependant, aucune étude n'a considéré la variation des taux sanguins des anti-calcineurines comme marqueur de non-adhésion thérapeutique.

Nous avons identifié 27 questionnaires différents dans les publications (répertoriés dans le Tableau 3) évaluant la mesure l'adhésion thérapeutique et/ou des facteurs associés: 6 (22,2%) permettaient la mesure de l'adhésion thérapeutique, 12 (44,4%) permettaient la mesure des facteurs liés aux patients (croyances, satisfaction, comportements), 3 (11,1%) permettaient la mesure des facteurs psychologiques (dépression, anxiété), 2 (7,4%) permettaient la mesure de la qualité de vie, et enfin 4 (14,8%) permettaient d'estimer le soutien de l'entourage (support familial et social).

Les questionnaires BAASIS (the Basel Assessment of Adherence Scale to ImmunoSuppressive drugs), BDI (Beck Depression Inventory scale), et ITAS (the Immunosuppressant Therapy Adherence Scale) étaient les 3 questionnaires majoritairement utilisés dans les études.

	<b>Questionnaires</b>	<b>Facteurs recherchés</b>
<b>Facteurs liés aux médicaments</b>	Morisky scale, Basel Assessment of Adherence with Immunosuppressive Medication Scales (BAASIS), Immunosuppressant Therapy Adherence Scale (ITAS), Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress (MTSOSD) scale, Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ), Medication Adherence Report Scale (MARS)	Adhésion thérapeutique aux immunosuppresseurs ou au traitement dans sa globalité
<b>Facteurs liés aux patients</b>	Immunosuppressive Therapy Barriers Scale (ITBS), Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ), Life Satisfaction Index (LSI), The Swiss Transplant Cohort Study Daytime Sleepiness Single-item Scale (STCS-DS, ESS), The Short Test of Functional Health Literacy in Adults (sTOFHLA), Long Term Medication Behaviour Self-efficacy Scale (LTMBBS), Multidimensional Health Loc Scales (MHLOC) , Transplant Effects Questionnaire, Siegal Scale, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)	Satisfaction, croyances, comportements
<b>Facteurs psychologiques</b>	Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression (HAD), Perceived Stress Scale-4 (PSS-4)	Dépression, anxiété, stress
<b>Qualité de vie</b>	Short form 36 (SF-36), Quality of life in renal transplant questionnaire	Qualité de vie en lien avec l'état de santé
<b>Support social</b>	Interpersonal Support and Evaluation List-12 (ISEL 12), the Social Support Appraisal Index (SSAI), the Transplant Care Index (TCI), Modified Social Support Survey (MSSS-5)	Support familial, social, amical

*Tableau 3 : Questionnaires pour la mesure de l'adhésion thérapeutique et des facteurs associés.*

### **c. Prévalence de la non-adhésion thérapeutique**

La prévalence de la non-adhésion thérapeutique pouvait varier de 1,6 à 58.7%, selon la méthode de mesure employée (Annexe 4). Cependant, elle n'était pas calculable dans 3 études car la non-adhésion thérapeutique était établie selon le résultat d'un score à un questionnaire donné (36,61,62).

Les méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique varient d'une étude à l'autre. Cela est probablement dû à la variabilité des cohortes (délai post greffe, prise en charge des patients propre à chaque centre de transplantation). Ceci explique en partie la grande incertitude sur la fiabilité des résultats.

### **d. Qualité des études**

Le score de qualité s'élevait à 48 % (Annexe 4 colonne de droite) et variait de 22 à 92%. Ce taux s'explique surtout par la faible taille des cohortes dans la plupart des études, l'inclusion de patients volontaires, et l'absence de groupe contrôle.

### **e. Les facteurs liés à la non-adhésion thérapeutique**

Les facteurs associés à la non-adhésion thérapeutique, ciblés dans la revue systématique, sont représentés en Annexe 4 en fonction de la méthode de mesure de l'adhésion thérapeutique.

## ❖ Les facteurs socio-démographiques

### Age

Les patients jeunes (de moins de 50 ans) étaient considérés comme moins adhérents dans 13 études, représentant un total de 51 684 patients (14,35,41,42,44,51,56,59,63–67). Toutefois l'âge (en moyenne de 45 ans), n'était précisé que dans 8 de ces études (N= 34 508 patients) (35,41,56,63–67).

A l'inverse, dans 3 études (N=32 546 patients), les patients plus âgés (de 50 à 65 ans et plus), étaient décrits comme plus à risque de non-adhésion thérapeutique (15,55,68).

Dans 1 étude (N=101 patients), le facteur âge était observé comme significativement lié à la non-adhésion thérapeutique mais sans autre précision (69).

Il est également important de souligner que dans les 20 études restantes (N= 3 597 patients), le facteur « âge » n'était pas significatif ou simplement non mesuré. Ces études totalisent cependant un nombre restreint de patients (moins de 10%).

### Genre

Dans 5 études (N=66 126 patients), le genre masculin était lié significativement à la non-adhésion thérapeutique (14,51,55,56,64) alors que, dans 1 étude (N= 15 525 patients), les femmes étaient observées comme moins adhérentes (41).

Toutefois, dans les 31 études restantes (N= 6294 patients), le facteur « genre » n'était pas significatif ou non mesuré. Ces études totalisent cependant un nombre restreint de patients (moins de 10%).

## Soutien de l'entourage

Trois études seulement, représentant un faible effectif (N= 472 patients), ont observé une association positive entre la présence d'un fort soutien (familial, émotionnel, social) et l'adhésion thérapeutique (36,69,70). Selon Chisholm *et al.*, le soutien affectif ou le soutien dans les actes du quotidien (ménage, toilette, repas) sont significativement associés à l'adhésion thérapeutique ( $p < 0.05$ ) (36). Les patients greffés avec un entourage social, familial et émotionnel ont 2 fois plus de chance d'être adhérents aux traitements immunosuppresseurs (36). Couzy *et al.* (N=302 patients), confirment cette observation, les patients célibataires sont significativement plus à risque de non-adhésion thérapeutique (42). Ces données sont cependant contredites par 1 étude (N=218 patients) qui rapporte à l'inverse un taux d'adhésion thérapeutique plus faible chez les patients mariés ou vivants en concubinage (14).

Parmi les 32 autres études (N= 86 955 patients), le facteur « soutien social » n'était pas significatif dans 9 études (N= 1 311 patients) (33,35,43,44,58,65,67,68,71) et non mesuré dans les 23 autres (N= 85 644 patients).

## Statut socio-professionnel

Un emploi à temps plein était associé à des comportements de non-adhésion thérapeutique, tel que des oublis ou des retards de prise dans 3 études (N=705 patients) (14,35,44). Dans 2 autres publications (N=327 patients), la non-adhésion thérapeutique était plus fréquemment observée chez des patients sans emploi (66,71). Cependant, 1 étude (N=312 patients) a montré des résultats opposés, indiquant qu'être femme au foyer ou sans emploi était associé avec des taux plus élevés d'adhésion thérapeutique (64).

Par ailleurs, les patients avec un faible niveau d'éducation, (précisément moins de 12 ans dans le système éducatif selon Jindal *et al.*(56), étaient des patients moins adhérents à leur traitement dans 2 études (N=32 975 patients) (14,56). A l'inverse, Lin *et al.* ont observé que les patients sans éducation présentaient une meilleure gestion de leur traitement et de leur maladie (69). Cependant cette étude portait sur un faible effectif (N=101 patients).

Dans les 29 autres études (N= 53 743 patients), le critère « socio-professionnel » n'était pas significatif dans 10 d'entre elles (N= 2359 patients) et non mesuré dans les 19 autres.

### ❖ Les facteurs liés à maladie

#### Délai post greffe

Dans 11 études (N= 35 334 patients), le délai après la transplantation était un facteur lié positivement à la non-adhésion thérapeutique, mais très peu de ces études ont réussi à cibler précisément une période de temps plus à risque (14,42,51,56,58,59,64,65,67,69,72). Trois études (N=620 patients) ont cependant montré que les 6 premiers mois post-greffe semblaient correspondre à la période la plus critique (42,67,72).

Seuls Burkhalter *et al.* (51) et Jindal *et al.*(56) (N= 33 683 patients), se sont intéressés à l'évolution de l'adhésion thérapeutique au cours du temps. Selon Burkhalter *et al.* (N=926 patients), tous les 5 ans post-transplantation, le risque de non-adhésion thérapeutique par oubli ou par décalage de prise augmente de 20% et le risque de non-adhésion thérapeutique dans sa globalité augmente de 16% (51).



Parmi les 26 autres études (N=52 611 patients), le délai post-greffe n'était pas significatif dans 8 d'entre elles (N= 1722 patients) et non évalué dans les 18 autres.

### **Nombre de greffes**

Seules 2 études (N= 283 patients), ont analysé l'impact du nombre de transplantations sur l'adhésion thérapeutique (65,67). Les auteurs ont observé un taux de non-adhésion thérapeutique significativement plus élevé après une seconde transplantation.

### **Type de donneur**

Les patients recevaient majoritairement un greffon issu d'un donneur décédé dans 13 études (N=67 307 patients) (36,39,43,44,55,56,58,59,62,63,73–75) et d'un donneur vivant dans 9 études (N=1 274 patients) (14,33,62,64,65,67,69,72,76). Dans les 17 autres études le type de donneur n'était pas spécifié. Seules 5 études (N=65 715 patients) ont établi une relation entre le type de donneur et l'adhésion thérapeutique (14,44,55,56,63). Dans 4 d'entre elles (N=65 087 patients), les patients greffés à partir d'un donneur vivant présentaient plus fréquemment des comportements de non-adhésion thérapeutique (14,44,55,56).

## **Pathologies anxio-dépressives**

La dépression et l'anxiété apparaissent comme des facteurs significativement prédictifs de non-adhésion thérapeutique chez les patients greffés rénaux dans 7 études (N=34 444 patients) (14,51,56,59,61,71,77). Les patients atteints de symptômes dépressifs sévères sont plus fréquemment non-adhérents, et ce, de façon souvent intentionnelle, comparativement aux patients atteints de symptômes dépressifs modérés.

Parmi les 30 autres études (N= 53 501 patients), les facteurs « dépression » et « anxiété » n'étaient pas significatifs dans 2 d'entre elles (N=379 patients) et non évalués dans les 28 autres.

### **❖ Les facteurs liés aux médicaments**

Le nombre de médicaments quotidiens (plus de 5 par jour), le nombre de comprimés (plus de 10 par jour), le nombre de prises (plus de 2 par jour) ainsi que la présence de comorbidités (dont le seuil était estimé à plus de 6) sont rapportés comme des facteurs de non-adhésion thérapeutique dans une majorité d'études (23 études, N= 51 577 patients). De plus, le type d'immunosuppresseurs (principalement la ciclosporine et les corticoïdes) et les effets indésirables des traitements, étaient décrits comme des facteurs significativement liés à la non-adhésion thérapeutique (14,15,33,35,39,41–44,55,59–62,64–66,70–72,74,76,78). Toutefois, dans la plupart des situations, la non-adhésion thérapeutique se traduisait par des oublis de prise et les auteurs ne notaient que très peu de comportements volontaires de non-adhésion thérapeutique.

Selon Griva *et al.*, la non-adhésion thérapeutique par oubli apparaît notamment lorsque les patients se retrouvent dans des situations inhabituelles sur le plan professionnel, social

ou familial, ou encore lorsque le traitement a été modifié. Ces oublis correspondent à des absences complètes de prises ou à des prises différées dans le temps. La non-adhésion intentionnelle s'observe plutôt, quant à elle, lorsque le traitement médicamenteux est complexe (grand nombre de médicaments et/ou de prises et/ou de doses par jour) (14). Dans les 14 autres études (N= 36 368 patients), le facteur « médicament » n'était pas évalué.

### **❖ Les facteurs liés aux patients : croyances, comportements et satisfaction**

Des croyances et des comportements négatifs, tout comme une faible satisfaction du patient ont été rapportés comme des facteurs de risque de non-adhésion thérapeutique dans 11 études dont l'effectif total demeure cependant relativement faible (N=1 858 patients) (14,15,33,39,60,61,66–70). Chisholm *et al.* (N=512 patients), ont observé que les patients non-adhérents pensaient que les traitements immunosuppresseurs interféraient négativement dans leur vie et ne comprenaient pas l'intérêt de ces thérapeutiques (15) . Cependant, dans une très large majorité de publications (26 autres études représentant un total de 86 538 patients), ces facteurs n'étaient pas évalués.

## **4. Discussion**

Cette revue de la littérature montre une grande hétérogénéité du taux d'adhésion thérapeutique et des outils d'évaluation utilisés (le second point pouvant expliquer en partie le premier). Cela souligne la nécessité de mettre en place des outils simples, utilisables en pratique clinique quotidienne, afin de dépister les patients à risque et de

pouvoir mettre en place une meilleure stratégie de prise en charge. Toutefois, certains facteurs apparaissent assez clairement associés à un risque de non-adhésion thérapeutique:

- I)** des facteurs socio-démographiques : patients jeunes ( $\leq 50$  ans), de sexe masculin, à faible support social, sans emploi et de faible niveau éducatif,
- II)** des facteurs liés à la maladie : augmentation du délai post-greffe et un nombre important de co-morbidités,
- III)** des facteurs liés aux médicaments : un nombre élevé de médicaments différents et/ou de prises quotidiennes,
- IV)** des facteurs liés aux patients : croyances ou comportements négatifs, insatisfaction,
- V)** des facteurs psychologiques : dépression et/ou anxiété.

Les données observées concernant l'implication des facteurs socio-démographiques sont en accord avec les études précédentes (37,79), dans lesquelles les hommes, de moins de 50 ans, de faible niveau socio-éducatif et sans emploi étaient plus à risque de non-adhésion thérapeutique. En effet, les études montrent que les hommes négligent plus fréquemment les consultations médicales, les recommandations liées à leur traitement ou au régime alimentaire et sont plus souvent sujets aux addictions, telles que l'alcool ou le tabac (14,51,55,56,64). Les patients plus âgés, doivent faire face aux complications de leur pathologie et aux co-morbidités associées, aux limitations physiques et motrices liées à l'âge, ainsi qu'à l'isolement social. Le rôle de ces différents facteurs est cependant ambivalent. Ils peuvent en effet être la cause de non-adhésion thérapeutique, ou au contraire entrainer une prise de conscience chez les patients et les amener à être plus vigilants sur la prise des traitements et le suivi médical (15,55,68).

D'autre part, les patients greffés bénéficiant d'un support social auraient 2 fois plus de chance d'être adhérents (36,80–82). Les épouses seraient un soutien indéniable pour la prise des médicaments. Le support social se caractérise par (36) :

- le soutien affectif (amour, amitié),
- les aides à domicile (préparation de repas, aide-ménagère...),
- le support informationnel (apporter les explications nécessaires pour gérer une situation difficile).

Les caractéristiques de la greffe jouent également un rôle important. Les patients greffés depuis longtemps sembleraient plus à risque de non-adhésion thérapeutique. Trois étapes d'adaptation ont été précédemment décrites dans la littérature (69) :

- I)** au cours de la 1<sup>ère</sup> année qui suit la greffe, les patients sont extrêmement vigilants avec leur traitement et suivent scrupuleusement les conseils médicaux afin d'éviter toutes complications,
- II)** environ 1 an après la transplantation, les patients s'habituent à leur condition ainsi qu'à leur traitement et se sentent moins anxieux. Cette baisse de vigilance peut être un premier pas vers des comportements de non-adhésion thérapeutique,
- III)** au-delà de 3 ans de greffe, les patients ressentent un épuisement de ce traitement quotidien, et des suivis réguliers, c'est ainsi que commencent les comportements de non-adhésion thérapeutique.

Néanmoins, à ce jour, aucun consensus n'a défini un seuil de la période la plus à risque.

Dans leur revue systématique, Williams *et al.* ont observé qu'après 6 mois post-greffe, 70% des patients avaient une tendance plus importante à sauter des prises (79).

Cependant, ce type de comportement peut être observé plus précocement, dès le 3<sup>ème</sup> mois post-greffe (75).

Egalement, le lien entre le type de donneur et les comportements de non-adhésion thérapeutique semble quelque peu paradoxal. On s'attendrait, en effet, à ce que les patients recevant le greffon d'un donneur vivant soient particulièrement vigilants vis-à-vis des thérapeutiques et plus adhérents. Les études que nous avons retrouvées semblent indiquer l'inverse. Cependant, très peu de travaux expliquent cet éventuel lien.

Denharynck *et al.*, ont montré que les patients greffés grâce à un donneur vivant non-apparenté présentaient les même taux d'adhésion thérapeutique que ceux greffés grâce à un donneur décédé, suggérant ainsi que le lien relationnel est à l'origine de la variation de l'adhésion thérapeutique et non le donneur en soi (83).

Le traitement médicamenteux et sa complexité sont deux facteurs importants à prendre en compte. Plusieurs critères entrent ici en jeu :

- I) les caractéristiques des formes galéniques (taille du comprimé, mauvaise odeur, gout déplaisant),
- II) le nombre de prises quotidiennes,
- III) la complexité de la thérapeutique (respect des horaires des prises, oubli d'espacer les prises de certains médicaments afin d'éviter les interactions potentielles, les changements réguliers de médicaments i.e. de molécule et/ou de dosage...),
- IV) les effets indésirables des médicaments,
- V) l'accès limité aux soins (médecin traitant, infirmière, officine) pouvant entraîner des délais dans le renouvellement des traitements (14,38,40,70,74).

En transplantation rénale, plusieurs études ont montré que les prises du matin étaient souvent associées à une meilleure adhésion thérapeutique que celles du soir.

Wlodarczyk *et al.* rapportent que les patients préféreraient supprimer la dose du soir s'ils étaient en capacité de le faire (86). L'adhésion thérapeutique est ainsi supérieure avec la formulation à libération prolongée du tacrolimus comparativement à une administration

biquotidienne (64,78,84–86). Les effets indésirables des médicaments sont également reconnus comme un facteur de risque de non-adhésion thérapeutique en ce sens qu'ils incitent les patients à décaler leur prise ou à réduire les doses dans une stratégie d'évitement. Tous ces éléments peuvent être à l'origine d'une variabilité importante des taux sanguins des anti-calcineurines et favoriser la perte du greffon (87).

Comprendre les facteurs liés au patient est un point essentiel pour essayer d'anticiper les attitudes face aux médicaments. Les patients sont responsables de leur santé, et, comme le suggère la théorie du comportement planifié, seront adhérents s'ils se sentent concernés par leur maladie, s'ils en ressentent les conséquences sur leur bien-être, et s'ils croient aux bénéfices de leurs traitements médicamenteux (15,39). Selon leur croyance, les patients non-adhérents peuvent être classés en 3 types :

- les non-adhérents accidentels (ils oublient leur traitement de façon accidentelle),
- les non-adhérents invulnérables (ils pensent qu'ils n'ont pas à prendre leur traitement comme prescrit),
- et les non-adhérents intentionnels (ils décident quand et comment prendre le traitement en dépit des recommandations médicales) (39).

Les pathologies anxio-dépressives apparaissent également comme des facteurs prédictifs de non-adhésion thérapeutique (15,31,56,77). L'anxiété peut être liée à de multiples causes telles que la peur de la mort, la culpabilité de recevoir le rein d'une personne décédée, ou encore par les changements de style de vie qu'implique la greffe (88). La dépression, quant à elle, est liée à la perte d'un support social, l'incapacité à s'engager dans des activités régulières du quotidien, la rigueur des règles hygiéno-diététiques et les difficultés financières que peut entraîner la situation médicale (89). Par ailleurs, l'altération des fonctions cognitives et l'asthénie peuvent favoriser ou exacerber l'état dépressif. La prise en charge de la dépression et de l'anxiété constitue donc un levier important pouvant

permettre une amélioration de la qualité de vie du patient et, par conséquent, une meilleure adhésion thérapeutique (14,56,77).

Néanmoins, l'interprétation de ces résultats doit tenir compte de la méthode de l'étude employée par les auteurs. Cette précaution permet d'éviter d'éventuelles confusions dans la mesure de l'adhésion thérapeutique et dans l'appréciation des facteurs de risque de non-adhésion thérapeutique. En effet, de nombreux auteurs n'ont pas considéré la prise de médicaments comme un processus dynamique qui peut varier au cours du temps et selon les individus. Par ailleurs, il n'existe pas à ce jour de méthode de mesure idéale, ou pour le moins consensuelle, de l'adhésion thérapeutique en routine. Enfin, les études publiées sont globalement de faible qualité méthodologique du fait de cohortes inadaptées (volontaires, absence de groupe contrôle, absence de randomisation), et/ou d'un défaut de représentativité de certains patients (minorités, personnes âgées), ce qui constitue un frein supplémentaire indéniable à l'interprétation des résultats.

Notre revue de la littérature présente des limites. Un seul lecteur a procédé à l'extraction des données sur article, les études ayant des résultats non significatifs sont peut-être sous représentées dans les publications et enfin, nous n'avons pas été en mesure de réaliser une méta-analyse.

Sachant qu'aucune recommandation n'a été formulée, plusieurs approches peuvent être envisagées pour estimer l'adhésion thérapeutique. Une association d'un ou plusieurs questionnaires avec une ou plusieurs autres méthodes de mesure permettrait d'accroître la sensibilité et spécificité de la mesure de l'adhésion thérapeutique (12).

Le nombre de questionnaires différents et leur fiabilité en transplantation est également un sujet non résolu. Les questionnaires BAASIS et ITAS sembleraient être les deux questionnaires les plus adaptés chez les patients transplantés. Cependant, il faut prendre en compte le fait que ces questionnaires ciblent la non-adhésion thérapeutique au



traitement immunosuppresseur uniquement et sont inadaptés pour détecter la non-adhésion thérapeutique dans sa globalité. Le questionnaire à 6 questions de Girerd *et al.* dérivé du questionnaire à 4 questions de Morisky Green, pourrait être intéressant pour détecter les comportements de non-adhésion thérapeutique sur la totalité du traitement médicamenteux (38,90). Pour la détection des facteurs liés au patient, tels que les croyances, les comportements ou la satisfaction, plusieurs questionnaires existent et ont été précédemment utilisés en greffe : le questionnaire de la théorie du comportement planifié (TCP) (22,89), le questionnaire BMQ (14,22,36,67), et le questionnaire SATMED-Q (22,91). La dépression et l'anxiété peuvent être détectées par l'observation clinique, le traitement par antidépresseurs et/ou anxiolytiques ou par des questionnaires tels que le BDI (Beck Depression Inventory) et l'HAD (Hospital Anxiety and Depression) qui semblent être les plus adaptés.

Cela étant, ces données montrent clairement à quel point des études sont nécessaires afin d'aboutir à des recommandations reposant sur des données solides qui font défaut à ce jour. Le nombre important de méthodes de mesure et leur fiabilité en transplantation est un sujet non résolu.

## 5. Conclusion

En l'absence de recommandations pour la mesure de l'adhésion thérapeutique en transplantation rénale, il nous a semblé intéressant d'essayer de développer un modèle fondé sur le caractère dynamique de la prise médicamenteuse au cours du temps.

Dans la 3<sup>ème</sup> partie de ce travail, nous avons cherché à identifier des facteurs prédictifs d'une variabilité importante des taux sanguins des anti-calcineurines au sein d'une cohorte de patients transplantés rénaux, afin d'essayer de proposer une méthode de mesure simple de l'adhésion thérapeutique utilisable en routine.

---

**PARTIE 3.**

**FACTEURS ASSOCIES A LA VARIABILITE  
DES TAUX SANGUINS DES ANTI-  
CALCINEURINES AU-DELA D'1 AN DE  
GREFFE RENALE**

---

---

# PARTIE 3. FACTEURS ASSOCIES A LA VARIABILITE DES TAUX SANGUINS DES ANTI-CALCINEURINES AU-DELA D'1 AN DE GREFFE RENALE

---

## 1. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, la non-adhésion thérapeutique a un effet délétère en greffe d'organes solides (32,35,40,42,44,45,57). Le taux de non-adhésion thérapeutique globale peut varier de 20 à 70% et celui lié aux traitements immunosuppresseurs entre 19 et 25%, avec des taux significativement plus importants chez les patients greffés rénaux (72,92). Bien que les données de la littérature restent incertaines et parfois même contradictoires, notre précédente revue systématique de la littérature nous a aidé à mettre en évidence des facteurs fréquemment liés à la non-adhésion thérapeutique.

Etant donné l'absence de recommandations sur la méthode de mesure de l'adhésion thérapeutique, la conférence de consensus de 2009 préconise l'association de plusieurs méthodes, comportant entre autre l'utilisation de questionnaires (93). Par ailleurs, la littérature montre que de grandes variations intra-individuelles des taux sanguins des anti-calcineurines (CNI) peut favoriser le rejet et/ou le développement d'anticorps anti HLA (94–97). Ces variations de taux sanguins peuvent être secondaires à de multiples causes (modifications posologiques, interactions médicamenteuses, pathologies intercurrentes) mais la non-adhésion aux immunosuppresseurs semble jouer un rôle majeur à ce niveau (95). Cependant, la relation entre ces deux phénomènes n'est pas mise en évidence de façon systématique dans la littérature. Toutefois, selon Shemesh *et al.*, la mesure de la

variation des taux sanguins de tacrolimus pourrait être un outil adapté pour détecter la non-adhésion thérapeutique chez les patients greffés (95) .

Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude ayant pour but de déterminer l'importance de la variabilité des taux sanguins des CNI au-delà d'un an de greffe rénale et d'identifier les facteurs qui y étaient associés.

## **2. Matériel et méthode**

### **a. Matériel**

Nous avons réalisé une étude transversale monocentrique sur une cohorte de 455 patients greffés rénaux.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients adultes âgés de plus de 18 ans, greffés depuis plus d'1 an, recevant un traitement immunosuppresseur par CNI (tacrolimus ou ciclosporine) quelque soient les traitements associés. Les patients à moins d'1 an de greffe ont été exclus afin d'éviter le biais lié à la variabilité des taux sanguins des CNI sur les fréquentes réadaptations de doses nécessaires dans la période précoce post-greffe. De plus, les patients pour lesquels la variabilité des taux sanguins des CNI n'était pas évaluable, en rejet de greffe ou atteint d'une maladie néoplasique avec des conséquences négatives pour le greffon, étaient exclus.

Les patients ont été sélectionnés de novembre 2012 à février 2014. L'étude était réalisée en accord avec les déclarations d'Helsinki et a reçu l'approbation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). L'étude a été dispensée de l'examen du comité de protection des personnes (CPP). De plus, tous les patients ont reçu une

information claire sur les objectifs de l'étude, par oral et par écrit, avant l'entretien avec le pharmacien clinicien, et ont délivré un consentement oral pour y participer.

Tous les patients de cette étude ont reçu au moment de la greffe un traitement d'induction par immunoglobulines anti-lymphocytaires de lapin (pour les patients à haut risque immunitaire) ou par basiliximab (pour les patients à faible risque immunitaire) associé à une trithérapie initiale standard comportant CNI, mycophénolate et prednisone. A 1 an post-transplantation, les taux cibles des résiduels (C0) de tacrolimus variaient entre 3 et 8 µg/L, ceux de ciclosporine entre 75 et 100 µg/L et les taux cibles des concentrations à 2h (C2h) de ciclosporine entre 400 et 600 µg/L.

Les critères socio-démographiques et les données cliniques ont été collectés à partir du dossier médical du patient (informatisé et papier) et de l'entretien structuré du patient avec le pharmacien clinicien. L'ensemble de ces données a été classé de la façon suivante :

- I)** critères socio-démographiques : âge, sexe, civilité, niveau d'éducation, emploi,
- II)** facteurs liés aux médicaments : traitement immunosuppresseur, nombre de médicaments par jour, nombre de comprimés par jour, nombre de prises par jour, nombre de modifications au cours des 6 derniers mois, automédication, effets indésirables, nombre de renouvellements à l'officine au cours des 6 derniers mois, évaluation des connaissances du patient concernant son traitement et sa maladie,
- III)** facteurs liés à la maladie : créatinine sérique, DFG estimé par la formule MDRD, taux d'hémoglobine sérique, albuminémie, BMI, maladie rénale initiale, comorbidités, type de dialyse, temps passé en dialyse, délai post-greffe, nombre de transplantations, type de donneur, présence d'anticorps anti-HLA,
- IV)** facteurs psychologiques : présence d'une anxiété et/ou d'une dépression caractérisée par la prise d'un traitement antidépresseur et/ou anxiolytique, et l'existence d'un suivi psychologique,

V) autres : nous avons également ajouté d'autres facteurs qui n'ont pas été décrits dans la littérature, mais que nous avons estimés comme potentiellement liés à la non-adhésion thérapeutique : distance domicile-hôpital, nombre de visites médicales annuelles (dans le centre de greffe, chez le néphrologue, chez le médecin traitant), participation à un programme d'éducation thérapeutique en transplantation ou pour une autre pathologie chronique, implication dans une association de patients.

Six auto-questionnaires ont également été remis aux patients, avant ou après l'entretien avec le pharmacien clinicien, afin d'estimer l'adhésion thérapeutique, la satisfaction, les attitudes face à la maladie, les barrières à l'adhésion thérapeutique, la perception de la maladie et la précarité sociale.

## **b. Questionnaires**

### **❖ Auto-questionnaire d'adhésion thérapeutique**

La mesure de l'adhésion thérapeutique a été évaluée grâce à l'auto-questionnaire à 6 questions validé par Girerd *et al.* (90) (Annexe 5). Ce questionnaire, dérivé du questionnaire de Morisky Green à 4 questions (99), a été validé chez des patients traités pour de l'hypertension. Il est largement utilisé dans les maladies chroniques et notamment en transplantation (22,38,42), et est recommandé par l'Assurance Maladie. Les questions évaluent l'adhésion thérapeutique à l'ensemble du traitement et pas uniquement au traitement immunosuppresseur. Le questionnaire était considéré comme valide si l'ensemble des items étaient renseignés. Nous avons proposé une adaptation du questionnaire en excluant la question 6 : « Pensez-vous avoir trop de comprimés ? ». Une bonne adhésion thérapeutique était définie par un score=0, une adhésion modérée par un

score =1 ou 2, et une faible adhésion thérapeutique par un score  $\geq 3$ . Le questionnaire était considéré comme valide si l'ensemble des items avait été renseigné.

### ❖ Questionnaire SATMED-Q

Satmed-Q est un questionnaire de 17 items qui permet d'évaluer la satisfaction des patients dans les maladies chroniques (Annexe 6). Ce questionnaire a été validé en langue française par l'équipe de pharmacie clinique du CHU de Grenoble et est utilisé dans le domaine de la transplantation (22,100). Il inclut 6 dimensions : l'efficacité du traitement, la facilité à prendre le traitement, l'impact du traitement sur la vie quotidienne, la prise en charge médicale, la satisfaction globale et les effets indésirables (91).

Le score est déterminé à partir d'une échelle de Likert à 5 points («tout à fait en désaccord» [0], «désaccord» [1], «neutre» [2], «d'accord» [3], «tout à fait d'accord» [4]).

Le score composite varie entre 0 et 68. Une notation inversée a été utilisée pour les questions négatives. Comme recommandé par l'auteur du questionnaire original, nous avons rapporté le score à un pourcentage. Un score  $< 50\%$  était défini comme une forte insatisfaction du patient. Le questionnaire était considéré comme valide si l'ensemble des items avait été renseigné.

### ❖ Questionnaire BMQ

Les croyances sur les médicaments ont été évaluées grâce à l'auto-questionnaire BMQ précédemment utilisé en transplantation (14,22,67,101) (Annexe 7). Ce questionnaire à 18 items comprend 2 sections : le BMQ spécifique (qui permet de mesurer les croyances sur les médicaments prescrits pour une pathologie particulière, en l'occurrence les



immunosuppresseurs) et le BMQ général (qui permet d'évaluer les croyances sur les médicaments en général).

Le score du questionnaire BMQ spécifique est calculé par la somme des 10 questions notées de 0 à 4, avec un total variant de 0 à 40. Une notation inversée a été utilisée pour les items 14,15,16,17,18. Un score <20 indiquait que le patient avait des croyances négatives sur le traitement immunosuppresseur.

Le score du questionnaire BMQ général est calculé par la somme des 8 questions notées de 0 à 4, avec un total variant de 0 à 32. Un score <16 indiquait que le patient avait des croyances négatives sur les médicaments.

Ce questionnaire était considéré comme valide si l'ensemble des items était renseigné.

### ❖ **Questionnaire TCP**

Le questionnaire de la théorie du comportement planifié (TCP) (Annexe 8) est un questionnaire à 23 items, utilisé précédemment en transplantation (22,89), et mesurant les attitudes, les normes subjectives (perception du soutien social/familial), les comportements perçus (contrôle sur la maladie), les intentions (motivation), les comportements dans le passé.

Le score est calculé par la somme des items correspondants notés de 1 à 5. Une notation inversée a été utilisée pour les items 2,8,14,16,17, 20, 22, 23.

Un score<36 pour les attitudes indiquait des attitudes négatives du patient.

Un score<15 pour les normes subjectives indiquait une perception d'un entourage social et/ou familiale négatif.

Un score<6 pour les comportements perçus, indiquait que le patient se sentait impuissant face à sa maladie.

Un score <6 pour les comportements dans le passé, indiquait que le patient avait eu des comportements de non-adhésion thérapeutique dans le passé.

Un score <6 pour les intentions, indiquait des intentions négatives.

Ce questionnaire était considéré comme valide si l'ensemble des items était renseigné.

### ❖ **Le bref questionnaire de perception de maladie (Brief IPQ)**

Le bref questionnaire de perception de maladie (Brief IPQ) est un questionnaire à 8 items qui évalue la perception de la maladie par le patient tenant compte d'une dimension émotionnelle et cognitive (102) (Annexe 9). Le résultat de ce questionnaire dépend de la pathologie étudiée.

Les items sont notés de 0 à 10 avec un score variant de 0 à 80. Une notation inversée a été utilisée pour les items 3, 4 et 7. Un score  $\geq 40$  indiquait que le patient avait une perception négative de sa maladie.

Le questionnaire était considéré comme valide si l'ensemble des items était renseigné.

### ❖ **Questionnaire EPICES**

La précarité sociale était évaluée grâce au questionnaire EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé) (Annexe 10)(103). Ce questionnaire a été utilisé en greffe hépatique par Dharancy *et al.* (38). Selon le questionnaire original, un score  $\geq 30.2$  indique une vulnérabilité sociale (103). Dans l'étude de Dharancy *et al.* la vulnérabilité sociale était cependant définie par un score  $\geq 50$  (38). Nous avons utilisé les 2 seuils pour notre étude.

Le questionnaire était considéré comme valide si l'ensemble des items était renseigné.

### **c. Entretien du pharmacien clinicien**

L'entretien avec le pharmacien clinicien était prévu juste avant la consultation médicale annuelle de greffe. L'entretien permettait au pharmacien clinicien d'évaluer l'état de connaissance du patient au sujet de sa maladie rénale et de son traitement.

Les réponses étaient cotées de la façon suivante :

- « 0 » faibles connaissances (le patient ne connaissait pas sa pathologie, et oubliait de citer plus de 2 médicaments dans son traitement),
- « 1 » connaissances partielles (le patient connaissait partiellement sa maladie, et oubliait de citer 2 médicaments ou moins dans son traitement),
- « 2 » bonnes connaissances (le patient connaissait sa maladie et citait l'ensemble de ses médicaments).

Afin de déterminer si le patient avait des habitudes d'automédication, le pharmacien clinicien posait les questions suivantes :

- « prenez-vous des médicaments qui ne sont pas sur votre ordonnance ? »,
- « en cas de douleur, prenez-vous des médicaments par vous-même ? »,
- dans le cas où vous ne vous sentez pas bien (fièvre, frissons, diarrhées, vomissements) prenez-vous des médicaments par vous-même ? ».

Suite à l'entretien, le pharmacien clinicien procédait à la conciliation médicamenteuse, en contactant le pharmacien d'officine du patient, et déterminait les divergences (médicament non cités, mauvais dosages, mauvaises posologies...).

#### **d. Mesure du coefficient de variation**

Les taux sanguins des CNI ont tous été prélevés au cours de l'hospitalisation de jour dans le service de néphrologie et mesurés dans le même laboratoire d'immunologie du centre hospitalier et universitaire de Lille. Le laboratoire a l'accréditation COFRAC depuis 2012 (N°8-3030) pour la réalisation de ces dosages.

Le coefficient de variation (CV) était utilisé comme marqueur de la variabilité des taux sanguins des CNI. Les six derniers résiduels de tacrolimus ou de ciclosporine (C0), ou les 6 dernières valeurs de la concentration à 2h de ciclosporine (C2h) étaient collectés dans le dossier médical du patient pour la mesure du CV. Un minimum de 3 valeurs était requis.

Le CV était ensuite calculé selon l'équation suivante :

$$\text{CV} = \frac{S}{\bar{x}} * 100\%$$

avec S l'écart type standard et  $\bar{x}$  la moyenne.

#### **e. Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre (n) et en pourcentage (%), et comparées par un test du chi2 ou un test de Fisher selon les effectifs.

La distribution des variables quantitatives a été analysée avec le test de Shapiro-Wilk. Ces variables étaient exprimées en médiane et interquartiles en cas de distribution non paramétrique, ou en moyenne et déviation standard en cas de distribution paramétrique.

Les comparaisons étaient réalisées grâce au test-t de Student (distribution paramétrique), ou à l'aide du test de Kruskal-Wallis (distribution non paramétrique).

Un modèle de régression logistique a été réalisé afin d'identifier les facteurs associés à la variabilité élevée des CV des CNI pour l'ensemble de la cohorte et pour la cohorte de patients traités par tacrolimus à libération immédiate et libération prolongée. Toutes les variables, avec une valeur de  $p < 0.05$  en analyse univariée, étaient intégrées dans un modèle de régression, selon une procédure pas-à-pas descendante, afin d'identifier les facteurs indépendants.

Tous les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel R (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (URL <http://www.R-project.org/>). Une valeur de  $p < 0.05$ , était considérée comme significative.

### **3. Résultats**

Au total, 455 patients greffés rénaux à plus d'1 an de greffe ont été inclus (61.2% d'hommes, d'âge médian 54 ans), de novembre 2012 à février 2014. Cependant 47 patients ont été secondairement exclus en raison d'un nombre insuffisant de dosages permettant d'estimer le CV des CNI. Finalement 408 patients ont pu être analysés (Figure 6).

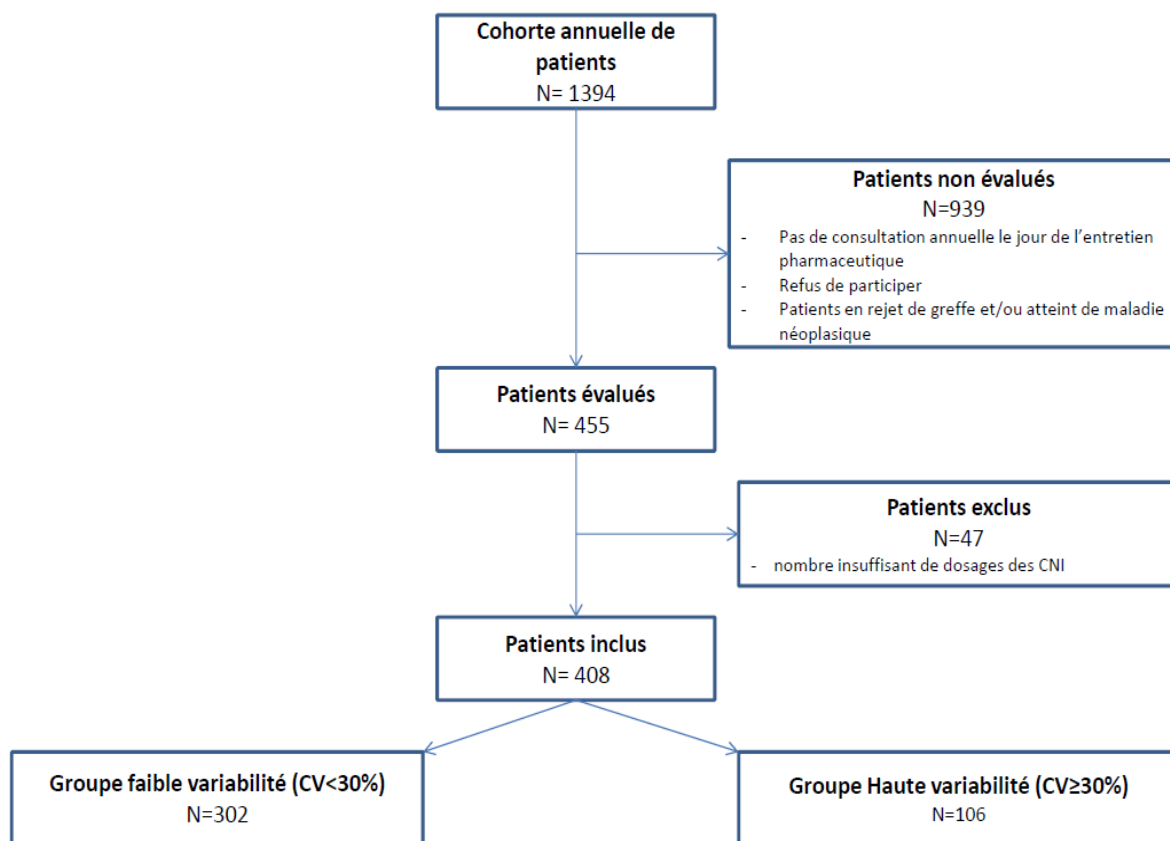


Figure 6 : Diagramme d'inclusion des patients

### a. Point d'inflexion du CV des CNI

Un CV élevé était un indicateur d'une valeur erratique des taux sanguins de CNI. Chez 90% des patients, le CV était calculé à partir de 6 valeurs de concentration des CNI ; aucune différence significative n'a été observée entre les CV en fonction du nombre de valeurs de concentration. La médiane du CV était de 25%, et les quartiles se répartissaient de la façon suivante : <14.8 ; 14.8 à 21.6 ; 21.6 à 30.3 et >30.3. Les patients ont ensuite été divisés en 2 groupes selon leur CV, en considérant le seuil de 30% correspondant au quartile supérieur.

## b. Comparaison des patients selon le CV des CNI

Cent six patients présentant un CV CNI supérieur ou égal à 30% (groupe à haute variabilité [HV]) ont été comparés à 302 patients dont le CV CNI était inférieur à 30% (groupe à faible variabilité [FV]). Les caractéristiques socio-démographiques des 2 groupes étaient similaires (Tableau 4).

	<b>Groupe FV CV&lt;30% N= 302</b>	<b>Groupe HV CV≥ 30% N= 106</b>	<b>Valeur p</b>
Age (années)	55 [42.2 - 63]	52.5 [41.2 - 63]	0.721
Homme, n (%)	173 (57.3)	69 (65.1)	0.196
Mariés, n (%)	216 (71.5)	76 (72.4)	0.496
Faible niveau d'éducation, n (%)	180 (59.8)	62 (58.5)	0.904
Sans emploi, n (%)	192 (63.8)	65 (61.3)	0.737
Distance domicile-hôpital (km)	40 [15 - 60]	41.5 [15.5 - 71.5]	0.235

Tableau 4: Caractéristiques socio-démographiques selon les 2 groupes de patients.

Le délai post-greffe était significativement plus élevé dans le groupe HV en comparaison au groupe FV (84 [48 - 144] mois *versus* 60 [29 - 108] mois,  $p=0.001$ ), (Tableau 5).

Aucune différence significative n'était observée entre les 2 groupes concernant le nombre de médicaments, de comprimés ou de prises par jour. Cependant dans le groupe HV, les patients sous ciclosporine étaient plus nombreux ( $p=0.029$ ) (Tableau 5).

L'entretien du pharmacien clinicien a montré que le groupe HV avait de bonnes connaissances de la maladie (65% *versus* 64.2%,  $p= 0.81$ ) et des traitements (38.7% *versus* 44.4%,  $p=0.59$ ). Le groupe HV déclarait autant d'effets indésirables (53.6% *versus* 48.1%,  $p=0.47$ ) et de pratiques d'automédication (5.8% *versus* 4.4%,  $p=0.47$ ) que le groupe FV. En revanche, la proportion de patients présentant au moins une divergence lors de la conciliation avec la pharmacie d'officine était plus élevée dans le groupe HV (54.5% *versus* 33.9%,  $p=0.05$ ).



	<b>Groupe FV CV&lt;30% N=302</b>	<b>Groupe HV CV≥ 30% N=106</b>	<b>Valeur p</b>
<b>DFG e (MDRD) ml/min/1.73m<sup>2</sup> (médiane)</b>	47 [35 - 58]	45 [33.2 - 59]	0.412
<b>Néphropathie initiale, n (%)</b>			
<i>glomérulopathie</i>	107 (35.4)	37 (34.9)	0.373
<i>néphropathie diabétique</i>	23 (7.62)	5 (4.72)	
<i>néphropathie tubulointerstitielle</i>	55 (18.2)	28 (26.4)	
<i>polykystose</i>	54 (17.9)	15 (14.2)	
<i>autres</i>	63 (20.9)	21 (19.8)	
<b>Immunosuppresseurs, n (%)</b>			
<i>tacrolimus LI*</i>	30 (9.9)	11 (10.4)	1
<i>tacrolimus LP*</i>	228 (75.5)	69 (65.1)	0.052
<i>ciclosporine</i>	44 (14.6)	26 (24.5)	0.029
<i>corticostéroïdes</i>	179 (59.3)	71 (67)	0.198
<i>mycophénolate</i>	193 (63.9)	68 (64.2)	0.396
<i>azathioprine</i>	39 (12.9)	8 (7.5)	0.189
<i>évérolimus</i>	15 (4.9)	10 (9.43)	0.157
<i>sirolimus</i>	23 (7.6)	7 (6.6)	0.899
<b>Prise en charge en hémodialyse avant la greffe n (%)</b>	219 (72.5)	79 (74.5)	0.579
<b>Temps en dialyse, n (%)</b>			0.345
<i>0-6 mois</i>	28 (9.2)	5 (4.7)	
<i>6-12 mois</i>	41 (13.6)	21 (19.8)	
<i>12-24 mois</i>	82 (27.2)	26 (24.5)	
<i>&gt;24 mois</i>	130 (43)	45 (42.5)	
<b>élagi post-greffe (mois) (médiane)</b>	60 [29.2 - 108]	84 [48.0 - 144]	0.001
<b>Comorbidités, n (%)</b>			
<i>facteurs de risque cardiovasculaire</i>	253 (83.8)	89 (84.0)	1
<i>cancer</i>	61 (20.2)	26 (24.5)	0.425
<i>cirrhose</i>	4 (1.3)	4 (3.8)	0.214
<b>Donneur décédé, n (%)</b>	281 (93.0)	94 (88.7)	0.226
<b>Immunsation pré-greffe, n (%)</b>	100 (33.4)	38 (36.2)	0.696

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients greffés selon les 2 groupes.\*LI :

Libération immédiate, LP : libération prolongée

Nous n'avons observé aucune différence significative entre les 2 groupes concernant les facteurs psychologiques.

Les auto-questionnaires n'ont pas montré de différences significatives entre les 2 groupes (Tableau 6).

	<b>Groupe FV CV&lt;30%</b> n=251	<b>Groupe HV CV≥30%</b> n=95	Valeur p
<b>Auto-questionnaire d'adhésion thérapeutique</b>			
Non-adhésion (modérée + faible adhésion), n (%)	155 (65.9)	62 (70.5)	0.527
Non-adhésion sans la question 6, n (%)	128 (54.5)	53 (60.2)	0.422
<b>SATMED-Q</b>			
Satisfaction négative (score <50), n (%)	15 (8.1)	8 (11)	0.630
<b>EPICE</b>			
	n=204	n=76	
Précarité (score ≥ 30.2), n (%)	85 (41.7)	32 (42.1)	1
Précarité (score ≥ 50), n (%)	33 (16.2)	8 (10.5)	0.185
<b>BMQ</b>			
	n=172	n=64	
Croyances négatives sur l'importance des immunosuppresseurs, n (%)	16 (9.3)	10 (15.5)	0.252
Croyances négatives sur l'importance des médicaments, n (%)	15 (8.7)	8 (12.5)	1
<b>TCP</b>			
	n=146	n=54	
Attitudes négatives, n (%)	1 (0.7)	2 (3.70)	0.178
Effet négatif de l'entourage, n (%)	3 (2.1)	1 (1.9)	1
Mauvaise adhésion dans le passé, n (%)	3 (2.1)	1 (1.9)	1
Intention de ne pas agir dans sa maladie, n (%)	1 (0.7)	2 (3.70)	0.178
Perception de ne pas avoir de contrôle sur sa maladie, n (%)	26 (17.8)	10 (18.5)	1
<b>Questionnaire perception de la maladie</b>			
	n=198	n=73	0.273
Perception négative de la maladie, n (%)	50 (25.3)	24 (32.9)	50 (25.3)

*Tableau 6 : Comparaison des données issues des auto-questionnaires selon les 2 groupes (pour chaque item est indiqué le nombre de réponses obtenues)*

Un modèle de régression logistique a ensuite été réalisé afin d'identifier les facteurs significativement associés à un CV $\geq$ 30%. L'analyse univariée a montré que la distance domicile-hôpital, le traitement par ciclosporine, le délai post-greffe et la présence de divergences détectées lors de la conciliation avec le pharmacien d'officine, étaient associés à un plus grand risque de variabilité des taux sanguins de CNI (Tableau 7). A l'inverse, l'immunosuppression par tacrolimus à libération prolongée était associée à un risque plus faible (OR 0.61 IC 95% [0.38 - 0.98]; p=0.04) (Tableau 7).

En analyse multivariée, seule l'existence de divergences mises en évidence pendant la conciliation avec le pharmacien d'officine était significative (OR=3.2 IC95% [1.21-9.01], p=0.02) (Tableau 7).

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (95% CI)	Valeur- p	OR (95% CI)	Valeur - p
Distance domicile-hôpital (km)	1.01 (1.00 - 1.01)	0.05	–	
Tacrolimus à libération prolongée	0.61 (0.38 - 0.98)	0.04	–	
Ciclosporine	1.91 (1.09 - 3.27)	0.02	–	
Délai post greffe (mois)	1.006 (1.002 - 1.009)	0.001	–	
Présence d'au moins 1 divergence lors de la conciliation	2.34 (1.07 - 5.18)	0.03	3.2 (1.21 - 9.01)	0.02

*Tableau 7. Facteurs associés à une haute variabilité des CNI (CV  $\geq$ 30%) en analyse univariée et multivariée (seuls les facteurs significatifs sont représentés)*

Nous avons, dans un 2<sup>ème</sup> temps, considéré uniquement les patients traités par tacrolimus à libération immédiate et prolongée qui correspondaient à 80 % des patients de notre cohorte, soit 333 patients. En analyse univariée et multivariée les résultats ont été similaires que précédemment (Tableau 8).

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (95% CI)	Valeur-p	OR (95% CI)	Valeur- p
Distance domicile-hôpital (km)	1.006 (1.0007 - 1.01)	0.03		
Prescription d'antidépresseurs	7.26 (1.87 - 35.07)	0.006		
Score questionnaire adhésion thérapeutique >3	3.73 (0.95 - 14.77)	0.05		
Donneur décédé	0.5 (0.22 - 1.17)	0.09	0.24 (0.05 - 1.32)	0.08
Délai post-greffe (mois)	1.004 (0.99 - 1.01)	0.08		
Présence d'au moins 1 divergence lors de la conciliation	2.32 (0.9 - 5.99)	0.08	2.67 (1.01 - 7.25)	0.05

*Tableau 8. Facteurs associés à une haute variabilité de tacrolimus (CV ≥30%) en analyse univariée et multivariée (seuls les facteurs significatifs sont représentés)*

## 4. Discussion

La mesure des taux sanguins des CNI fait partie intégrante du suivi recommandé des immunosuppresseurs en transplantation. Cependant, ces dosages ne permettent d'évaluer la prise du médicament qu'à un temps donné. Des valeurs erratiques de concentrations sanguines peuvent être liées à des facteurs intra-individuels, tels que des interactions médicamenteuses ou une prise irrégulière pouvant témoigner d'une non-adhésion thérapeutique, ou encore de valeurs erronées du laboratoire (104). Dans ce contexte, l'estimation de la variabilité des taux sanguins des CNI au cours du temps pourrait être un paramètre supplémentaire utile au suivi du traitement immunosuppresseur. En effet, des études antérieures ont démontré que les patients ayant une haute variabilité des taux sanguins de CNI, en particulier ceux dont le CV est supérieur à 30%, ont un risque plus élevé d'évolution défavorable de la transplantation, notamment de rejet chronique ou de rejet aigu tardif aboutissant à la perte du greffon (92,94,95,97). Notre étude, fondée sur la mesure du CV des taux sanguins des CNI, montre des résultats intéressants. En effet, 25% des patients présentent un CV  $\geq 30\%$ . Cette valeur pourrait être associée à un risque de non-adhésion thérapeutique comme suggéré dans des cohortes de patients greffés rénaux adultes (94,96,97), et par Shemesh *et al.* (98) et Hsiau *et al.* (104) dans des cohortes de patients greffés rénaux pédiatriques. Soixante pourcents des patients ont présenté un score à l'auto-questionnaire d'adhésion thérapeutique en faveur d'une non-adhésion à leur traitement. Ce taux est plus élevé que celui de 35% habituellement retrouvé dans la littérature, mais reste cependant dans les fourchettes précédemment décrites (entre 20 et 70%). Selon Shemesh *et al.*, la déviation standard des taux sanguins de CNI pourrait être un outil plus adapté pour le suivi de l'adhésion thérapeutique que les auto-questionnaires qui ont tendance à surestimer les

résultats (98). Le CV des CNI pourrait même être un outil de meilleure prédiction que la déviation standard pour Hsiau *et al.* (104).

Nous n'avons pas trouvé de relation entre un CV  $\geq 30\%$  et les caractères socio-démographiques, les caractéristiques cliniques des patients greffés, et les facteurs psychologiques. La relation positive entre ces facteurs et la non-adhésion thérapeutique ayant été précédemment démontrée dans la littérature, nous nous attendions à trouver ce type d'association (par exemple : jeunes patients, genre masculin, faible niveau d'éducation, sans emploi, plus de 8 médicaments par jour et/ou 10 comprimés par jour, présentant des troubles psychologiques). Cependant ni Hsiau *et al.* ni Rodrigo *et al.* n'avaient observé de relation significative entre ces facteurs et les variations des taux sanguins de CNI (95,104). Dans notre étude, la distance hôpital-domicile (plus de 40 km), l'immunosuppression par ciclosporine, le délai post-greffe, et la présence de divergences au moment de la conciliation avec le pharmacien d'officine, étaient associés à un risque plus élevé de CV  $\geq 30\%$ . Néanmoins, un biais de confusion est à considérer sur la relation entre l'immunosuppression par ciclosporine et le délai post-greffe. En effet, la ciclosporine qui était l'anti-calcineurine le plus utilisé jusqu'à la fin des années 2000, a été depuis supplantée par le tacrolimus. Ainsi les patients encore traités par ciclosporine aujourd'hui sont transplantés depuis plus longtemps que ceux sous tacrolimus. Cette explication est confortée par l'analyse multivariée où ces facteurs perdent leur significativité statistique. Seule la présence d'au moins 1 divergence au moment de la conciliation médicamenteuse avec le pharmacien d'officine était associée à un risque élevé de CV  $\geq 30\%$  dans le modèle multivarié. Cette observation conforte l'importance du rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge multidisciplinaire du patient greffé comme cela a déjà été démontré à plusieurs reprises dans la littérature (58,89,101,105,106). La conciliation médicamenteuse, les programmes d'éducation thérapeutique et les entretiens pharmaceutiques permettent

de mettre en évidence les incompréhensions des patients vis-à-vis de leurs traitements et de leur maladie, ainsi que leurs comportements inadaptés. Avoir connaissance de ces barrières permet la mise en place de mesures adaptées pour optimiser l'adhésion thérapeutique et, peut être, la survie du greffon.

Nous n'avons pas trouvé de relation entre la satisfaction du patient, ses croyances, ses comportements, sa perception de la maladie, sa vulnérabilité sociale et la variation des taux sanguins des CNI alors que ce type d'association avait déjà été décrite dans la littérature (22,89). Malgré le nombre important de questionnaires disponibles, la question de leur fiabilité en transplantation demeure posée. De plus, aucun de ces questionnaires ne permet de distinguer la non-adhésion intentionnelle de la non-adhésion involontaire (107). Egalement, les réponses des patients et l'interprétation de ces questionnaires sont parfois sources de biais. En effet, par crainte d'un jugement négatif, certains patients peuvent ne pas être sincères dans leurs réponses (49).

Bien que nos résultats soient prometteurs, notre étude présente néanmoins des limites indéniables. Premièrement, nous avons analysé des données de vraie vie, ce qui fait l'originalité de ce travail puisqu'il reflète la pratique en routine, mais aussi sa faiblesse. Ensuite, nous avons mené une étude transversale, ce qui a permis de mettre en évidence des résultats à un moment donné mais pas de mesurer l'impact sur la survie du greffon. Egalement, les questionnaires n'ont pas été distribués de façon anonyme ce qui a pu créer un biais dans les réponses. La complexité des questions et leur abondance ont pu être des freins à la complétude des réponses, ce qu'indique notre taux de données manquantes. Et enfin, le questionnaire de l'adhésion thérapeutique n'était pas capable de distinguer la non-adhésion au traitement immunosuppresseurs de la non-adhésion à l'ensemble du traitement médicamenteux dont les conséquences peuvent apparaître

moindres, souvent à tort, pour certains patients. Quoi qu'il en soit, nos données soulignent l'intérêt de poursuivre les investigations prospectives dans ce domaine.

## **5. Conclusion**

Nos résultats suggèrent que la présence de divergences lors de la conciliation médicamenteuse avec le pharmacien d'officine est un facteur associé à une haute variabilité des taux sanguins de CNI. La surveillance du CV des CNI pourrait donc être un outil utile afin de détecter les patients à risque de non-adhésion thérapeutique pour lesquels l'intervention du pharmacien clinicien devrait être sollicitée.



---

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

---

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

L'impact positif du pharmacien clinicien dans une équipe de transplantation est bien démontré dans la littérature depuis le début des années 80. Ses activités telles que : l'analyse pharmacologique des prescriptions, l'éducation thérapeutique, la conciliation médicamenteuse, la réalisation d'entretiens pharmaceutiques, ont montré un effet positif sur l'adhésion thérapeutique, la morbidité, les coûts, et les erreurs liées aux médicaments. En effet, grâce à ses compétences pharmaceutiques, il se place comme un allié dans la stratégie thérapeutique, et dans l'éducation des patients sur le médicament. Néanmoins, l'adhésion thérapeutique reste un comportement lié au patient qui doit l'intégrer dans sa nouvelle vie. C'est en aidant ce dernier à aborder sa maladie et sa condition dans les meilleures dispositions possibles que les soignants, dont le pharmacien clinicien, pourront adapter leur offre éducative de façon optimale. Notre dernière étude montre que les divergences dans le traitement médicamenteux étaient associées à un risque élevé de CV  $\geq 30\%$  et donc de problèmes liés à la thérapeutique. Cette observation permet d'envisager la mise en place de stratégies adéquates. En effet, par la simple évaluation du CV des taux sanguins des CNI en consultation médicale, le clinicien peut être en mesure de cibler les patients à risque. En cas d'intervention systématique du pharmacien clinicien, la présence d'au moins une divergence lors de la conciliation permet l'identification d'un patient à haut risque de variabilité des taux sanguins de CNI et implique un accompagnement adapté.

Par la suite, plusieurs stratégies peuvent être envisagées :

- l'intégration du patient dans les ateliers du programme d'éducation thérapeutique en transplantation,
- des entretiens individuels avec le pharmacien clinicien,

Ainsi, les barrières à l'adhésion thérapeutique peuvent être mises en évidence et faire l'objet d'une stratégie personnalisée, afin de les dépasser et consécutivement d'optimiser l'adhésion thérapeutique.

Cela pourra faire l'objet d'une future étude prospective randomisée, incluant une cohorte de patients greffés depuis plus d'1 an dont le CV  $\geq 30\%$ , répartis en 3 groupes :

- un groupe contrôle avec un suivi habituel,
- un groupe orienté vers les ateliers du programme d'éducation thérapeutique,
- un groupe orienté vers des consultations individuelles avec le pharmacien clinicien.

L'évolution du CV des CNJ et de l'adhésion thérapeutique seront ensuite comparés en intra et en intergroupe à distance de l'intervention.

Cette étude permettra également l'évaluation sur la survie du greffon de façon prospective.

---

# ANNEXES

---

# ANNEXES

## Annexe 1: Liste CONSORT (consolidated standards of reporting trials)



### CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist Item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____

## Annexe 1: Liste CONSORT (suite)

		assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

## Annexe 2 : Echelle de Newcastle-Ottawa (NOS)

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

#### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## Annexe 3 : Echelle de Blaxter

### Criteria For The Evaluation Of Qualitative Research Papers

1. Are the methods of the research appropriate to the nature of the question being asked?
  - i.e. does the research seek to understand processes or structures, or illuminate subjective experiences or meanings?
  - Are the categories or groups being examined of a type which cannot be preselected, or the possible outcomes cannot be specified in advance?
  - Could a quantitative approach have addressed the issue better?
2. Is the connection to an existing body of knowledge or theory clear?
  - i.e. is there adequate reference to the literature?
  - Does the work cohere with, or critically address, existing theory?

#### METHODS

3. Are there clear accounts of the criteria used for the selection of subjects for study, and of the data collection and analysis?
4. Is the selection of cases or participants theoretically justified?
  - The unit of research may be people, or events, institutions, samples of natural behaviour, conversations, written material, etc. in any case, while random sampling may not be appropriate, is it nevertheless clear what population the sample refers to?
  - Is consideration given to whether the units chosen were unusual in some important way?
5. Does the sensitivity of the methods match the needs of the research questions?
  - Does the method accept the implications of an approach which respects the perceptions of those being studied?
  - To what extent are any definitions or agendas taken for granted, rather than being critically examined or left open?
  - Are the limitations of any structured interview method considered?
6. Has the relationship between fieldworkers and subjects been considered, and is there evidence about the research was presented and explained to its subjects?
  - If more than one worker was involved, has comparability been considered?
  - Is there evidence about how the subjects perceived the research?
  - Is there evidence about how any group processes were conducted?
7. Was the data-collection and record keeping systematic?
  - e.g. were careful records kept?
  - Is the evidence available for independent examination?
  - Were full records or transcripts of conversations used if appropriate?

#### ANALYSIS

8. Is reference made to accepted procedures for analysis?
  - Is it clear how the analysis is done? (Detailed repetition of how to perform standard procedures ought not to be expected)
  - Has its reliability been considered, ideally by independent repetition?
9. How systematic is the analysis?
  - What steps were taken to guard against selectivity in the use of data?



- In research with individuals, is it clear that there has not been selection of some cases and ignoring of less-interesting ones? In group research, are all categories of opinion taken into account?
10. Is there adequate discussion of how themes, concepts and categories were derived from the data?
- It is sometimes inevitable that externally-given or predetermined descriptive categories are used, but have they been examined for their real meaning or any possible ambiguities?
11. Is there adequate discussion of the evidence both for and against the researcher's arguments?
- Is negative data given? Has there been any search for cases which might refute the conclusions?
12. Have measures been taken to test the validity of the findings?
- For instance, have methods such as feeding them back to the respondents, triangulation, or procedures such as grounded theory been used?
13. Have any steps been taken to see whether the analysis would be comprehensible to the participants, if this is possible and relevant?
- Has the meaning of their accounts been explored with respondents? Have apparent anomalies and contradictions been discussed with them, rather than assumptions being made?

#### PRESENTATION

14. Is the research clearly contextualised?
- Is all the relevant information about the setting and subjects supplied?
  - Are the cases or variables which are being studied integrated in their social context, rather than being abstracted or decontextualised?
15. Are the data presented systematically?
- Are quotations, fieldnotes, etc. identified in a way which enables the reader to judge the range of evidence being used?
16. Is a clear distinction made between the data and its interpretation?
- Do the conclusions follow from the data? (It should be noted that the phases of research - data collection, analysis, discussion - are not usually separate and papers do not necessarily follow the quantitative pattern of methods, results, discussion.) "
17. Is sufficient of the original evidence presented to satisfy the reader of the relationship between the evidence and the conclusions?
- Though the presentation of discursive data is always going to require more space than numerical data, is the paper as concise as possible?
18. Is the author's own position clearly stated?
- Is the researcher's perspective described?
  - Has the researcher examined their own role, possible bias, and influence on the research?
19. Are the results credible and appropriate?
- Do they address the research question(s)?
  - Are they plausible and coherent?
  - Are they important, either theoretically or practically, or trivial?

#### ETHICS

20. Have ethical issues been adequately considered?
- Is the issue of confidentiality (often particularly difficult in qualitative work) been adequately dealt with?
  - Have the consequences of the research - including establishing relationships with the subjects, raising expectations, changing behaviour, etc. - been considered?

## **Annexe 4 : Caractéristiques des études répertoriées selon la méthode de mesure de l'adhésion thérapeutique.**

Légende : NA : Non-Adhésion thérapeutique, A : Adhésion thérapeutique

Source	Design de l'étude	Nombre de patients	Age moyen (années)	Male (%)	Temps moyen post greffe (mois)	Méthode de mesure	Taux de NA (%)	Facteurs significativement liés à la NA	Qualité de l'étude (%)
<b>Eisenberg et al (2013)</b>	Etude prospective observationnelle	20	51.7	75	6	Monitoring électronique	NA par omission : 0,6%, NA par décalage de prise : 15,5%	NS	56%
<b>Israni et al (2010)</b>	Etude prospective observationnelle	243	47.7	63	28.8	Monitoring électronique	A 6 mois : 68%, 20%, 12% des patients ont 1 taux de NA<15%, 15<NA<50% et >50%, respectivement	NS	44%
<b>Kuypers et al (2013)</b>	Etude prospective randomisée multicentrique contrôlée	219	Adultes	59	36	Monitoring électronique	Un taux de NA d'environ 25% pour les patients sous tacrolimus LP et 40% pour les patients sous tacrolimus LI	Nombre de prise/j, dose du soir.	92%
<b>Nevins et al (2014)</b>	Etude prospective observationnelle	195	48	57	1 an post greffe	Monitoring électronique	22.6% des patients ont présenté une baisse de l'A $\geq 7\%$ à M2 vs M1 et 77.4% des patients ont présenté un taux stable ou augmenté d'A à M2	Complexité du traitement, nombre de doses/j, temps post greffe (>6 mois)	44%
<b>Russel et al (2011)</b>	Etude prospective randomisée contrôlée	15	51.5	47	ND	Monitoring électronique	50%	Les oublis	76%
<b>Russell et al (2013)</b>	Etude prospective descriptive	121	>21	63	56.4	Monitoring électronique	61% des patients avec un score d'A<0.90, et 41%<0.8 sur les 11 mois de suivi	Efficacité personnelle, patients âgés	56%
<b>Russel et al (2009)</b>	Etude prospective descriptive	73	61.37	58	ND	Monitoring électronique (MEMS)	Pour les patients qui percevaient le MEMS comme ayant un effet négatif/neutre sur la prise de médicaments, le score moyen A était de 0.76 (max 1) alors que pour les patients qui percevaient le MEMS comme ayant un effet positif le score moyen d'A était de 0.70	Les oublis	56%

Source	Design de l'étude	Nombre de patients	Age moyen (années)	Male (%)	Temps moyen post greffe (mois)	Méthode de mesure	Taux de NA (%)	Facteurs significativement liés à la NA	Qualité de l'étude (%)
<b>Brahm et al (2012)</b>	Etude rétrospective observationnelle	288	48.6	61.5	89	Renouvellement à l'officine	58.7%	Patients jeunes (39-46 ans), emploi à temps plein, prescription de tacrolimus, faible DFG (45,3+/-21,6 ml/min)	67%
<b>Pinsky et al (2009)</b>	Etude rétrospective observationnelle	15525	Entre 24 et 44	59.7	36	Renouvellement à l'officine	A 1 an: faible A, A modérée, bonne A, A excellente étaient de 24,8%, 24,7%, 26,5% et 24% respectivement. A 3 ans: faible A, A normale A, A élevée étaient de 23,1%, 70,6% et 6,3% respectivement	Les femmes, patients jeunes ( $\leq 24$ ans), 0 à 24 mois de dialyse avant la greffe, CNI associé à l'azathioprine ou à la rapamycine, perte du greffon	67%
<b>Spivey et al (2014)</b>	Etude rétrospective observationnelle	31913	48	58.6	45.6	Renouvellement à l'officine	Taux moyen MPR (medication possession ratio) était de 0.56 avec une médiane à 0.58 (risque de perte de greffon quand MPR<0.8)	Origine non caucasienne, les hommes, patients âgés, prescription de ciclosporine, donneur vivant	56%
<b>Burkhalter et al (2013)</b>	Etude prospective observationnelle	926	59.7	63	113	Questionnaire	35%	Patients jeunes, les hommes, temps post greffe, dépression, anxiété	22%
<b>Cheng et al (2012)</b>	Etude prospective observationnelle	412	51.5	53	97	Questionnaire	21.4%	Troubles de la mémoire, effets indésirables	44%
<b>Chisholm-Burns et al (2012)</b>	Etude prospective observationnelle	512	52.4	61.3	109	Questionnaire	34.5%	Oublis, faible satisfaction, comportements du patient patients âgés	56%
<b>Chisholm-Burns et al (2010)</b>	Etude prospective observationnelle	61	48.9	47.8	87	Questionnaire	A presque parfaite au traitement IS	Faible support social, oublis,	33%
<b>Constantiner et al (2011)</b>	Etude prospective observationnelle	94	44.1	60	42	Questionnaire	A presque parfaite au traitement IS	Trop de médicaments /jour, trop de comprimés/jour, oublis, effets indésirables, saut de prise pour se sentir mieux, être à court de traitement, dépression	33%

Source	Design de l'étude	Nombre de patients	Age moyen (années)	Male (%)	Temps moyen post greffe (mois)	Méthode de mesure	Taux de NA (%)	Facteurs significativement liés à la NA	Qualité de l'étude (%)
<b>Couzi et al (2013)</b>	Etude prospective observationnelle	312	49.5	68.3	1 à 2 ans post greffe	Questionnaire	36%	Oublis ou décalage des prises, jeunes patients, célibataire, faible nombre de comprimés, effets indésirables, temps post greffe	at
<b>Cukor et al (2009)</b>	Etude prospective observationnelle	94	44.1	60	42	Questionnaire	34%	Dépression	33%
<b>Goldfarb-Rumyantzev et al (2011)</b>	Etude prospective observationnelle	199	43	67	57.5	Questionnaire	NA par oubli de prise 21%, par décalage de prise 33%	Jeunes patients, grand nombre de comorbidités, donneur vivant, emploi à plein temps	33%
<b>Jindal et al (2009)</b>	Etude rétrospective observationnelle	32757	46.75	60.6	24	Questionnaire	6.7%	Jeunes patients (43.3+/-14,1 ans), les hommes, 12 années ou moins de scolarité, temps post greffe, diabète, HTA, cardiopathie ischémique, tabac, atteintes vasculaires, faible HLA mismatch, patients noirs, donneur vivant	56%
<b>Lalic et al (2014)</b>	Etude prospective observationnelle	60	44.45	63.3%	5.34	Questionnaire	28.3%	Oublis, faibles taux sanguin de tacrolimus	44%
<b>Lin et al (2011)</b>	Etude prospective observationnelle	101	46,6	48,5	31,2	Questionnaire	Très faible (score moyen 4.8/5)	Patient non mariés, statut socio-économique bas, temps post greffe	33%
<b>Massey et al (2013)</b>	Etude prospective observationnelle	113	53	64,6	6	Questionnaire	6 semaines post greffe 17% de patients NA, à M6 cela augmente à 27%	Temps post greffe (>6mois), patients jeunes (44,32+/13,33 ans), retransplantation, perception, croyances, comportements	33%
<b>Obi et al (2013)</b>	Etude prospective observationnelle, et anonyme	312	45	58	>36	Questionnaire	9,9% de patients faiblement A, et 6,5% de patients très faiblement A	La complexité du traitement, les hommes, patients jeunes (adolescents ou la vingtaine), étudiants, temps post greffe, plus d'1 prise/j	22%

Source	Design de l'étude	Nombre de patients	Age moyen (années)	Male (%)	Temps moyen post greffe (mois)	Méthode de mesure	Taux de NA (%)	Facteurs significativement liés à la NA	Qualité de l'étude (%)
<b>Sabbatini et al (2014)</b>	Etude prospective, observationnelle, non randomisée	310	49.3	39.1	7.9	Questionnaire	23,5	Faible qualité de vie, oublis, patients indifférents à leur traitement, faible support social, difficultés avec le personnel médical, comportements négatifs, antécédents de rejet, faible anxiété, DFG>60ml/min, nombre de prises/j	56%
<b>Shabany et al (2014)</b>	Etude prospective, observationnelle	230	41.69	55.2	60	Questionnaire	57,8	Oublis, faible qualité de vie, patients jeunes (31-40 ans), >2 ans post greffe, après une 2 <sup>ème</sup> transplantation	33%
<b>Tielen et al (2011)</b>	Etude prospective, observationnelle	26	73	81	5	Questionnaire	30.8% des patients n'avaient pas pris leurs médicaments au moins 1 fois dans le dernier mois	Les oublis non intentionnels	56%
<b>Tsapepas et al (2014)</b>	Etude prospective, observationnelle	808	51.7	64	3 à 24 mois	Questionnaire	49.8	Plus de 3 mois post greffe	33%
<b>Van Boekel et al (2013)</b>	Etude prospective, observationnelle	75	49.6	61.3	3.1	Questionnaire	20.3	Faible satisfaction, complexité du traitement, patients jeunes, prescription de prednisone, sans emploi	33%
<b>Weng et al (2013)</b>	Etude prospective, observationnelle	252	54.7	59.9	2.9	Questionnaire	14.3	Faible DFG, saut de prises, être à court de traitement, oublis, dépression, stress, sans emploi	33%
<b>Gaynor et al (2014)</b>	Etude prospective, observationnelle	628	48.9	69.4	De J0 à M96	Entretien	6%	Perte du greffon, patients jeunes (<50 ans), donneur âgés de plus de 50 ans, antécédents de maladie coronarienne, faible DFG, DR mismatches	56%

Source	Design de l'étude	Nombre de patients	Age moyen (années)	Male (%)	Temps moyen post greffe (mois)	Méthode de mesure	Taux de NA (%)	Facteurs significativement liés à la NA	Qualité de l'étude (%)
<b>Gordon et al (2009)</b>	Etude prospective, observationnelle	82	47.3	53.7	1.58	Entretien	12%	Barrières personnelles, caractéristique des médicaments (dosage, nombre de prises, accès aux soins)	33%
<b>Ruppar et al (2009)</b>	Etude qualitative	19	52.8	37	300 ou plus	Entretien	Non reporté	Oublis	80%
<b>Denhaerynck et al (2009)</b>	Etude prospective, observationnelle	356	52.9	58.2	70	Questionnaire, monitoring électronique, entretien des soignants, dosages sanguins	1.6%	NS	67%
<b>Gelb et al (2010)</b>	Etude prospective, observationnelle	103	50.1	52	96	Questionnaire, renouvellement en officine, dosages sanguins	Score A questionnaire 20.8, Renouvellement 5.8%, dosages sanguins 15.5%	Temps post greffe, patients jeunes, l'âge, faible volonté, faible qualité de vie, syndrome dépressif, troubles cognitifs	56%
<b>Griva et al (2012)</b>	Etude prospective, observationnelle	218	49.67	59.6	5.78	Questionnaires, dosages sanguins	Questionnaire 51,4% des patients étaient NA, Dosages sanguins: 25,4% NA	Nombre de médicaments/par jour, nombre de prises/par jour, croyances négatives sur l'intérêt du traitement, dépression, anxiété, patients jeunes, les hommes, faible éducation, le statut socio-professionnel, cohabitation/mariage/relation, donneur vivant, IRC stade terminal, temps post greffe, prescription de ciclosporine	56%
<b>Joost et al (2015)</b>	Etude prospective, observationnelle	67	53	69	6 à 12 mois	Questionnaires, comptage de comprimés, et monitoring électronique (MEMS)	Questionnaires: 3% à J0, 0% à M6, environ 2% à M12 de NA. Comptage: taux moyen de NA 6,5%. MEMS: taux moyen de NA 5,5%	Temps post greffe	67%
<b>Ortega et al (2013)</b>	Etude prospective, observationnelle multicentrique	206	53.35	61.2	11.6	Dosages sanguins, jugement du médecin	Dosages sanguins: 31,1% NA jugement du médecin: 29,1% NA	Faible satisfaction, oublis, nombre de médicaments/j, la stratégie thérapeutique	44%

## Annexe 5 : Auto-questionnaire de l'adhésion selon Girerd *et al.*

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42*



## Annexe 6 : Questionnaire Satmed-Q

Ce questionnaire comprend 2 pages. Pour chaque question, cochez le numéro qui reflète le mieux votre opinion, sachant qu'il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses. Si vous hésitez concernant l'une des réponses, sélectionnez celle qui vous semble la mieux adaptée à votre cas.

- Avez-vous ressenti un quelconque effet indésirable lié au traitement médicamenteux ?

Non, aucun

Oui, au moins un

Lequel/lesquels : .....

- Les questions suivantes portent sur les effets indésirables liés au traitement médicamenteux :

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
1, Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes capacités physiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2, Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes activités de loisir et de temps libre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3, Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes tâches quotidiennes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Les questions suivantes portent sur l'efficacité du traitement médicamenteux, c'est-à-dire sa capacité à traiter votre maladie et à soulager vos symptômes :

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
4, Le traitement que je prends actuellement soulage mes symptômes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5, Le traitement commence à faire effet après une durée que j'estime satisfaisante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6, Je me sens mieux maintenant qu'avant de commencer le traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Les questions suivantes portent sur les aspects pratiques du traitement médicamenteux et sur sa facilité d'administration :

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
7, Mon traitement est pratique à prendre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8, Mon traitement est dans l'ensemble facile à prendre/utiliser sous sa forme actuelle (goût, taille, etc...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9, Les horaires de prise sont pratiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Les questions suivantes portent sur les effets du traitement médicamenteux sur votre quotidien :

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
10, Le traitement que je prends actuellement facilite mes activités de loisir et de temps libre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11, Mon traitement facilite ma toilette	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12, Mon traitement facilite mes tâches quotidiennes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Les questions suivantes concernent le suivi médical de votre maladie :

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
13, Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a fourni des informations détaillées sur ma maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14, Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a expliqué comment traiter correctement ma maladie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Pour finir, voici quelques questions concernant votre opinion générale sur ce traitement médicamenteux et sur votre état de santé :

	Non, pas du tout	Un peu	Modérément	Assez	Oui, beaucoup
15, J'ai l'intention de poursuivre ce traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16, Je me sens bien avec ce traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17, Je suis globalement satisfait(e) de ce traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Annexe 7 : Questionnaire BMQ

Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciation personnelle à propos des médicaments que vous prenez. Veuillez s'il vous plaît indiquer votre avis en cochant la case appropriée. Il n'y a ni de bonnes, ni de mauvaises réponses. Vos réponses seront toujours bonnes si vous dites vraiment ce que vous pensez :

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni en désaccord ni d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1. Mes médicaments me permettent de ne pas aller plus mal					
2. Tout de suite, ma santé dépend de mes médicaments					
3. Dans l'avenir, ma santé dépend de mes médicaments					
4. Sans mes médicaments, je serai très malade					
5. Ma vie serait impossible sans mes médicaments					
6. Je m'inquiète quelque fois des effets à long terme de mes médicaments					
7. Mes médicaments sont un mystère pour moi					
8. Je m'inquiète quelque fois d'être devenu trop dépendant à mes médicaments					
9. Je m'inquiète d'avoir à prendre des médicaments					
10. Mes médicaments perturbent ma vie					
11. Les docteurs utilisent trop de médicaments					
12. Si les docteurs passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments					
13. Les docteurs placent trop de confiance dans les médicaments					
14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les médicaments					
15. La plupart des médicaments sont addictifs					
16. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps					
17. Les médicaments font plus de mal que de bien					
18. Tous les médicaments sont des poisons					

## Annexe 8 : Questionnaire TCP

Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciations personnelles à propos des médicaments que vous prenez. Veuillez, s'il vous plaît, indiquer votre avis en cochant la case appropriée. Il n'y a ni de bonnes, ni de mauvaises réponses. Vos réponses seront toujours bonnes si vous dites vraiment ce que vous pensez

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni en désaccord ni d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1, Mes amis et ma famille pensent que je devrais prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2, Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est dangereux pour ma santé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3, Vous contrôlez totalement la prise de votre traitement immunosuppresseur comme prescrit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4, Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est agréable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5, Au cours des 3 derniers mois j'ai toujours suivi scrupuleusement les recommandations de mes médecins	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6, Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit me rassure	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7, Mon conjoint pense que je devrais prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8, Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est comme une punition pour moi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9, Il est très probable aujourd'hui que je prenne mon traitement immunosuppresseur comme prescrit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10, Prendre mon traitement immunosuppresseur me permet d'éviter les rejets (ou la perte) de mon organe greffé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11, Il est difficile pour moi de prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12, Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est sage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13, Les personnes qui comptent pour moi me conseilleraient plutôt de respecter scrupuleusement mon traitement immunosuppresseur comme prescrit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14, Prendre mon traitement immunosuppresseur me rend la vie difficile	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15, Mes médecins et les professionnels de la santé approuveraient que je prenne mon traitement immunosuppresseur comme prescrit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16, Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est négatif pour moi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17, Dans le passé, je n'ai jamais suivi scrupuleusement les recommandations des médecins et autres professionnels de la santé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18, Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est satisfaisant pour moi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19, Prendre mon traitement immunosuppresseur me rend la vie moins agréable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20, Je n'ai pas l'intention de prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21, Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est bon pour moi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22, Si elles étaient dans ma situation, les personnes qui comptent pour moi, prendraient certainement leur traitement immunosuppresseur comme elles le sentent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23, Prendre mon traitement immunosuppresseur rend ma vie trop compliquée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Annexe 9 : Le bref questionnaire de perception de maladie

*Pour les questions suivantes, veuillez entourer le chiffre correspondant le mieux à votre opinion :*

1. Comment votre transplantation affecte-t-elle votre vie?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
N'affecte pas du tout ma vie Affecte sérieusement ma vie

2. Combien de temps pensez-vous pouvoir conserver ce greffon?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Très peu de temps Toujours

3. Comment évaluez-vous votre pouvoir de contrôle sur votre greffon?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Absolument aucun contrôle Énormément de contrôle

4. Comment pensez-vous que votre traitement immunosuppresseur puisse vous aider?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Pas du tout Extrêmement utile

5. Quelle est la fréquence de vos symptômes?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Pas de symptômes du tout Beaucoup de symptômes sévères

6. Comment êtes-vous concerné(e) par votre transplantation?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Pas du tout Concerné(e) Extrêmement concerné(e)

7. Comment pensez-vous comprendre ce qui concerne votre transplantation?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Ne comprends pas du tout Comprends très clairement

8. Comment votre transplantation vous affecte-t-elle émotionnellement ? (Par exemple : Vous met en colère, vous effraye, vous contrarie ou vous déprime?)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Pas du tout Affecté(e) émotionnellement Extrêmement affecté(e) émotionnellement

**Veuillez énumérer par ordre d'importance les trois raisons qui ont - à votre avis - provoqué votre transplantation. Les raisons les plus importantes pour moi sont :**

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

## Annexe 10 : Questionnaire EPICES

- Rencontrez-vous parfois un travailleur social ?  Oui  Non
- Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire?  Oui  Non
- Vivez-vous en couple?  Oui  Non
- Êtes-vous propriétaire de votre logement?  Oui  Non
- Y a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins?  Oui  Non
- Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois?  Oui  Non
- Êtes-vous allé au spectacle au cours des 12 derniers mois?  Oui  Non
- Êtes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois?  Oui  Non
- Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants?  Oui  Non
- En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour :
- o vous héberger quelques jours en cas de besoin?  Oui  Non
  - o vous apporter une aide matérielle ?  Oui  Non

---

## REFERENCES

---

---

## REFERENCES

---

1. Hautes autorité de santé. Maladies chroniques : une vision rénovée du parcours de soins [Internet]. 2012 [cited 2016 Jun 29]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1301349/fr/maladies-chroniques-une-vision-renovee-du-parcours-de-soins](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1301349/fr/maladies-chroniques-une-vision-renovee-du-parcours-de-soins)
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies-Evidence for action [Internet]. 2003 [cited 2016 Jun 28]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>
3. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien- Application aux patients diabétiques de type 2 [Internet]. Université JJoseph Fourier – Grenoble 1; 2009 [cited 2016 Jun 28]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00488730/document>
4. Commission, Santé, de la Fondation Concorde. L'observance des traitements: un défi aux politiques de santé [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 28]. Available from: <http://www.apmnews.com/Documents/interieur032014.pdf>
5. Agence de biomédecine. rapport rein 2014.pdf [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 13] p. 369. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf>
6. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691–705.
7. Haynes RB, Sackett DL. *Compliance in Health Care*. Johns Hopkins University Press; 1979. 544 p.
8. Morris LS, Schulz RM. Patient compliance--an overview. *J Clin Pharm Ther*. 1992 Oct;17(5):283–95.
9. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. [Thinking differently the patient medication compliance: from an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: concepts and determinants]. *Ann Pharm Fr*. 2012 Jan;70(1):15–25.
10. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296–310.



11. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. [Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?]. *Rev Mal Respir.* 2005 Feb;22(1 Pt 1):31–4.
12. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009 Jan;9(1):35–41.
13. Horne R, Barber N, Elliott R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking [Internet]. National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D; 2005 [cited 2016 Jul 1] p. 311. Available from: [http://www.nets.nihr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/64494/FR-08-1412-076.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0009/64494/FR-08-1412-076.pdf)
14. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med.* 2012 Aug;44(1):85–93.
15. Chisholm-Burns M, Pinsky B, Parker G, Johnson P, Arcona S, Buzinec P, et al. Factors related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2012 Oct;26(5):706–13.
16. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med.* 2008 Jun;31(3):213–24.
17. George J, Phun Y-T, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother.* 2004 Sep;38(9):1369–76.
18. Miller T. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns.* 2016;99:1079–86.
19. Marvanova M, Roumie CL, Eden SK, Cawthon C, Schnipper JL, Kripalani S. Health literacy and medication understanding among hospitalized adults. *J Hosp Med.* 2011 Nov;6(9):488–93.
20. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999 Dec;47(6):555–67.
21. Ajzen I. The Theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Process.* 1991;50:179–211.
22. 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.* 2014 Jul 27;98(2):222–8.

23. Shikiar R, Rentz AM. Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2004 Apr;7(2):204–15.
24. Cobden DS, Niessen LW, Barr CE, Rutten FFH, Redekop WK. Relationships among self-management, patient perceptions of care, and health economic outcomes for decision-making and clinical practice in type 2 diabetes. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010 Feb;13(1):138–47.
25. 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 Jul 24;160(14):2101–7.
26. Bryson CL, Au DH, Sun H, Williams EC, Kivlahan DR, Bradley KA. Alcohol screening scores and medication nonadherence. *Ann Intern Med.* 2008 Dec 2;149(11):795–804.
27. Braithwaite RS, McGinnis KA, Conigliaro J, Maisto SA, Crystal S, Day N, et al. A temporal and dose-response association between alcohol consumption and medication adherence among veterans in care. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Jul;29(7):1190–7.
28. Moreno JL, Catley D, Lee HS, Goggin K. The relationship between ART adherence and smoking status among HIV+ individuals. *AIDS Behav.* 2015 Apr;19(4):619–25.
29. Stavropoulou C. Non-adherence to medication and doctor-patient relationship: Evidence from a European survey. *Patient Educ Couns.* 2011 Apr;83(1):7–13.
30. Lamba S, Nagurka R, Desai KK, Chun SJ, Holland B, Koneru B. Self-reported non-adherence to immune-suppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clin Transplant.* 2012 Apr;26(2):328–35.
31. Pascazio L, Nardone IB, Clarici A, Enzmann G, Grignetti M, Panzetta GO, et al. Anxiety, depression and emotional profile in renal transplant recipients and healthy subjects: a comparative study. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9):3586–90.
32. Russell CL, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, Thompson D, Hathaway D, et al. Medication adherence in older renal transplant recipients. *Clin Nurs Res.* 2010 May;19(2):95–112.
33. Tielen M, van Exel NJA, van Buren MC, Maasdam L, Weimar W. Attitudes towards medication non-adherence in elderly kidney transplant patients: a Q methodology study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2011 May;26(5):1723–8.

34. Carrasco FR, Moreno A, Ridaio N, Calvo N, Pérez-Flores I, Rodríguez A, et al. Kidney transplantation complications related to psychiatric or neurological disorders. *Transplant Proc.* 2009 Aug;41(6):2430–2.
35. Brahm MMT, Manfro RC, Mello D, Cioato S, Gonçalves LFS. Evaluation of Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplantation by Control of Medication Dispensing. *Transplant Proc.* 2012 Oct;44(8):2391–3.
36. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Wilks SE. Social support and immunosuppressant therapy adherence among adult renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2010 Jun;24(3):312–20.
37. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2005 Oct;18(10):1121–33.
38. Dharancy S, Giral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux G-P. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clin Transplant.* 2012 Jun;26(3):E293–9.
39. Gordon EJ, Gallant M, Sehgal AR, Conti D, Siminoff LA. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2009 May;22(5):534–45.
40. Hardinger KL, Hutcherson T, Preston D, Murillo D. Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation. *Pharmacotherapy.* 2012 May;32(5):427–32.
41. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009 Nov;9(11):2597–606.
42. 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.* 2013 Jan 27;95(2):326–32.
43. Russell C, Conn V, Ashbaugh C, Madsen R, Wakefield M, Webb A, et al. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2011 Dec;25(6):864–70.
44. Goldfarb-Rumyantzev AS, Wright S, Ragasa R, Ostler D, Van Orden J, Smith L, et al. Factors associated with nonadherence to medication in kidney transplant recipients. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(1):c33–9.

45. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Feb;43(1):318–23.
46. De Geest S, Dobbels F. Transplantation: Increasing adherence to immunosuppression: a clinical priority. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Mar;6(3):139–40.
47. Terebelo S, Markell M. Preferential adherence to immunosuppressive over nonimmunosuppressive medications in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9):3578–85.
48. Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, Shyu S, Shellmer DA, DiMartini AF, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation.* 2009 Sep 15;88(5):736–46.
49. 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.* 2010 Jul 27;90(2):205–19.
50. Kobus G, Małyszko J, Małyszko JS, Puza E, Bachórzewska-Gajewska H, Myśliwiec M. Compliance with lifestyle recommendations in kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2011 Oct;43(8):2930–4.
51. Burkhalter H, Wirz-Justice A, Cajochen C, Weaver TE, Steiger J, Fehr T, et al. Daytime sleepiness in renal transplant recipients is associated with immunosuppressive non-adherence: a cross-sectional, multi-center study. *Clin Transplant.* 2014 Jan;28(1):58–66.
52. The Consort Statement [Internet]. [cited 2016 Jan 28]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>
53. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [cited 2016 Jan 28]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
54. Blaxter M. Criteria for the evaluation of qualitative research papers [Internet]. *medsoonline*. [cited 2016 Jan 28]. Available from: [http://www.medicalsociologyonline.org/resources/Vol7Iss1/7.1-Criteria-for-evaluating\\_Blaxter.pdf](http://www.medicalsociologyonline.org/resources/Vol7Iss1/7.1-Criteria-for-evaluating_Blaxter.pdf)
55. Spivey CA, Chisholm-Burns MA, Damadzadeh B, Billheimer D. Determining the effect of immunosuppressant adherence on graft failure risk among renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2014 Jan;28(1):96–104.

56. Jindal RM, Neff RT, Abbott KC, Hurst FP, Elster EA, Falta EM, et al. Association between depression and nonadherence in recipients of kidney transplants: analysis of the United States renal data system. *Transplant Proc.* 2009 Nov;41(9):3662–6.
57. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2009 Apr;22(4):441–6.
58. Joost R, Dörje F, Schwitulla J, Eckardt K-U, Hugo C. Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014 Aug;29(8):1597–607.
59. Gelb SR, Shapiro RJ, Thornton WJL. Predicting medication adherence and employment status following kidney transplant: The relative utility of traditional and everyday cognitive approaches. *Neuropsychology.* 2010 Jul;24(4):514–26.
60. Ortega F, Otero A, Crespo JF, Delgado JF, Borro JM, Cuervo J, et al. Satisfaction and adherence with immunosuppressant treatment in renal transplant patients living with a working graft. *J Nephrol.* 2013 Apr;26(2):297–305.
61. Constantiner M, Cukor D. Barriers to immunosuppressive medication adherence in high-risk adult renal transplant recipients [Internet]. [cited 2015 Nov 20]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dat.20536/pdf>
62. Ruppap TM, Russell CL. Medication adherence in successful kidney transplant recipients. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif.* 2009 Jun;19(2):167–72.
63. Israni AK, Weng FL, Cen Y-Y, Joffe M, Kamoun M, Feldman HI. Electronically measured adherence to immunosuppressive medications and kidney function after deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2011 Apr;25(2):E124–31.
64. Eisenberger U, Wüthrich RP, Bock A, Ambühl P, Steiger J, Intondi A, et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new Ingestible Sensor System in kidney transplants. *Transplantation.* 2013 Aug 15;96(3):245–50.
65. Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Hanson L, Roth D, et al. Graft failure due to noncompliance among 628 kidney transplant recipients with long-term follow-up: a single-center observational study. *Transplantation.* 2014 May 15;97(9):925–33.

66. Obi Y, Ichimaru N, Kato T, Kaimori J-Y, Okumi M, Yazawa K, et al. A single daily dose enhances the adherence to immunosuppressive treatment in kidney transplant recipients: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Apr;17(2):310–5.
67. Shabany Hamedan M, Mohamad Aliha J. Relationship between immunosuppressive medications adherence and quality of life and some patient factors in renal transplant patients in Iran. *Glob J Health Sci*. 2014 Jul;6(4):205–12.
68. Van Boekel GAJ, Kerkhofs CHH, Hilbrands LB. Treatment satisfaction in renal transplant patients taking tacrolimus once daily. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1821–9.e1.
69. 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*. 2013 Sep;75(3):229–34.
70. Russell CL, Ashbaugh C, Peace L, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, 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*. 2013 Oct;27(5):E580–90.
71. Lin S-Y, Fetzter SJ, Lee P-C, Chen C-H. Predicting adherence to health care recommendations using health promotion behaviours in kidney transplant recipients within 1-5 years post-transplant. *J Clin Nurs*. 2011 Dec;20(23-24):3313–21.
72. Sabbatini M, Garofalo G, Borrelli S, Vitale S, Torino M, Capone D, et al. Efficacy of a reduced pill burden on therapeutic adherence to calcineurin inhibitors in renal transplant recipients: an observational study. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:73–81.
73. 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;14:261.
74. Nevins TE, Robiner WN, Thomas W. Predictive patterns of early medication adherence in renal transplantation. *Transplantation*. 2014 Oct 27;98(8):878–84.
75. Cheng C-Y, Lin BY-J, Chang K-H, Shu K-H, Wu M-J. Awareness of memory impairment increases the adherence to immunosuppressants in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2012 Apr;44(3):746–8.
76. Tsapepas D, Langone A, Chan L, Wiland A, McCague K, Chisholm-Burns M. A longitudinal assessment of adherence with immunosuppressive therapy following kidney transplantation from the

Mycophenolic Acid Observational REnal Transplant (MORE) study. *Ann Transplant Q Pol Transplant Soc.* 2014;19:174–81.

77. Lalić J, Veličković-Radovanović R, Mitić B, Paunović G, Cvetković T. Immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2014;23(4):351–6.

78. Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM, Brown CD, Kimmel PL. Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney Int.* 2009 Jun;75(11):1223–9.

79. Kuypers DRJ, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 2013 Jan 27;95(2):333–40.

80. Williams AF, Manias E, Gaskin CJ, Crawford K. Medicine non-adherence in kidney transplantation. *J Ren Care.* 2014 Jun;40(2):107–16.

81. Scholz U, Klaghofer R, Dux R, Roellin M, Boehler A, Muellhaupt B, et al. Predicting intentions and adherence behavior in the context of organ transplantation: gender differences of provided social support. *J Psychosom Res.* 2012 Mar;72(3):214–9.

82. Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Bégué D, et al. Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in adults: a systematic review. *Patient Educ Couns.* 2010 Nov;81(2):148–54.

83. Favaro A, Gerosa G, Caforio ALP, Volpe B, Rupolo G, Zarneri D, et al. Posttraumatic stress disorder and depression in heart transplantation recipients: the relationship with outcome and adherence to medical treatment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 Feb;33(1):1–7.

84. Denhaerynck K, Schmid-Mohler G, Kiss A, Steiger J, Wüthrich RP, Bock A, et al. Differences in Medication Adherence between Living and Deceased Donor Kidney Transplant Patients. *Int J Organ Transplant Med.* 2014;5(1):7–14.

85. Hatakeyama S, Fujita T, Yoneyama T, Yoneyama T, Koie T, Hashimoto Y, et al. A switch from conventional twice-daily tacrolimus to once-daily extended-release tacrolimus in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012 Jan;44(1):121–3.

86. Kolonko A, Chudek J, Wiecek A. Improved kidney graft function after conversion from twice daily tacrolimus to a once daily prolonged-release formulation. *Transplant Proc.* 2011 Oct;43(8):2950–3.

87. Wlodarczyk Z, Squifflet J-P, Ostrowski M, Rigotti P, Stefoni S, Citterio F, et al. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Nov;9(11):2505–13.
88. Shemesh E, Annunziato RA, Arnon R, Miloh T, Kerkar N. Adherence to medical recommendations and transition to adult services in pediatric transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Jun;15(3):288–92.
89. Kadioglu ZO, Kacar S, Eroglu A, Guven B, Tilif S. Dyadic adjustment and psychological concordance of kidney transplant recipients and donors after spousal transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Aug;44(6):1608–13.
90. Chisholm MA, Williamson GM, Lance CE, Mulloy LL. Predicting adherence to immunosuppressant therapy: a prospective analysis of the theory of planned behaviour. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2007 Aug;22(8):2339–48.
91. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2001 Jun 16;30(21):1044–8.
92. Ruiz MA, Pardo A, Rejas J, Soto J, Villasante F, Aranguren JL. Development and validation of the “Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire” (SATMED-Q). *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008 Oct;11(5):913–26.
93. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, 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.
94. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Jan;9(1):35–41.
95. Maclean JR, Pfister M, Zhou Z, Roy A, Tuomari VA, Heifets M. Quantifying the impact of nonadherence patterns on exposure to oral immunosuppressants. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:149–56.
96. Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, López-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation*. 2015 Dec 22;



97. Kahan BD, Welsh M, Urbauer DL, Mosheim MB, Beusterien KM, Wood MR, et al. Low intraindividual variability of cyclosporin A exposure reduces chronic rejection incidence and health care costs. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2000 Jun;11(6):1122–31.
98. Whalen HR, Glen JA, Harkins V, Stevens KK, Jardine AG, Geddes CC, et al. High Inpatient Tacrolimus Variability Is Associated With Worse Outcomes in Renal Transplantation Using a Low-Dose Tacrolimus Immunosuppressive Regime. *Transplantation*. 2016 Mar 4;
99. Shemesh E, Fine RN. Is calculating the standard deviation of tacrolimus blood levels the new gold standard for evaluating nonadherence to medications in transplant recipients? *Pediatr Transplant*. 2010 Dec;14(8):940–3.
100. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2008 May;10(5):348–54.
101. Delestras S, Roustit M, Bedouch P, Minoves M, Dobremez V, Mazet R, et al. Comparison between two generic questionnaires to assess satisfaction with medication in chronic diseases. *PloS One*. 2013;8(2):e56247.
102. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Graff Zivin J, Lee JK, Sredzinski E, Tolley EA. Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: a randomized controlled trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013 Sep;13(9):2364–73.
103. The Illness Perception Questionnaire Website [Internet]. [cited 2016 Feb 9]. Available from: <http://www.uib.no/ipq/>
104. French Health Care. Precarity and inequalities in Health [Internet]. 2005. Available from: <http://gemsto.free.fr/gemstoprecarite18dec07epicescalcul.pdf>
105. Hsiau M, Fernandez HE, Gjertson D, Ettenger RB, Tsai EW. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 2011 Oct 27;92(8):918–22.
106. Harrison JJ, Wang J, Cervenko J, Jackson L, Munyal D, Hamandi B, et al. Pilot study of a pharmaceutical care intervention in an outpatient lung transplant clinic. *Clin Transplant*. 2012 Apr;26(2):E149–57.
107. Maldonado AQ, Weeks DL, Bitterman AN, McCleary JA, Seiger TC, Carson RW, et al. Changing transplant recipient education and inpatient transplant pharmacy practices: a single-center perspective. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2013 May 15;70(10):900–4.

108. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:149.

## Adhésion thérapeutique et variation des taux sanguins d'anti-calcineurines chez le patient greffé rénal.

La non-adhésion (NA) est un enjeu majeur en transplantation rénale (TR). Nous avons réalisé une revue systématique dans laquelle les facteurs liés à la NA sont discutés. Et, sachant que la variabilité des taux sanguins d'anti-calcineurine (CNI) pose la question de NA, nous avons essayé d'identifier les facteurs qui lui sont associés.

37 articles sur l'adhésion ou NA en TR, publiés entre 2009 à 2014, ont été analysés. La NA fluctuait entre 2 et 96% et plusieurs facteurs lui étaient associés : **a.** jeune, homme, faible support social, sans emploi, faible éducation **b.**  $\geq 3$  mois post Tx, donneur vivant,  $\geq 6$  comorbidités **c.**  $\geq 5$  médicaments/j,  $\geq 2$  prises/j **d.** Croyances et/ou comportements négatifs **e.** Dépression et/ou anxiété.

Puis, nous avons réalisé une étude transversale sur une cohorte de patients à 1 an post greffe de rein. Les données cliniques, de l'entretien du pharmacien clinicien (PC) et de 6 questionnaires ont été collectées. 408 patients ont été inclus (61.2% d'hommes, âge médian 54 ans). Nous avons comparé 2 groupes selon le coefficient de variation (CV) des CNI :  $CV < 30\%$  (n=302) et  $\geq 30\%$  (n=106). En analyse univariée la distance hôpital-domicile, la cyclosporine, le délai post greffe et la présence de divergences à la conciliation médicamenteuse, étaient associés à un risque élevé de  $CV \geq 30\%$ . A l'inverse, le tacrolimus LP conférait un risque plus faible. En analyse multivariée, la présence de divergences était significative (OR=3.2 IC95% [1.21-9.01], p=0.02).

Un  $CV \geq 30\%$  des CNI après 1 an de greffe semble refléter un phénomène de NA pouvant être confirmé par l'entretien avec le PC et constituer un outil simple pour la pratique clinique.

**Mots clefs :** Adhésion thérapeutique, Anti-calcineurines, Transplantation rénale, Pharmacien clinicien

---

## Medication adherence and CNI blood level variability in kidney recipients

Non-adherence (NA) is a major issue after kidney transplantation (Tx). We realized a systematic review, in which criteria related to NA were discussed. And, considering that calcineurin inhibitors (CNI) blood levels variability raises the question of NA, we tried to identify factors associated to it.

37 studies on adherence and NA in TX, published between 2009 and 2014 were reviewed. NA fluctuated from 2 to 96% and several factors were related to NA: **a.** Young age, male, low social support, unemployed, low education **b.**  $\geq 3$  months after Tx, living donor,  $\geq 6$  comorbidities **c.**  $\geq 5$  drugs/d,  $\geq 2$  intakes/d **d.** Negative beliefs and/or behaviors **e.** Depression and anxiety.

Then, we realised a cross sectional study on a cohort of kidney recipients grafted for more than 1 year. We recorded: clinical data, data from a clinical pharmacist (CP) interview and from 6 self-reports. 408 recipients were enrolled (61.2% male, median age 54 years old). We compared 2 groups according to a coefficient of variation (CV) for CNI blood levels:  $CV < 30\%$  (n=302) and  $\geq 30\%$  (n=106). In univariate analysis, the distance hospital-home, cyclosporine, time since Tx, discrepancies in the reconciliation process were associated with a greater risk of  $CV \geq 30\%$ . By contrast, tacrolimus once daily conferred a lower risk of  $CV \geq 30\%$ . In multivariate analysis discrepancies remained significant (OR=3.2 CI 95% [1.21-9.01], p=0.02). A  $CV \geq 30\%$  for CNI blood levels after 1 year post Tx seems to reflect NA, and could easily be confirmed by the CP interview. This could be a simple method to detect NA in clinical routine.

**Keywords :** Medication adherence, Calcineurin inhibitors, Kidney transplantation, Clinical pharmacist

Unité de recherche/Research unit : GRITA-Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées- EA 7365

Ecole doctorale/Doctoral school : Ecole Doctorale Biologie Santé, n°446. Faculté de Médecine Pôle Recherche, 1 place de Verdun, 59045 Lille cedex – France - [ecodoc@univ-lille2.fr](mailto:ecodoc@univ-lille2.fr).