

**Étude multicentrique, française comparant les résultats
à long terme de la transplantation rénale selon
l'adhérence des patients aux immunosuppresseurs
mesurée de façon prospective et répétée**

Mathilde Prezelin Reydit

► **To cite this version:**

Mathilde Prezelin Reydit. Étude multicentrique, française comparant les résultats à long terme de la transplantation rénale selon l'adhérence des patients aux immunosuppresseurs mesurée de façon prospective et répétée. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01390148

HAL Id: dumas-01390148

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01390148>

Submitted on 31 Oct 2016

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 de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N°3093

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité NEPHROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Mathilde PREZELIN, REYDIT

Née le 29 janvier 1987 à ANGERS

Le 11 octobre 2016

ETUDE MULTICENTRIQUE, FRANCAISE COMPARANT LES
RESULTATS A LONG TERME DE LA TRANSPLANTATION RENALE
SELON L'ADHERENCE DES PATIENTS
AUX IMMUNOSUPPRESSEURS
MESUREE DE FACON PROSPECTIVE ET REPETEE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Lionel COUZI

Rapporteur : Monsieur le Docteur Philippe CHAUVEAU

Jury

Monsieur le Professeur Pierre-Gilles MERVILLE	Président
Monsieur le Professeur Christian COMBE	Membre
Monsieur le Professeur Jérôme HARAMBAT	Membre
Madame le Docteur Gwendaline GUIDICELLI	Membre
Monsieur le Professeur Lionel COUZI	Membre

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N°3093

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité NEPHROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Mathilde PREZELIN, REYDIT

Née le 29 janvier 1987 à ANGERS

Le 11 octobre 2016

ETUDE MULTICENTRIQUE, FRANCAISE COMPARANT LES
RESULTATS A LONG TERME DE LA TRANSPLANTATION RENALE
SELON L'ADHERENCE DES PATIENTS
AUX IMMUNOSUPPRESSEURS
MESUREE DE FACON PROSPECTIVE ET REPETEE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Lionel COUZI

Rapporteur : Monsieur le Docteur Philippe CHAUVEAU

Jury

Monsieur le Professeur Pierre-Gilles MERVILLE	Président
Monsieur le Professeur Christian COMBE	Membre
Monsieur le Professeur Jérôme HARAMBAT	Membre
Madame le Docteur Gwendaline GUIDICELLI	Membre
Monsieur le Professeur Lionel COUZI	Membre

Avant-propos / remerciements

A Monsieur le Professeur Lionel Couzi, mon directeur de thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Pour m'avoir proposé ce sujet, m'avoir soutenue tout au long de l'avancée de ce travail et n'avoir jamais rien lâché. Il y a encore beaucoup du travail et c'est avec un grand enthousiasme que je le poursuivrais jusqu'à son terme. Je suis fière d'avoir déjà fait tout ce parcours et je te remercie pour ta patience et tes encouragements.

Au-delà de ton réel enthousiasme et ton engagement dans la recherche médicale, je te remercie pour nous transmettre tous les jours ta passion pour la médecine et pour la transplantation rénale. Merci pour tes encouragements tout au long de mon stage en transplantation rénale et durant mon internat.

Je te remercie et t'exprime mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Pierre Merville,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre investissement dans notre formation et votre rigueur, tant sur le plan clinique que sur le plan de la recherche. Merci pour votre aide dans l'élaboration de ce travail, vos conseils avisés lors de mon travail de master 2 et votre soutien durant mon internat.

Je vous remercie et vous exprime mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Christian Combe,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre investissement dans notre formation, pour votre écoute et votre soutien dans les choix que j'ai souhaités faire. Je vous remercie pour votre aide précieuse pour l'élaboration et la production de mon travail de master 2, de mémoire de DES et de l'article qui s'y rapporte. Enfin, je vous remercie de m'accueillir dans votre service prochainement et j'espère que je serai à la hauteur de vos attentes.

Je vous remercie et vous exprime mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Jérôme Harambat,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je te remercie pour ton investissement dans mon année recherche, pour ta rigueur médicale et scientifique, ton enthousiasme et ta grande disponibilité. J'espère que nous pourrons travailler à nouveau ensemble sur d'autres sujets.

Je te remercie et t'exprime mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Gwendaline Guidicelli,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je te remercie pour ta rigueur et tes connaissances en immunologie, que tu nous transmets lors de notre stage en transplantation rénale. Je te remercie pour le recueil des sérums des patients bordelais dans le cadre de notre étude et j'espère que nous pourrons discuter des résultats prochainement.

Je te remercie et t'exprime mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Philippe Chauveau,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de ma thèse.

Je te remercie pour tes connaissances et pour les enseignements que tu m'as transmis durant mon internat ainsi que pour ton contact singulier avec les patients et tellement efficace. Je te remercie de m'accueillir à l'AURAD prochainement et j'espère que je serai à la hauteur de tes attentes.

Je te remercie et t'exprime mon profond respect et ma sincère gratitude.

A l'ensemble des personnes ayant contribué à ce travail,

Aux médecins, aux soignants et aux secrétaires qui m'ont accueillie et aidée dans les services où je me suis rendue,

Monsieur le Professeur Olivier Thaunat, Madame Fatiha Mraiagh, pour le CHU de Lyon, Madame le Docteur Elisabeth Cassuto, Madame Marion Causeret, pour le CHU de Nice, Monsieur le Professeur Benoît Barrou, Madame Noëlle Denizan, pour le Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Madame le Professeur Cécile Vigneau, Madame le Docteur Marie-Pascale Morin, Madame Sylvie Le Stum pour le CHU de Rennes, Monsieur le Professeur Michel Godin, Madame le Docteur Isabelle Etienne, Madame Marie-France Joint pour le CHU de Rouen, Monsieur le Professeur Eric Alamartine, Madame Marie-Claire Copin, pour le CHU de Saint-Etienne, Monsieur le Professeur Bruno Moulin, Mme Dominique Schmitt, Mme Carine Romary pour le CHU de Strasbourg et Madame Catherine Rio, pour le CHU de Bordeaux,

A Madame le Docteur Valérie Dubois, pour son aide et sa disponibilité dans le recueil des sérums des différents centres, pour son analyse en cours des DSA pour la seconde partie de notre travail,

Aux biologistes, Madame le Docteur Lena Absi, Madame le Docteur Gwendaline Guidicelli, Madame le Docteur Françoise Hau, Madame le Professeur Anne Parissiadis, Madame le Docteur Monique Pourtein, Madame le Docteur Virginie Renac, Monsieur le Professeur Jean-Luc Taupin, et aux techniciens des laboratoires qui ont effectué le recueil des sérums,

A Madame le Docteur Karen Leffondré, pour ton aide et ta disponibilité pour les analyses statistiques de ce travail, pour tes enseignements en général en statistiques et en épidémiologie et pour les échanges que nous avons pu avoir en dehors de la recherche clinique,

A la Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux pour son soutien financier,

A tous les patients qui ont accepté de participer à l'étude.

A l'ensemble des médecins qui m'ont enseigné la médecine durant tout mon cursus, et notamment,

Monsieur le Docteur Jean-François Augusto et Monsieur le Professeur Jean-François Subra pour leur aide dans mon orientation en néphrologie,

Monsieur le Professeur Gosse pour ses enseignements en cardiologie, à Antoine Cremer et Sunthareth Yeim pour leurs enseignements en cardiologie et leur amitié,

L'équipe de réanimation médicale de l'hôpital Saint-André pour leurs enseignements de réanimation, et notamment à Nahema Issa pour son amitié,

L'équipe du service de Néphrologie-Transplantation-Dialyse du CHU de Bordeaux, Christian Combe, Lionel Couzi, Yahsou Delmas, Renaud De-La-Faille, Valérie De-Precigout, Pierre Merville, Karine Moreau, Delphine Morel et Claire Rigother, pour leurs enseignements en néphrologie, chacun à leur manière et dans leurs sous-spécialités, ainsi que pour leur sympathie,

L'équipe de l'AURAD Aquitaine, Philippe Chauveau, Claude Desvergnès, Catherine Lasseur et Céline Nodimar pour leurs enseignements en dialyse et leur sympathie,

L'équipe de néphrologie du CH de Libourne, Caroline Delclaux, Gabrielle Duneau, Adrien Keller et Séverine Martin, pour leurs enseignements et leur sympathie.

A l'ensemble des soignants et des secrétaires que j'ai rencontrés au cours de mon internat.

Je dédie ce travail,

A mes parents, pour votre amour, votre soutien, vos enseignements sur le partage, l'honnêteté et l'humilité. Depuis la naissance de Gaspard, je mesure l'importance de votre amour et de vos sacrifices, pour que je me retrouve ici aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez. Je vous aime.

A Grégoire, pour ton amour, ton soutien, ton aide, ta patience et ta confiance. Merci d'avoir contribué par ton aide quotidienne à ce travail, merci de me soutenir dans mes décisions et merci de m'ouvrir d'autres horizons. Je t'aime.

A Gaspard, notre rayon de soleil depuis plus d'un an. Merci de me montrer chaque jour que l'amour est infini. Merci pour ta gaieté et tes sourires. Je t'aime pour toujours. J'espère que nous saurons conserver cette lumière qui t'anime et que nous saurons t'accompagner dans la vie, pour que tu t'épanouisses pleinement dans ce que tu souhaiteras.

A Juliette et Victor, pour votre amour, votre énergie et votre humour. Je suis fière de notre fratrie et de notre solidarité et j'espère que les années continueront de les renforcer. Restez tels que vous êtes, soyez heureux. Je vous aime fort.

A ma grand-mère, Mamie Renée, pour tous les bons moments que nous partageons ensemble. Merci pour ce que tu as fait pour Juliette, Victor et moi. Je suis fière de te présenter ce travail.

A mes grands-parents partis trop tôt, Jean, Raymonde et Roger, je sais que de tout là-haut vous êtes fiers de nous tous. Merci à Mamie Raymonde et Papy Roger, pour vos enseignements sur le combat contre la maladie, pour votre courage et pour les décisions bien personnelles que vous avez prises. J'essaye de m'en inspirer pour aider au mieux les patients et j'espère être à la hauteur de votre courage pour, au moins, soulager les souffrances.

A Annie, Camille, Christelle et Julie, pour votre amitié si précieuse, pour vos conseils et votre honnêteté, pour vos boulettes légendaires et pour les belles années d'externat passées en votre compagnie, à Antoine, Charlotte, Julien, Jean-François

et Christophe, pour les bons moments passés ensemble, à Isabelle, pour ton amitié et tous les bons moments passés ensemble à danser ou discuter, à Agathe, ma chère zizine, pour tous nos souvenirs d'enfance et notre amitié qui continue,

Aux belles rencontres bordelaises, notamment, Mathilde, pour ta fraîcheur, ta bonne humeur et notre amitié (et que vivent les bretons !), Annamaud et Géraldine, Antoine et Lise-Marie et Charlotte, pour votre amitié et les bons moments passés ensemble (le cardio-power ne passera jamais !), Charlotte pour ton amitié et notre soutien commun durant notre internat, Fanny, Nahema et Pierre pour les bons moments passés ensemble (vive Tante Charlotte !!), Emilie pour ton amitié et ton aide précieuse durant mon année recherche,

A l'ensemble de ma famille Prezelin et Collin, merci pour votre gaieté et pour votre sens particulier de la famille. J'espère que nous aurons encore beaucoup de moment de partage à vivre ensemble,

A ma belle-famille, Marie-Christine, Yves, Astrid et Ludovic, merci pour les bons moments que nous passons ensemble, pour votre aide au quotidien et pour les moments que vous partagez avec Gaspard,

A mes co-internes, et notamment à Magalie, merci pour tes conseils et tes enseignements en tant que chef, à Nicolas, Simon, Benjamin, Aurore, Emma, Sébastien et Olivier pour les bons moments passés ensemble au travail et en dehors.

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	9
1.1. L'adhérence.....	10
1.1.1. Généralités.....	10
1.1.2. Particularités à la transplantation rénale	13
1.2. L'étude française, multicentrique sur la non-adhérence aux immunosuppresseurs	19
1.2.1. Objectifs et justification	19
1.2.2. Méthodes	19
1.2.3. Résultats	20
2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	22
3. OBJECTIFS DE L'ETUDE	24
4. ARTICLE	25
4.1. INTRODUCTION.....	25
4.2. PATIENTS AND METHODS	27
4.3. RESULTS.....	31
4.4. DISCUSSION	35
4.5. PERSPECTIVES.....	38
5. BIBLIOGRAPHIE	40
6. ANNEXES.....	46
7. TABLEAUX	47
8. FIGURES.....	60
9. SERMENT D'HIPPOCRATE	61
10. TITRE ET RESUME EN ANGLAIS	62

1. INTRODUCTION

La transplantation rénale est considérée comme le meilleur traitement du stade 5 de la maladie rénale chronique, en termes de survie, de qualité de vie et de coût (1–4). En ce qui concerne la survie des patients, on estime qu'un homme greffé âgé de 30 à 34 ans qui resterait avec un greffon fonctionnel toute sa vie a une espérance de vie de 30 ans contre 17 ans pour un patient dialysé du même âge qui resterait en dialyse toute sa vie (5). Malgré cela, les échecs de greffe sont encore nombreux. En 2014, le rapport médical et scientifique de l'agence de biomédecine estimait que 37,5% des patients greffés avaient perdu leur greffon à 10 ans de la greffe, avec une médiane de survie des greffons rénaux d'environ 14 ans (6).

Ces échecs peuvent être liés à diverses complications. Une des principales causes d'échec de la transplantation est le décès du patient avec greffon fonctionnel. Au cours de l'année 2014, on dénombrait en France 1799 échecs de greffe dont 1058 par arrêt fonctionnel du greffon (retour en dialyse ou nouvelle transplantation) et 741 par décès du patient (5). Aux USA, une étude retrouvait que la moitié des pertes de greffon était liée au décès du patient (7).

Les causes d'arrêt fonctionnel du greffon peuvent être liées à des mécanismes immunologiques ou non et être éventuellement intriquées. Dans les premiers mois suivant la transplantation rénale, les causes les plus fréquentes sont : la non-fonction primaire lié à des mécanismes d'ischémie reperfusion, le rejet cellulaire et la néphropathie à BK virus (8). Par la suite, les causes de perte de greffon sont différentes et on retrouve le plus fréquemment dans l'histoire du patient : un rejet médié par les anticorps ou rejet humoral, une fibrose interstitielle/atrophie tubulaire (FIAT) ou une récurrence de la néphropathie initiale. Dans 30 à 40% des pertes de greffons, la cause est le rejet humoral (8) qui est aujourd'hui le fléau de la transplantation rénale, puisque les anticorps dirigés contre le donneur (DSA) responsables de ce type de rejet peuvent agir à bas bruit, sans manifestation clinique. Plusieurs facteurs de risque de développement de DSA de novo ont été identifiés dont la non-adhérence aux traitements immunosuppresseurs (9–11) et la variabilité intra-patient des taux résiduels d'anticalcineurines et notamment de tacrolimus (12). Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas de données

prospectives concernant une éventuelle association entre développement de DSA de novo et la non-adhérence aux traitements immunosuppresseurs. De même, l'association entre la non-adhérence et une diminution de la survie de la greffe n'est pas toujours retrouvée.

Notre travail porte donc sur une étude multicentrique, française avec mesures prospectives et répétées de la non-adhérence au cours du temps évaluant l'impact de la non-adhérence sur les résultats à long terme de la transplantation rénale. Le lien entre non-adhérence et développement des DSA de novo sera étudié dans une seconde partie de travail, actuellement en cours.

Dans une première partie, nous aborderons l'adhérence en détaillant sa prévalence en général, ses conséquences et les méthodes de mesures disponibles puis, nous développerons les particularités de l'adhérence liées à la transplantation rénale et, enfin, nous introduirons l'étude française, multicentrique sur la non-adhérence aux immunosuppresseurs qui a servi de point de départ à ce travail. Dans une deuxième partie, nous présenterons notre étude sous forme d'article scientifique en vue d'une publication dans un journal de transplantation.

1.1. L'adhérence

1.1.1. Généralités

1.1.1.1. Définitions

L'adhérence thérapeutique dans le monde médical est un problème majeur. Elle est définie comme « une appropriation réfléchie de la part du patient de la prise en charge de sa maladie et de ses traitements, associée à la volonté de persister dans la mise en pratique d'un comportement prescrit » (13). Les différents acteurs médicaux stipulent bien que la prise en charge de la maladie et de ses traitements comprend « la prescription médicale mais aussi le respect des rendez-vous et l'hygiène de vie au sens large » (14,15). Le terme « adhérence » est préféré au terme compliance défini comme « le degré de concordance entre le comportement du patient et les prescriptions médicales » ou encore au terme concordance défini

comme « un accord obtenu après négociation entre le patient et le professionnel qui respecte les croyances et les souhaits du patient, en déterminant quand et comment les médicaments doivent être pris » (15). A partir de ces trois définitions, la conférence de consensus sur la non adhérence aux immunosuppresseurs a dégagé une définition de la non-adhérence : la non-adhérence est alors définie comme « toute déviation au programme thérapeutique suffisante pour influencer négativement l'effet voulu de ce traitement » (15). La non-adhérence peut être intentionnelle ou non, comme l'a développé Horne. En effet, un patient peut vouloir être adhérent mais ne pas en être capable du fait d'une incapacité ou d'un manque de ressources (difficultés de compréhension des instructions, problèmes financiers, ...) mais il peut aussi décider de lui-même de ne pas suivre les recommandations médicales du fait de croyances ou de préférences individuelles (16).

1.1.1.2. **Prévalence**

Dans la population générale, une méta-analyse de 2004 ayant examiné 569 études retrouvait un taux moyen de non adhérence de 24.8% (17). Cependant, une revue récente de la littérature énonçait un taux de non-adhérence de plus de 50% (18). Ce taux est effectivement difficile à estimer car le fait d'être classé parmi les patients adhérents ou les patients non adhérents dans une étude dépend souvent d'un taux d'adhérence défini comme « le pourcentage de doses de médicaments prescrites, prises par le patient sur une période donnée » (19). Or l'adhérence est un processus continu, qui peut aller d'un taux de 0 à 100% d'adhérence, en fonction de la période et du patient. Il faut donc fixer un seuil au-delà duquel le patient est considéré comme adhérent ou non. De plus, on sait que, dans les essais cliniques, le taux d'adhérence est plus important du fait de la sélection des patients à l'inclusion et d'une plus grande attention donnée aux patients pendant l'étude. Enfin, les taux d'adhérence sont plus élevés chez les patients en situation pathologique aiguë par rapport aux patients présentant une maladie chronique.

1.1.1.3. **Conséquences**

Les conséquences de la non-adhérence sont importantes tant sur le plan clinique pour le patient, que sur le plan économique pour la société. Aux Etats-Unis, des études, s'intéressant notamment à l'insuffisance cardiaque, ont montré qu'une mauvaise adhérence aux traitements prescrits entraînait une aggravation des

pathologies, une augmentation du risque de décès et une augmentation des dépenses de santé (19,20).

1.1.1.4. **Mesure de la non-adhérence**

Les méthodes de mesure de la non adhérence sont directes ou indirectes (19).

Parmi les méthodes directes, on retrouve :

- La vérification directe de la prise médicamenteuse par un soignant qui a pour avantage d'être précise. Son inconvénient majeur est qu'elle est impossible à réaliser en pratique courante.
- La mesure du taux résiduel sanguin du traitement à l'étude qui est une méthode objective. Cependant, cette méthode est relativement onéreuse, les taux résiduels peuvent varier en fonction du métabolisme de chaque patient et elle peut être à l'origine d'une « adhérence blouse blanche » qui consiste à ne prendre les traitements que pendant les jours qui précèdent le dosage. Enfin, des taux résiduels bas peuvent également être liés à une décision médicale du fait de la situation du patient à un moment donné.

Parmi les méthodes indirectes, on retrouve :

- Des questionnaires remplis par le patient, qui sont la méthode la plus utilisée en pratique courante, du fait de sa simplicité et de son faible coût (21). Le principal inconvénient est le risque de biais d'information du fait d'un oubli volontaire ou non du patient.
- Le comptage des comprimés dans le pilulier à la visite suivante. Cette méthode est objective et quantifiable mais le patient peut très bien fausser le résultat en enlevant certains comprimés du pilulier même s'il ne les a pas pris. On peut également imaginer que la réalisation du pilulier soit impossible pour le patient en raison de problèmes cognitifs par exemple.
- Le nombre de renouvellement à la pharmacie. Cette méthode est également objective et quantifiable, mais on ne peut pas être sûr que les traitements sont bien pris par la suite.
- Le pilulier électronique, qui est une méthode précise, quantifiable mais chère.

- Un agenda de recueil du patient. Comme pour les autres méthodes, cette méthode peut être facilement faussée par le patient ou être compliquée à réaliser car cela nécessite un certain niveau d'éducation.
- Une réponse clinique au traitement. Cette méthode est facile à mettre en œuvre et s'intègre au suivi du patient. Cependant, d'autres facteurs peuvent jouer sur la réponse thérapeutique ou non au traitement.

Parmi toutes ces méthodes, la méthode de référence retenue est le pilulier électronique, car il permet d'évaluer la prise médicamenteuse jour après jour et donc de rendre compte du processus dynamique de l'adhérence (15). Actuellement le pilulier électronique est impossible à mettre en œuvre en routine pour tous les patients et son utilisation est restreinte à la recherche clinique. Afin de minimiser les marges d'erreur notables dues aux autres méthodes de mesure, il est conseillé de répéter ces mesures au cours du temps.

En pratique courante, la méthode la plus utilisée est l'auto-évaluation du patient malgré ses biais (21). En 2013, Nguyen et al avait identifié 43 auto-questionnaires différents ayant été validés dans la littérature (18). Ces questionnaires comprennent 4 à 25 items. Les items portent sur le comportement des patients vis-à-vis des traitements (nombre de comprimés pris, nombre de fois où des médicaments n'ont pas été pris alors qu'ils étaient prescrits, nombre d'oubli, la fréquence d'erreur concernant l'heure du traitement) et pour certains, sur les raisons de la non-adhérence : liées au traitement (coût, galénique, difficultés d'utilisation du dispositif, effets secondaires), liées aux antécédents médicaux du patient (troubles de la vision, dysphagie), liées aux croyances du patient (produit non naturel, toxicité) liées à l'environnement (travail, voyages).

1.1.2. Particularités à la transplantation rénale

1.1.2.1. **Prévalence**

L'adhérence en transplantation d'organes solides chez les adultes est un problème également fréquent. On retrouve des taux moyens d'adhérence aux immunosuppresseurs de l'ordre de 23% (22). Les taux de non adhérence les plus élevés en transplantation d'organes solides se retrouvent dans la prise des immunosuppresseurs, dans le suivi d'un régime diététique ou d'une activité physique

et dans la surveillance des signes fonctionnels vitaux par le patient. Il faut cependant noter que la méta-analyse de Dew et al retrouvait une variabilité significative sur les taux d'adhérence entre les différentes études, en partie due aux différents seuils d'adhérence considérés (22). A ce jour, le seuil de non adhérence est inconnu, ainsi que le « niveau de déviation au traitement capable d'influencer négativement l'effet voulu du traitement immunosuppresseur ». La variabilité sur les taux d'adhérence peut également s'expliquer par la disparité entre les différents types de transplantation et les différents outils de mesure. En effet, le problème de non-adhérence est plus important en transplantation rénale qu'en transplantation hépatique ou cardiaque : le taux de non adhérence en transplantation rénale était de 35,6% alors que les taux étaient moins élevés en transplantation cardiaque (14.5%) ou hépatique (6.7%) (22). D'autres études ayant analysé plus de 300 abstracts chacune et une trentaine d'articles en détail ont retrouvé des taux de non-adhérence en transplantation rénale de l'ordre de 22 à 28% (23,24).

D'autre part, il faut noter des différences entre les taux de non-adhérence en fonction de l'âge des patients. En effet, les taux de non adhérence sont plus élevés chez les adolescents (entre 30 et 53%) et plus faibles chez les enfants (entre 3 et 19%) (15).

Les taux précédents sont issus d'études transversales, sans mesures répétées de la non-adhérence, et sont donc à prendre avec précaution. Nous citerons deux études, qui ont mesuré la non-adhérence à différents temps en transplantation d'organes : De Geest et al (25) a retrouvé une augmentation des taux de non-adhérence au cours de la transplantation (de 7,6% à 6 mois post greffe à 17,4% à 3 ans post greffe, toutes transplantation d'organes confondues). Ils retrouvaient également des taux de non-adhérence variables entre les organes greffés, avec des taux de non-adhérence plus élevés chez les receveurs de rein et de foie. Couzi et al (26) a également retrouvé une augmentation de la non-adhérence chez les sujets ayant reçu une transplantation rénale (de 17,3% à 3 mois post greffe, à 34,8% à 2 ans post-greffe). Ces deux études ont mesuré l'adhérence grâce à des questionnaires standardisés.

1.1.2.2. **Facteurs de risque**

Les facteurs de risque retrouvés de non-adhérence dans la population générale sont : la présence de troubles psychologiques notamment un épisode dépressif, la présence de troubles cognitifs, le fait de traiter une maladie asymptomatique, la

survenue d'effets indésirables au traitement, un suivi inadéquat, un manque de confiance dans les bénéfices du traitement, une relation patient-médecin de mauvaise qualité, la complexité du traitement, des difficultés d'accès aux soins ou aux médicaments, le coût des traitements (19). En transplantation rénale, la présence de troubles psychologiques ou la mauvaise qualité de la relation patient-médecin n'étaient pas associées à une non-adhérence (26). En revanche, les effets indésirables liés au traitement et le statut socio-économique étaient retrouvés comme facteurs de risque de non-adhérence (26,27). A noter que le jeune âge et les limitations physiques des patients étaient également retrouvés comme facteurs de risque de non-adhérence (26,27) et que, de façon plus étonnante, un nombre faible de traitements prescrits était aussi un facteur de risque de non-adhérence en transplantation rénale alors qu'on retrouve l'association inverse dans la population générale (19,26).

1.1.2.3. Méthodes de mesure

En transplantation rénale, de nombreuses études se sont intéressées à la question de la mesure de la non-adhérence. La plupart ont utilisé les auto-questionnaires ou le pilulier électronique (28) et on retrouve les mêmes biais de mesure que dans la population générale. La méthode de référence reste le pilulier électronique mais cette mesure est difficile à appliquer en pratique, du fait de sa lourdeur logistique et de son coût. Schäfer-Keller et al ont montré que l'utilisation de méthodes combinées avec auto-questionnaire, résiduelles d'immunosuppresseurs et jugement médical permettaient de détecter un peu plus de 70% des patients non-adhérents par rapport à l'utilisation du pilulier électronique seul (28). Butler et al avait également montré que les auto-questionnaires permettaient de classer correctement environ 70% des patients avec des auto-questionnaires (questionnaire de Morisky et questionnaire intitulé « Medication Adherence Rating Scale ») (23). Les performances diagnostiques de ces questionnaires étaient augmentées si les questions étaient posées par une personne formée (23). Enfin, une revue de la littérature (29) recommandait l'utilisation de deux auto-questionnaires pour les patients transplantés: le Brief Antiretroviral Adherence Index (AACTG) développé par Chesney et al (30) et le Medication Adherence Self-Report Inventory (MASRI) développé par Walsh et al (31). Cependant, ces questionnaires n'ont pas été validés dans une population de transplantés mais chez des patients porteurs du VIH.

1.1.2.4. Complications de la non-adhérence

✓ Le développement d'anticorps dirigés contre le donneur (DSA)

Il apparaît, dans plusieurs études (9–11) que le développement de DSA de novo serait associé à la non-adhérence des patients. En effet, Wiebe et al retrouvait un taux de non adhérence à 49% chez les patients développant des DSA de novo contre 8% chez les patients ne développant pas de DSA de novo (11) et Sellarés retrouvait que 77% des patients non-adhérents présentaient des DSA au moment de la biopsie contre 29% des patients adhérents (8). Les autres facteurs associés au développement de DSA de novo seraient l'âge jeune, le sexe masculin, les sujets afro-américains, le nombre d'incompatibilités HLA entre le donneur et le receveur et notamment le nombre de mismatch en DR et en DQ, l'immunisation anti-HLA avant

la greffe, les évènements immunisants (grossesse, antécédent de transplantation d'organes, transfusion sanguine), la persistance d'une infection à BK virus, les combinaisons de traitements immunosuppresseurs sans anti-calcineurine et la variabilité intra-patient des taux de tacrolimus (9–12,32).

Concernant les DSA de novo, on sait que 15 à 30% des patients en développent parmi les patients non immunisés bénéficiant d'une première greffe rénale. Les études rétrospectives (11,33,34) retrouvent des taux de DSA de novo aux alentours de 15% alors que les études prospectives retrouvent des taux entre 25 et 27% (35,36). Ces dernières études montrent que la majorité des DSA se développent dans la première année de la greffe. Parmi l'ensemble des DSA développés, la plupart sont des DSA dirigés contre des antigènes HLA de classe II (entre 45 et 68%) et on retrouve un pronostic plus défavorable chez ces patients développant ces DSA dirigés contre les antigènes de classe II (37).

L'occurrence des DSA de novo après la transplantation rénale a un impact sur les résultats de la greffe. En effet, des rejets aigus surviennent plus fréquemment chez les sujets développant des DSA de novo (11,34,36). Wiebe et al retrouvait des scores de capillarite péri-tubulaire plus élevés chez les patients ayant développé des DSA de novo ($p=0.049$). Willicombe et al a retrouvé que les sujets présentant des DSA de novo développaient plus fréquemment des rejets aigus et chroniques humoraux. Enfin, Cooper et al retrouvait un taux de rejet aigu de 29% chez les sujets développant des DSA de novo contre 9.5% chez les sujets ne développant pas de DSA de novo ($p < 0.001$). De même, la survie du greffon est impactée par le développement de DSA de novo (11,33–36,38). La plupart de ces analyses sont des analyses univariées. Ntokou et al ont cependant montré dans une analyse multivariée, une diminution significative de survie du greffon à 10 ans chez les patients développant des DSA de novo (Risque Relatif (RR) = 22.54, Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%) 6.69-75.89, $p < 0.001$) (33).

Concernant l'association éventuelle entre la non-adhérence et le développement de ces DSA, les études réalisées à ce sujet étaient toutes des études rétrospectives, avec des mesures de la non-adhérence non quantifiable ou subjective (dossier médical, avis médical ou paramédical). Aucune étude avec recueil prospectif de la non-adhérence n'a été réalisée afin de savoir si le lien entre non-adhérence et développement de DSA était vérifié. En corolaire, aucun outil de mesure de la non

adhérence n'a fait la preuve de sa capacité à prédire la survenue ultérieure de DSA de novo.

✓ Survenue de rejet aigu et survie de la greffe

L'impact de la non-adhérence sur la survie du greffon apparaît non négligeable au travers de plusieurs études. Les méta-analyses de Butler et Denhaerynck (23,24) estimaient qu'environ 20% des rejets aigus tardifs étaient dues à la non-adhérence et celle-ci pouvait expliquer 16 à 36% des pertes de greffons. Des déviations même mineures au protocole thérapeutique (prise du traitement décalée de plus de 2 heures par rapport à l'heure habituelle) pouvaient entraîner plus de rejets aigus tardifs en transplantation cardiaque (39). Concernant la transplantation rénale, de nombreuses études prospectives ont en effet retrouvé une association entre la non-adhérence et de moins bons résultats de la greffe (échec de greffe, survenue d'un rejet aigu ou déclin plus important de la fonction rénale) (27,40–43). L'étude belge de Vlaminck et al avait suivi 146 patients sur 5 ans, à partir de leur première année de greffe révolue au minimum. Le taux de non-adhérence mesurée par questionnaire était estimé à 22,6% des patients et ils avaient retrouvé une association entre la non-adhérence et la survenue d'une rejet aigu tardif ainsi qu'à un déclin plus important du débit de filtration glomérulaire (40). Les deux autres études, américaines, multicentriques, de Takemoto et al, et de Pinsky et al, publiées respectivement en 2007 et 2009, avaient suivi sur 3 ans, à partir de leur première année de greffe révolue, 7062 patients et 15625 patients, respectivement. Ces études avaient retrouvé qu'il existait une survie diminuée des greffons chez les patients non-adhérents ou chez qui les doses avaient été réduites de plus de 50% ou les immunosuppresseurs complètement arrêtés (27,41). Le ratio du nombre de jours de possession du ou des traitements immunosuppresseur(s) par le patient par rapport au nombre de jours prescrits de ce traitement était utilisé pour mesurer la non-adhérence dans ces deux études. Gaynor et al a retrouvé dans une étude américaine, unicentrique, que 78,4% des patients non-adhérents présentaient un échec de greffe à 8 ans de suivi contre 7,8% des patients adhérents ($p < 1.10^{-6}$). Le fait d'être adhérents ou non aux traitements immunosuppresseurs était déterminé par les médecins (42). Enfin, Nevins et al retrouvait que la non-adhérence précoce (<2 mois post transplantation) mesurée par pilulier électronique était associée à la survenue de rejets aigus et de perte de greffon (43).

Cependant, il existe des études qui ne retrouvent pas cette association (44,45). Ces études plus récentes, ont suivi 243 et 356 patients sur 3 et 5 ans respectivement, de façon prospective et dans plusieurs centres. Pour mesurer la non adhérence, elles ont utilisé la méthode de référence, le pilulier électronique, +/- associée à d'autres méthodes de mesure pour l'étude de Denhaerynck et al (questionnaire rempli par le patient, taux résiduel d'immunosuppresseurs et questionnaire rempli par les soignants) (45). D'après les auteurs, ce qui pourrait expliquer ces résultats sont : l'effet des nouvelles thérapeutiques immunosuppressives ou une meilleure adhérence lors de la première année du suivi chez des patients dont le suivi comporte une mesure électronique d'adhérence.

Enfin, des nouvelles données suggèrent que les patients non-adhérents avec peu ou sans mismatches épitopiques en DR et en DQ semblent avoir des risques de perte du greffon et de rejets aigus similaires aux patients adhérents présentant de nombreux mismatches épitopiques en DR et en DQ (46).

1.2. L'étude française, multicentrique sur la non-adhérence aux immunosuppresseurs

1.2.1. Objectifs et justification

L'objectif principal de l'étude française, multicentrique sur la non-adhérence aux immunosuppresseurs était de décrire la prévalence de cette non-adhérence dans une population de sujets recevant une transplantation rénale et d'identifier des facteurs de risque de ce type de non-adhérence.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Décrire l'évolution des prescriptions médicamenteuses et leurs effets indésirables
- Evaluer l'impact du logiciel intitulé « Organ Transplant Information System » (OTIS), de l'anxiété, de la dépression, de la relation thérapeutique et de la non-adhérence sur la survie du greffon.

1.2.2. Méthodes

L'étude française, multicentrique sur la non-adhérence aux immunosuppresseurs (26) était une étude prospective, observationnelle qui a inclus 312 adultes

francophones, transplantés rénaux dans huit centres de transplantation rénale de France (Bordeaux, Rennes, Paris La Pitié Salpêtrière, Strasbourg, Rouen, Lyon, Saint Etienne et Nice). Les sujets étaient inclus dans les dix jours suivant la transplantation rénale, entre le 1^{er} août 2006 et le 15 mars 2009, et devaient avoir accès au logiciel informatique d'éducation thérapeutique 'OTIS' (Roche, Boulogne-Billancourt, France). Les sujets étaient ensuite suivis pendant 2 ans.

Le suivi se composait de 5 visites : à l'inclusion, au 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème} et 24^{ème} mois après la transplantation rénale. Pour chaque patient et chaque visite, le médecin complétait un questionnaire sur les caractéristiques du patient et sur sa maladie rénale, le type d'immunosuppresseurs prescrits, leurs effets indésirables, des données biologiques (créatininémie, dosage résiduel d'immunosuppresseurs), le taux de rejets aigus et l'usage du logiciel par le patient. De leur côté, les patients remplissaient pour chaque visite quatre questionnaires différents :

- L'échelle de Morisky (47) (Annexe 1) pour mesurer l'adhérence aux traitements immunosuppresseurs : les patients avec un score supérieur ou égal à 1 étaient considérés comme non-adhérents à leurs traitements immunosuppresseurs.
- Une échelle de dépression et d'anxiété
- Une échelle pour mesurer le niveau d'alliance thérapeutique entre le patient et le médecin
- Un questionnaire sur les évènements indésirables.

Un modèle de régression logistique multivariable a été utilisé pour mettre en évidence les facteurs de risque de non-adhérence.

1.2.3. Résultats

312 patients ont été inclus dans 8 centres de transplantation rénale en France. Les patients étaient âgés de 18 à 79 ans. La prévalence de la non-adhérence était de 17,3% au 3^{ème} mois post-greffe, 24,1% au 6^{ème} mois, 30,7% à 1 an et de 34,6% à 2 ans. La plupart de la non-adhérence était attribuée à un oubli de prise ou à une absence de vigilance sur l'heure de la prise des immunosuppresseurs. L'étude n'a pas retrouvé d'association entre les scores de l'échelle de mesure de la non-adhérence et des taux résiduels bas d'immunosuppresseurs.

Les facteurs de risque de non-adhérence étaient l'âge jeune, le faible nombre de prise ou de comprimés par jour, l'absence de consultation de la partie infections et rejets sur le logiciel OTIS et le report d'effets indésirables par le patient.

L'étude n'a pas retrouvé de différence significative concernant les scores sur les échelles de dépression, d'anxiété et de niveau d'alliance thérapeutique entre les patients adhérents ou non.

Aucune différence significative sur les niveaux de créatinine à 1 an et 2 ans et sur les incidences cumulées de rejet aigu n'a été mise en évidence entre les sujets non-adhérents et les sujets adhérents.

2. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La transplantation rénale est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale (1). De nombreux progrès ont été réalisés dans ce domaine, avec notamment une amélioration des résultats à court terme de la transplantation rénale, grâce aux nouveaux traitements immunosuppresseurs. Malgré cette amélioration à court terme, les résultats à long terme de la transplantation rénale restent décevants avec 40% d'échecs de greffe à 10 ans (6). Les facteurs responsables des pertes de greffon sont multiples : on retrouve les lésions induites par l'ischémie reperfusion, l'utilisation croissante de reins provenant de donneurs à critères élargis (ayant des lésions fibreuses marquées dès le début de greffe), la toxicité des anti-calcineurines, une récurrence de la pathologie initiale, des infections (avec au premier plan le BK virus), les facteurs de risque cardio-vasculaires, et bien sûr les mécanismes de rejet. Le rejet aigu humoral est une cause importante de ces pertes tardives et il est classiquement précédé par l'apparition de DSA. Parmi les facteurs de risque connus associés à l'apparition des DSA de novo, la non-adhérence des patients aux traitements immunosuppresseurs semble occuper un rôle central démontré dans quelques études rétrospectives. L'étude la plus représentative est celle de Wiebe et al qui retrouvait un taux de non adhérence à 49% chez les patients développant des DSA de novo contre 8% chez les patients ne développant pas de DSA de novo (11). Cette étude était cependant une étude rétrospective et on ne retrouve pas de données prospectives dans la littérature sur le développement des DSA chez les patients non-adhérents. Par ailleurs, aucune mesure objective et reproductible de l'adhérence n'a été utilisée jusqu'à présent pour identifier le niveau de non adhérence associé à l'apparition de DSA de novo.

Enfin, on note des résultats variables selon les études sur l'impact de la non adhérence sur la survie à long terme des greffons (23,24,26,27,40–42,44,45). La principale limite de ces études était la mesure de la non-adhérence, qui n'était jamais répétée au cours du temps et qui était parfois rétrospective. Les différences entre ces études portaient sur le moment de la transplantation rénale d'une part, avec des études récentes qui ne retrouvaient pas d'association entre les échecs de greffe et la non-adhérence ; résultat qui pouvait potentiellement être expliqué par les nouveaux immunosuppresseurs. D'autre part, les taux de non-adhérence étaient assez

variables selon les études. Enfin, on ne retrouve pas beaucoup de données françaises concernant la non-adhérence et les résultats à long terme de la transplantation rénale.

Devant cette situation, une étude française, avec mesure prospective et répétée de la non-adhérence au cours du temps apparaît nécessaire pour évaluer l'impact de la non-adhérence sur le développement des DSA de novo et sur les résultats à long terme de la transplantation rénale.

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Objectifs

- Evaluer l'impact de la non-adhérence sur la survenue d'un échec de greffe à 5 ans chez des adultes transplantés rénaux en France
- Evaluer l'impact de la non-adhérence sur la survenue d'un rejet aigu prouvé par biopsie à 5 ans chez des adultes transplantés rénaux en France

4. ARTICLE

Non-Adherence, Underimmunosuppression, and Kidney-Allograft Outcome

4.1. INTRODUCTION

Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease (1). For several years, the significant progresses that have occurred were mostly driven by the occurrence of new immunosuppressive treatments and led to improvements in short-term graft survival (48). Despite that, long-term results for kidney transplantation remain disappointing with a 10-years graft failure rate at around 40% in France (6). Sellarés et al reported that one of the main cause of graft loss after two years post-transplantation was antibody-mediated rejection (AMR) (8). AMR is a continuous process starting with the occurrence of *de novo* donor-specific antibodies (dnDSA) (11,37,49), which occurs in 10% to 30% of kidney transplant recipients and recognizes mostly class II HLA molecules (11,33–36). Risk factors associated with dnDSA occurrence are young recipient age, class II HLA mismatches, sensitized patients, borderline or T-cell mediated rejection in the first 6 months post-transplant and within-patient variability in tacrolimus blood levels (11,12,33–36). No effective therapies are available today for stopping dnDSA-induced subclinical kidney injuries. The prevention of dnDSA occurrence and rejection is then the best strategy to prolonged kidney allograft survival.

Non-adherence (NA) or a reduced immunosuppressive therapy was also identified as major risk factors of development of dnDSA in kidney transplant recipients (KTR) (10,11,50). Indeed, Wiebe et al reported during a mean follow-up of 6.2 years that 52% of NA and 9% of adherent patients developed dnDSA (11,49). Retrospectively, it was also demonstrated that 17%-47% of AMR occurred in NA patients (8,51) and that 48.1% of graft loss beyond 2 years were due to NA (42). However for all these studies, NA was defined retrospectively based on patient reports and/or suspicion by the clinicians. Using various methods as questionnaires, interviews, pill counts, pharmacy refill data, calcineurin inhibitors (CNI) trough levels, patient's records or electronic monitoring (19), low adherence seems to contribute to 20% of late acute rejection episodes (24), and 36% of allograft loss (23). NA measured with the

medication possession ratio based on Medicare claims was also associated with allograft loss (27,41,52).

Three groups carried out prospective studies incorporating repeated measures of adherence by electronic monitoring. The University of Minnesota found that early NA was associated with acute rejection and allograft loss, especially in the context of class II HLA mismatches (43,46,53), while both the Pennsylvania multicenter study and the Swiss study on the Supporting Medication Adherence in Renal Transplantation (SMART) did not (44,45,54,55). Although electronic monitoring is the best method able to measure the effect of different amounts of missed medication, it is impossible to use it world-wide. Prospective self-report measurement using questionnaire is probably the most cost-effective and simple way to monitor adherence after transplantation but we currently do not know if NA measured by self-reports is associated with graft failure. Two groups carried out prospective studies with questionnaires. Vlamincx et al found a higher rate of late rejection in NA patients (40,56), while the Swiss SMART study did not (45,55).

Given these conflicting results in prospective studies, the deviation from the prescribed medication regimen (i.e. the quantity and frequency of missed medication or delays in taking tablet) sufficient to induce the emergence of dnDSA, acute rejection episode, or graft failure is still unknown, and today, the monitoring of NA in routine is still not recommended (15). As a result, we conducted this study in order to determine if repeated prospective measures of adherence by questionnaire in KTR was associated with the development of acute rejection episodes and allograft loss.

4.2. PATIENTS AND METHODS

Study design

This study was the follow-up of the French multicentric study on medication NA after renal transplantation (26). In the initial study, patients were eligible if they were 18 years or older, French speaking and undergoing renal transplantation between August 1, 2006 and March 15, 2009. In this extension study, KTR were followed until five years post-transplant or until graft failure. Supplementary clinical data were collected in the database of each center which included patients in the initial study (Bordeaux, Lyon, Nice, Paris La Pitié-Salpêtrière, Rennes, Rouen, Saint-Etienne, and Strasbourg hospitals). These data were collected by the same physician (MP), who was blinded to the patient's adherent status. Patients for whose we were not able to find an available medical file at the time of the follow-up study (loss of medical files in center or loss of files used in the initial study making it impossible to identify patients) were excluded. Figure 1 presents a flow chart of the study design. All the patients gave their consent at the enrollment in the initial study. The follow-up study did not result in change of care.

Data on recipients, donors and transplantation characteristics

Data on recipients, collected in the initial study, included birth date, date of transplantation, sex, primary kidney disease, date of dialysis initiation if applicable as well as dialysis modality, number of previous graft, level of education, marital status, profession, past and current use of antidepressants or anxiolytics, current addiction to alcohol or drugs at inclusion and immunosuppressive treatment at the time of transplant, then at 3, 6, 12 and 24 months post-transplantation.

For the follow-up study, we collected donor age, type of donor (living, expanded, or standard criteria deceased donor), HLA mismatches, cytomegalovirus (CMV) status, total ischemia time, and type of induction. We also collected data on transplantation's complications within five years post transplantation, as delay graft function defined as need for dialysis in the first week post transplantation, biopsy-proven acute rejection, bacterial and/or viral and/or parasitic infections defined as clinical manifestations of infection with positive bacteriological, viral and parasitic samples or a chest imaging compatible with pneumonitis in case of pulmonary infection, cardiovascular

complications defined as acute pulmonary edema or acute ischemia or acute coronary syndrome or stroke.

Patients' CNI regimens

Maintenance treatments and trough levels of tacrolimus and cyclosporine were collected at each visit if applicable. At each time of measure, patients were classified as patients with low CNI trough levels (due to minimization by health care provider or non-adherence) if they had tacrolimus trough level below 5 µg/l or cyclosporine trough level below 100 µg/l. Patients were considered as patients with CNI withdrawal if they no longer had tacrolimus or cyclosporine in their maintenance treatments. At each visit, patients were classified as patients with a standard CNI regimen if they had CNI in their maintenance treatments and no CNI trough levels below these thresholds.

Measurement of non-adherence

Adherence was measured with the Morisky scale (43) at months 3, 6, 12 and 24 post-transplant. This scale was previously tested in KT recipients and is composed of four items related to medication-taking behavior in the week before (23,47). Patients answered yes or no at each item.

We first analyzed NA at month 3, 6, 12, and 24 and found 24 NA variables. At each follow-up visit, we analyzed: the proportion of NA by oversight ("yes" at "Do you ever forget to take your medicine?"), the proportion of NA about the time of taking immunosuppressants ("yes" at "Are you careless at times about the time of taking your medicine?"), the proportion of NA when you feel better ("yes" at "When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?"), the proportion of NA if you feel worse ("yes" at "Sometimes if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking it?"), the proportion of NA patients (at least one "yes" at 1 out of the 4 questions), and the sum of the positive response(s) for the 4 questions (a score of 1 was assigned for each "yes", the scoring range at each time was then comprised between 0 and 4).

We next analyzed NA for each of the 4 questions over time and found 12 other NA variables. For each of these 4 questions, we analyzed: NA by oversight at least at one visit or at each visit, NA about the time of taking immunosuppressants at least at one visit or at each visit, NA when you feel better at least at one visit or at each visit,

and NA if you feel worse at least at one visit or at each visit. For each of these 4 questions, the sum of the positive response(s) over the 4 visits was calculated (a score of 1 was assigned for each “yes”, the scoring range for each question was then comprised between 0 and 4).

Finally the overall treatment NA was analyzed using 3 other NA variables: A global score of NA was measured as the sum of the positive response(s) for the 4 questions at each time point for patients who had no missing data (a score of 1 was assigned for each “yes”, the scoring range was then comprised between 0 and 16). Patients were considered “always adherent” if they had a score of 0. Patients were considered “always non-adherent” if they had a score greater than 0 at each of the 4 follow-up visits.

Thirty nine variables were then used for analyzing NA in the study.

Outcomes

The primary outcome was 5-year graft failure defined as death, return to dialysis or retransplant whichever came first. The secondary outcome was 5-year biopsy-proved acute rejection, with graft failure (defined as death, return to dialysis or retransplant) considered as a competing event.

Statistical analysis

We described patients’ characteristics in the whole population, and the 39 variables used for analyzing NA, using median +/- inter-quartile range (IQR) for quantitative variables and number of subjects and proportion within the population for qualitative ones. We also described CNI regimens at each visit according to adherence status at this visit, using chi-squared or Fisher tests.

We estimated the effect of NA on graft failure and on acute rejection using Cox proportional hazard regressions. Cox models studying the effect of NA on graft failure were also adjusted for factors that were associated with graft failure (factors found using Chi-squared tests or Fisher tests if necessary). Several definitions of NA among the 39 variables of NA were tested with a Cox model for each definition. The definitions used for NA were those for which we had enough positive responses. So we used the following 16 variables: NA by oversight at each visit (“yes” vs “no”), NA about the time of taking immunosuppressants at each visit (“yes” vs “no”), NA patients (at least one “yes” at 1 out of the 4 questions vs no “yes”) at each visit, NA

by oversight over time (at least one “yes” at 1 out of the 4 visits vs no “yes”), NA about the time of taking immunosuppressants over time (at least one “yes” at 1 out of the 4 visits vs no “yes”), the global score of NA at 2 years post transplantation (sum of the positive response(s) for the 4 questions at each time point for patients who had no missing data). Finally, the overall treatment NA was also examined with a time-dependent variable where patients were considered “ever NA” from the first time they answered “yes” at the Morisky scale and “always adherent” otherwise.

For models using a definition of NA at a specific visit, patients with missing data on adherence status at this visit and patients who failed their grafts before the visit were excluded. For models using a definition of NA summing several visits, patients with missing data at any visit and patients who failed their grafts within 2 years post transplantation were excluded. For the model with the time-dependent variable, patients with missing data at any visit were excluded.

To avoid lack of power linked to missing data in response to Morisky scale, we performed two sensitivity analyses for models with NA patients (at least one “yes” at 1 out of the 4 questions vs no “yes”) at each visit. In the first sensitivity analysis, missing data on adherence status were studied as if patient was adherent at time of measure and in the second one, missing data on adherence status were studied as if patient was non-adherent. The goal of these two extreme analyses was to allow us to approach the real result which should be in our population between these two analyses.

Finally, we estimated the effect of CNI regimens on graft failure and on acute rejection using Cox proportional hazard regressions. Cox models studying the effect of CNI regimens on graft failure were also adjusted for the same factors as previously.

To estimate the effect of NA or CNI regimens on acute rejection, we used a cause-specific Cox proportional hazard regression censoring at competing events.

To take into account the correlations between failures of patients in the same center, we used a frailty model for each multivariable Cox models.

Log-linearity of the effects of all quantitative variables were checked using methods described in Leffondré et al (57), and proportional hazard assumptions were checked using Schoenfeld residuals. We tested interaction between NA and underimmunosuppression in the multivariable Cox models. The analyses were performed with SAS software 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, USA).

4.3. RESULTS

Patients' characteristics

Three hundred and one out of the 312 patients previously included in the initial study had an available medical file and were included. Patients' characteristics were described in Table 1. The median age was 51.0 years (IQR 40.0-60.0) and 69.1% were men. 60.4% of patients were married at the time of transplantation, 50.9% were high school or college graduates, and 65% of them had a job at the time of transplantation. Glomerulonephritis was the main cause of kidney disease. 91.0% were on dialysis before transplant (91.0%), with most of them in hemodialysis (82.3%). This was the first transplant for 82.7% of patients. Antidepressants use was found in 11.7% of patients, anxiolytics in 26.4%, alcohol abuse in 15.1%, and drug addiction in 3.3%. 97.0% of donors were deceased donors and 57.9% were expanded criteria donors. The median total ischemia time was 15.8 hours (IQR 13.0-19.0). Excluded patients had similar characteristics when compared to included patients, in particular on adherence status (data not shown).

Patients' medication regimen

All the patients received an induction treatment, with basiliximab in 60.9% of patients, and thymoglobulin in 39.1%. At inclusion, 75.1% of patients received tacrolimus, 24.9% cyclosporine, 97.3% mycophenolate mofetil (MMF) and 91.3% steroids. The proportion of patients receiving tacrolimus slightly decreased over time: 75.4% at 3 months, 75.7% at 6 months, 74.7% at 12 months and 71.7% at 24 months. Also, the proportion of patients receiving cyclosporine slightly decreased over time: 21.7% at 3 months, 20.5% at 6 months, 18.7% at 12 months and 18.5% at 24 months. The proportion of patients with MMF decreased over time: 93.6% at 3 months, 88.0% at 6 months, 87.4% at 12 months and 83.3% at 24 months. The proportion of patients with steroids also decreased: 83.7% at 3 months, 67.4% at 6 months, 55.1% at 12 months and 46.8% at 24 months.

Among the 301 patients, 195 had available trough levels of tacrolimus or cyclosporine at each time. The proportion of low CNI trough levels (as defined in the Patients and Methods section) increased after transplantation: 4.3% at 3 months, 8.5% at 6 months, 12.8% at 12 months and 18.8% at 24 months. The proportion of patients with a CNI withdrawal also increased over time after transplantation: 2.3% at

3 months, 3.3% at 6 months, 6.3% at 12 months and 10.0% at 24 months. In patients with CNI withdrawal, tacrolimus or cyclosporine were replaced by mTOR inhibitors.

Patients' non-adherence according to the Morisky scale

The proportion of NA by oversight was 7.0% at month 3, 10.9% at month 6, 14.9% at month 12 and 19.5% at month 24. The proportion of NA about the time of taking immunosuppressants was 12.1% at M3, 15.2% at M6, 20.1% at M12 and 20.8% at M24. The proportions of "NA when you feel better" and "NA if you feel worse" were both less than 2% at each visit. The proportion of NA patients (defined by at least one "yes" at 1 out of the 4 questions) increased after transplantation: 17.7% at 3 months, 23.6% at 6 months, 31.2% at 12 months and 34.6% at 24 months (Table 2). At each visit, less than 6% of patients had a score greater than or equal to 2, showing that most of the NA patients were NA to only 1 item.

Among the 301 patients, 197 responded to the Morisky scale at each visit. We observed 30.1% of NA by oversight at least at one visit over time and only 1% of NA by oversight at each visit. We observed 35.7% of NA about the time of taking immunosuppressants at least at one visit over time, and only 3.5% of NA about the time of taking immunosuppressants at each visit (Table 3). Among patients with at least once missing data on adherence status, only 9 had graft failure before the last visit.

Finally, the median global score of NA measured as the sum of the positive response(s) for the 4 questions at each time point was at 1 (0-2) on a scale of 16. At two years post-transplant, 48.7% of patients were always adherent (score=0), 21.3% of patients had a global score of adherence equal to 1, 25% of patients had a score between 2 and 4 and less than 5% of patients had a score greater than or equal to 5. Only 12 patients (4%) were always non-adherent (Table 4).

Relationships between non-adherence and CNI regimens

At 3 months, there were more non-adherent patients in the low CNI trough levels and CNI withdrawal groups than in the standard CNI regimen group (33.3%, 66%, and 16.9%, respectively, $p=0.025$). At 6, 12 and 24 months, no association was observed between NA and the CNI regimen groups (Table 5).

Patients' adherence, CNI regimens and rejection

At five years post transplantation, biopsy-proved acute rejection occurred in 24.3% of patients (T-cell mediated rejection: 14.3%, Borderline rejection: 5.0%, antibody-mediated rejection: 5.0%). In univariable analysis, we did not find any association between 5-years biopsy-proved acute rejection and NA, whatever the variable of NA used (data not shown).

In univariable analysis, we did not find any association between low CNI trough levels or CNI withdrawal at any time of measure and an increased risk of biopsy-proved acute rejection (data not shown).

Factors associated with 5-year graft failure

Recipients' age and donors' age were higher in the group of patients with a 5-year graft failure. Patients with expanded criteria donor, patients with delay graft function, and patients with low CNI trough levels or CNI withdrawal at any time in the first two years post transplantation experienced also more 5-years graft failure than other patients (Table 6). Furthermore, patients with at least once missing data on adherence status measured by the Morisky scale experienced more 5-years graft failure than patients with available data on adherence status for each visit (8.0% for patients without missing data vs. 16.5% for the others; $p=0.03$).

Patients with acute rejection, viral infection, CMV disease, and pneumocystis also had a 5-years graft failure rate higher than others patients but the differences were not significant.

Patients' adherence and 5-year graft failure

At 5-years post-transplantation, graft failure occurred in 11% of patients. Two variables of NA were associated with an increased risk of 5-year graft failure: NA by oversight at 6 months and NA patients at 6 months, even after adjustment for recipient and donor age, expanded criteria donor, low CNI trough levels and CNI withdrawal. The other variables of NA were not associated with an increased risk of 5-year graft failure, with or without adjustment (Table 7). These results were unchanged in sensitivity analyses and in frailty models taking into account the correlation between graft failures in patients of the same center (data not shown).

Calcineurin inhibitor regimens and 5-year graft failure

We did not find any association between low CNI trough levels or CNI withdrawal at 3 and 6 months and an increased risk of graft failure. However, patients with low CNI trough levels and CNI withdrawal at 12 and 24 months had an increased risk of 5-years graft failure when compared to patients with standard CNI regimen, even after adjustment for recipient age, donor age, expanded criteria donor and NA status assessed by Morisky scale (Table 8). These results were unchanged in frailty models taking into account the correlation between graft failures in patients of the same center (data not shown).

4.4. DISCUSSION

With this multicentric study, we used prospective repeated measures of NA and tested 39 variables of NA. We observed a moderate and transient NA, since only 4% of the patients were classified as “always NA”, i.e. with a score at the Morisky scale greater or equal at 0 at each visit. However, NA incidence increased progressively from 3 months to 24 months. It was mainly attributed to oversight (20% at 24 months), carelessness about the time of taking medication (20% at 24 months), which are one of the most significant barriers to adherence. We did not identify patients who stopped completely their immunosuppressive treatment. There may have been an unintended selection bias because participants in research studies tend to be more adherent to therapy than the general population and because patients included in the initial study should have access to educational software OTIS developed by Roche to provide information to KTRs. The absence of serious psychological disorders in our cohort of KTRs can also explain this profile of NA. Finally, it should be noted that we identified one third of patients for who there was at least once missing data on adherent status, but we were not able to give the reasons for this deficiency (oversight by the patients or by the medical team?).

The proportion of patients with low CNI trough levels was below 10% until 6 months post-transplant and at 18.8% at 24 months. The proportion of patients with a CNI withdrawal was low and below 5% until 6 months, but reached 10.0% at 24 months. Taken together at 24 months post-transplant, around 25% of the patients were underimmunosuppressed in this cohort. To explain this proportion of underimmunosuppressed patients, the main hypothesis is that underimmunosuppression was driven by the physicians, because we did not find any association between low CNI trough levels and NA, whatever the definition of NA used. Moreover, in 2003, CNI toxicity was considered as the main cause of allograft loss (58). Following this finding a lot of trials were designed to avoid CNI and physicians also used treatments without CNI in clinical practice, to avoid or limit CNI-toxicity, infection, cancer, or others CNI-associated side-effect.

Furthermore, in our multicenter study, we did not find any time-consistent association between graft survival at 5-years post-transplant and NA measured by repeated self-

reports. NA measured at 6 months post transplantation and in particular NA by oversight were the only NA variables associated with an increased risk of 5-year allograft failure. For all other times and even using time-dependent variable, no association was found between graft survival and NA. These results were confirmed by sensitivity analyses. However, at 12 and 24 months post-transplantation, underimmunosuppression characterized by low CNI trough levels and CNI withdrawal was associated with an increased risk of 5-years allograft failure, independently of the NA status. In light of these survival analyses and the lack of association between NA and low CNI trough levels, we could suggest that some adherent patient lost their graft because of the underimmunosuppression decided by their physician. These results, which are representative of French practice in kidney transplantation because patients were included in 8 different centers, are consistent with several previous studies. Indeed, most of trials designed to avoid CNI found that replacement of CNI by mTOR inhibitors was associated with a higher risk of dnDSA, rejection, and graft loss (50,59–62) and Gupta et al found that AMR occurs often after physician-recommended reduction in immunosuppression (51). A recent review and meta-analysis found that minimization strategies resulted in better clinical outcomes (63). However, minimization strategies have been found to be effective mainly with cyclosporine-based regimen (59). Our cohort received mainly tacrolimus but the withdrawal of CNI occurred more often in patients receiving cyclosporine, which is inconsistent with the above-cited studies. Others studies have to be performed to confirm or infirm these results.

Moreover, we want to emphasize that the time of taking immunosuppressants was not associated with graft failure. This result is important in clinical practice because most of centers world-wide are very strict and recommend taking immunosuppressive drugs every 12 hours. This finding could suggest that NA on the time of taking immunosuppressants can be tolerated. Future studies are necessary to confirm this finding.

Finally, we did not find any association either between biopsy-proved acute rejection and NA measured by repeated self-reports or between biopsy-proved acute rejection and CNI regimens. It is possible that our threshold for CNI trough levels was not so low and could not lead to clinical acute rejection. We could suggest that this threshold could lead to chronic damage as indolent antibody-mediated rejection, transplant

glomerulopathy and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy to explain graft failure at 12 and 24 months but we did not able to highlight this association because we did not have protocol biopsies. Future studies are necessary to study if results of protocol biopsies would be different between adherent and non-adherent patients and to know if we should make protocol biopsies to patients identified as non-adherent.

Our study has some limitations. First, we used a subjective measure of non-adherence that is self-report based on the Morisky scale. This measure is not the gold standard to estimate non-adherence (15,19). However, some studies which used the gold standard measure of non-adherence (i.e. electronically pill box) also did not find any association between adherence and graft survival (44,45). For Denhaerynck et al, immunosuppressive regimens containing newer drugs allow wider non adherence margins than those based on previous generation medications such as cyclosporine, azathioprine and corticosteroids (45). Our data do not support this hypothesis. Indeed, we found that, whatever the immunosuppressive regimens, NA was not associated with 5-years graft failure.

The second limit of our study could be an insufficient power. Indeed, the number of events was low when compared to general population in France. In France, graft failure occurred in 20% of grafts performed between 2006 and 2008 at five years post transplantation (6). In our study, only 11.0% of patients lost their graft at 5-years post-transplantation indicating that there would be a selection bias in our population and/or that the educational software OTIS was effective. This latter hypothesis is supported by a recent review which showed that medication adherence was improved in KTRs by specific adherence-enhancing strategies (64). Then we could think that the improvement of medication adherence could lead to improve allograft outcomes. Furthermore, we had a lot of missing data on adherence status assessed by the Morisky scale and we found that to have missing data on adherence status at least once was associated with 5-years graft failure. However, the results of the survival analyses were unchanged in sensitivity analyses where missing data were substituted by the two extreme cases which are that all patients with missing data were considered adherent in the first analysis and non-adherent in the second one. It should also be noted that we still found significant associations between graft survival and non-adherence, at six months for adherence measured by self-report. Given the

number of statistics tests performed and no time concordance, these results may be found by chance linked to alpha risk but it is possible that other tests are not significant because of insufficient power in the contrary. To resolve in part the power problem, it would be interesting to do again these analyses at ten years post transplantation in this population. Another way would be to compare the occurrence of an event before graft failure between adherent and non-adherent patients. This event could be the apparition of dnDSA, because it is associated with graft failure (11,33–36,38) and one study found that it would be associated also with non-adherence (11). This analysis is in progress and results would be available soon.

A third reason is that there may be no association exists but it is a little surprising that patients who would not take their immunosuppressants could have no reduced graft survival. Indeed, we found that whatever the adherence status, graft failure was increased in patients with CNI withdrawal or with low CNI trough levels, emphasizing that it would be rather a problem of under immunosuppression that a problem of non-adherence. It is also possible that the level of non-adherence detected by the self-report would not lead to poor clinical outcomes in the five first years of transplantation but longer after transplantation. It may be also possible that non-adherence is overestimated by self-report because the proportions of patients with low CNI trough levels are lower than proportions of non-adherent patients assessed by self-report.

In conclusion, we found an association between NA estimated by self-report at 6-months post-transplant and graft failure. After that, this association disappeared and we found at 12 and 24 months associations between underimmunosuppressed patients and an increased risk of graft failure, whatever the adherence status of patients. Therefore, underimmunosuppression probably induced by the physicians would be more deleterious than NA. Future prospective works taking into account NA and immunosuppression regimens at different times should be performed to confirm our results.

4.5. PERSPECTIVES

Another important goal of this study is to determine if repeated prospective measures of adherence by questionnaire is associated with the development of dnDSA. We

retrospectively collected available sera of patients 2 to 3 years after transplantation, in order to compare probabilities to develop DSA and non-DSA antibody at 3 years post-transplantation between adherent and non-adherent patients. For logistics reasons, we were not able to present these analyses in this report. The relationship between repeated prospective measures of adherence by questionnaire and the subsequent development of dnDSA has never been evaluated to date. Therefore, this result is of interest to determine the clinical utility of adherence questionnaire in kidney transplantation.

Furthermore, a recent work by Wiebe et al found that non-adherent patients with no or few epitopes HLA mismatches had a similar graft survival as adherent patients (46), suggesting that adherence would have different effects depending on other factors and especially HLA matching. This analysis also has to be performed in this cohort.

Finally, we would like to deal with the relation between CNI regimens and graft failure in depth. First, we would like to study if high intra-patient variability of tacrolimus exposure is associated with graft failure in our population as it was found in other (65) and secondly to test different thresholds of CNI trough levels.

Acknowledgments: We thank the “Fédération Nationale d’Aide aux Insuffisants Rénaux” and the laboratories AMGEN and CHIESI for their financial support for this study.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2135-41.
3. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. *PLoS Med* 2012;9(9):e1001307.
4. Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation-a prospective study. *Transplantation* 1992;54(4):656-60.
5. Registre Epidémiologie et Information en Néphrologie. Rapport REIN 2014. <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf>.
6. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2014. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/06-rein/synthese.htm#t7>
7. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss. *Am J Transplant* 2009;9(3):527-35.
8. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence: Attributing Causes of Kidney Transplant Loss. *Am J Transplant* 2012;12(2):388-99.
9. Hourmant M. Frequency and Clinical Implications of Development of Donor-Specific and Non-Donor-Specific HLA Antibodies after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(9):2804-12.
10. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schönemann C, et al. Donor-Specific HLA Antibodies in a Cohort Comparing Everolimus With Cyclosporine After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(5):1192-8.
11. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant. *Am J Transplant* 2012;12(5):1157-67.
12. 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. [Epub ahead of print].

13. Cottin Y, Lorgis L, Gudjoncik A, Buffet P, Brulliard C, Hachet O, et al. Observance aux traitements: concepts et déterminants. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2012;4(4):291–298.
14. Sabaté E. Adherence to long-term therapies evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003; <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=284583>
15. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transplant* 2008;9(1):35-41.
16. Horne R, Chapman SCE, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long-Term Conditions: A Meta-Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS ONE* 2013;8(12):e80633.
17. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42(3):200-9.
18. Nguyen T-M-U, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(3):427-45.
19. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-497.
20. Esposito D, Bagchi AD, Verdier JM, Bencio DS, Kim MS. Medicaid beneficiaries with congestive heart failure: association of medication adherence with healthcare use and costs. *Am J Manag Care* 2009;15(7):437-45.
21. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med* 2015;5(4):470-82.
22. 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;83(7):858-73.
23. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004;77(5):769-76.
24. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schafer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int* 2005;18(10):1121-33.
25. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L, Berben L, Glass TR, Denhaerynck K, et al. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence

as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: The Swiss Transplant Cohort S. *Transpl Int* 2014;27(7):657-66.

26. 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;95(2):326-32.
27. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, Lentine KL, Willoughby LM, Burroughs TE, et al. A Retrospective Analysis of Immunosuppression Compliance, Dose Reduction and Discontinuation in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2007;7(12):2704-11.
28. Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic Accuracy of Measurement Methods to Assess Non-Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2008;8(3):616-26.
29. 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;90(2):205-19.
30. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, Wu AW. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000;12(3):255-66.
31. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS* 2002;16(2):269-77.
32. O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, Potena L, Zeevi A, Djamali A, et al. The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2016;100(1):39-53.
33. Ntokou I-SA, Iniotaki AG, Kontou EN, Darema MN, Apostolaki MD, Kostakis AG, et al. Long-term follow up for anti-HLA donor specific antibodies postrenal transplantation: high immunogenicity of HLA class II graft molecules. *Transpl Int* 2011;24(11):1084-93.
34. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation* 2012;94(2):172-7.
35. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation* 2013;95(3):410-7.

36. Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior kidney allograft outcomes in patients with de novo donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. *Transplantation* 2011;91(10):1103-9.
37. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(6):348-57.
38. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RWG. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 2003;1034-40.
39. De Geest S, Abraham I, Moons P, Vandeputte M, Van Cleemput J, Evers G, et al. Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(9):854-63.
40. Vlaminc H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Prospective Study on Late Consequences of Subclinical Non-Compliance with Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Patients. *Am J Transplant* 2004;4:1509-13.
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* 2009;9(11):2597-606.
42. 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;97(9):925-33.
43. Nevins TE, Robiner W, Thomas W. Predictive Patterns of Early Medication Adherence in Renal Transplantation. *Transplantation* 2014;98(8):878-84.
44. 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: Medication adherence after renal transplant. *Clin Transplant* 2011;25(2):E124-31.
45. 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* 2009;22(4):441-6.
46. Wiebe C, Nevins TE, Robiner WN, Thomas W, Matas AJ, Nickerson PW. The Synergistic Effect of Class II HLA Epitope-Mismatch and Nonadherence on Acute Rejection and Graft Survival. *Am J Transplant* 2015;15(8):2197-202.
47. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. *Med Care* 1986;24(1):67-74.
48. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-Term Renal Allograft Survival in the United States: A Critical Reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11(3):450-62.

49. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, et al. Rates and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients With De Novo Donor-Specific Antibody: Post- dn DSA Clinical Histologic Progression. *Am J Transplant* 2015;15(11):2921-30.
50. Rostaing L, Hertig A, Albano L, Anglicheau D, Durrbach A, Vuiblet V, et al. Fibrosis Progression According to Epithelial-Mesenchymal Transition Profile: A Randomized Trial of Everolimus Versus CsA: IT/FA Progression. *Am J Transplant* 2015;15(5):1303-12.
51. Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, Bhasin B, Arend LJ, Trollinger B, et al. Late Antibody-Mediated Rejection in Renal Allografts: Outcome After Conventional and Novel Therapies. *Transplantation* 2014;97(12):1240-6.
52. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe DJ, Gruessner R. Immunosuppressant Therapy Adherence and Graft Failure Among Pediatric Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9(11):2497-504.
53. Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int* 2001;60(4):1565–1570.
54. Weng FL. Race and Electronically Measured Adherence to Immunosuppressive Medications after Deceased Donor Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1839-48.
55. Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, Schäfer-Keller P, Köfer S, Thannberger N, et al. Prevalence and Risk Factors of Non-Adherence with Immunosuppressive Medication in Kidney Transplant Patients. *Am J Transplant* 2007;7(1):108-16.
56. De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, Abraham I, Vlaminck H, Evers G, et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995;59(3):340-7.
57. Leffondre K, Jager KJ, Boucquemont J, Stel VS, Heinze G. Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(10):1806-14.
58. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326–2333.
59. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(25):2562–2575.
60. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D, et al. A Systematic Review of Conversion From Calcineurin Inhibitor to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors for Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2014;14(9):2106-19.

61. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, Kramer S, Fischer W, Gschaidmeier H, Pietruck F, on behalf of the ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2011;377:837-47.
62. Isakova T, Xie H, Messinger S, Cortazar F, Scialla JJ, Guerra G, et al. Inhibitors of mTOR and Risks of Allograft Failure and Mortality in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(1):100-10.
63. Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, Uhl S, Tuteja S, Kaczmarek JL, et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant* 2016;16(7):2117-38.
64. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(5):752-61.
65. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev* 2015;29(2):78-84.

6. ANNEXES

Annexe 1 : Self-reported Medication-taking Scale by Morisky et al (47)

1. Do you ever forget to take your medicine?
2. Are you careless at times about taking your medicine?
3. When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?
4. Sometimes if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking it?

7. TABLEAUX

Table 1. Patients' characteristics at time of transplantation in the whole cohort.

	N	
<u>Patient's characteristics</u>		
Age (years), median (IQR)	301	51.0 (40.0-60.0)
Male , n (%)	301	208 (69.1)
Study level	289	
Professional qualification, n (%)		96 (33.2)
High school, n (%)		41 (14.2)
College graduate, n (%)		106 (36.7)
Other, n (%)		46 (15.9)
Currently employed , n (%)	295	192 (65.1%)
Marital status	298	
Single, n (%)		50 (16.8)
Separated, n (%)		30 (10.1)
Married, n (%)		180 (60.4)
Widowed, n (%)		9 (3.0)
Living as married, n (%)		29 (9.7)
Primary kidney disease	295	
Vascular, n (%)		10 (3.4)
Diabetics, n (%)		24 (8.1)
Glomerulonephritis, n (%)		82 (27.8)
Tubulo-interstitial, n (%)		31 (10.5)
Hereditary (including polycystic kidney disease), n (%)		64 (21.7)
Other, n (%)		47 (15.9)
Undetermined, n (%)		33 (11.2)
Multiples, n (%)		4 (1.4)
Preemptive transplantation , n (%)	299	27 (9.0)
Dialysis modality before transplant	265	
Hemodialysis, n (%)		218 (82.3)
Peritoneal dialysis, n (%)		44 (16.6)
Hemodialysis and peritoneal dialysis, n (%)		3 (1.1)
Number of previous graft(s)	271	
0, n (%)		224 (82.7)
1, n (%)		41 (15.1)
2, n (%)		5 (1.9)
3, n (%)		1 (0.4)
Use of antidepressants (actual or previous) , n (%)	300	35 (11.7)

Table 1. End

Use of anxiolytics (actual or previous), n (%)	299	79 (26.4)
Current addiction to alcohol (actual or previous), n (%)	298	45 (15.1)
Current addiction to drugs (actual or previous), n (%)	301	10 (3.3)
<u>Donor's characteristics</u>		
Donor age (years), median (IQR)	278	51.0 (39.0-60.0)
Living donor, n (%)	298	9 (3.0)
Expanded criteria donor, n (%)	274	116 (42.3)
Number of HLA mismatches	194	
0, n (%)	3	2 (2.1)
1, n (%)	7	4 (4.2)
2, n (%)	16	8 (8.4)
3, n (%)	36	16 (16.8)
4, n (%)	61	29 (30.5)
5, n (%)	50	23 (24.2)
6, n (%)	16	11 (11.6)
CMV status	297	
D-/R-, n (%)		65 (21.9)
D-/R+ or D+/R+, n (%)		153 (51.5)
D+/R-, n (%)		79 (26.6)
Total ischemia time (hours), median (IQR)	269	15.8 (13.0-19.0)

N : subjects with available data ; IQR : inter-quartile range ; HLA : Human Leucocyte Antigen ; CMV : Cytomegalovirus; D: donor; R: recipient

Table 2. Treatment non-adherence assessed with the Morisky scale, at each follow-up visits

	Follow-up visits			
	Month 3 (N=272)	Month 6 (N=263)	Month 12 (N=269)	Month 24 (N=234)
Positive response to questions of the Morisky scale, n (%)				
Do you ever forget to take your medicine?	19 (7.0)	29 (10.9)	40 (14.9)	46 (19.5)
Are you careless at times about taking your medicine?	33 (12.1)	40 (15.2)	54 (20.1)	49 (20.8)
When you feel better, do you sometimes stop taking your medicine?	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
Sometimes if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking it?	6 (2.2)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.8)
Global score[*], n (%)				
0	224 (82.4)	201 (76.4)	185 (68.8)	153 (65.4)
1	41 (15.1)	54 (20.5)	72 (26.8)	66 (28.2)
2	4 (1.5)	7 (2.7)	10 (3.7)	14 (6.0)
3	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.35)	1 (0.4)
4	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.35)	0 (0.0)
Non-adherent patients[†], n (%)	48 (17.6)	62 (23.6)	84 (31.2)	81 (34.6)

N : subjects with available data ; ^{*}sum of positive response(s) at each visit; [†]subjects with at least one positive response at each visit

Table 3. Treatment non-adherence for each question of the Morisky scale over time

	Positive response to questions			
	Do you ever forget to take your medicine? (N = 203)	Are you careless at times about taking your medicine? (N = 199)	When you feel better, do you sometimes stop taking your medicine? (N = 201)	Sometimes if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking it? (N = 203)
At least one visit, n (%)	61 (30.1)	71 (35.7)	1 (0.5)	4 (2.0)
At each visit, n (%)	2 (1.0)	7 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sum of score [‡] , median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)

N : subjects with available data at each visit ; IQR: Inter-Quartile Range; [‡]sum of positive response(s) for each question at month 3, 6, 12, and 24

Table 4. Overall treatment non-adherence assessed with the Morisky scale

Variable	N
Always adherent*, n (%)	197 96 (48.7)
At least one yes at one visit, n (%)	197 101 (51.3)
Always non-adherent [†] , n (%)	197 12 (4.0)
Sum of score [‡] , median (IQR)	197 1 (0-2)

N : subjects with available data at each visit ; IQR: Inter-Quartile Range; *subjects without positive response in each visit; [†]subjects with a positive response at each visit ; [‡]sum of positive response at each visit

Table 5. Relationships between non-adherence and calcineurin inhibitor regimens

	N[‡]	Adherent patients[†]	Non-adherent patients[†]	p-value*
At 3 months	221			0.025
Standard CNI regimen		172 (83.1)	35 (16.9)	
Low CNI trough levels		6 (66.7)	3 (33.3)	
CNI withdrawal		2 (40.0)	3 (60.0)	
At 6 months	225			0.45
Standard CNI regimen		154 (76.2)	48 (23.8)	
Low CNI trough levels		15 (88.2)	2 (11.8)	
CNI withdrawal		4 (66.7)	2 (33.3)	
At 12 months	233			0.85
Standard CNI regimen		127 (66.8)	63 (33.2)	
Low CNI trough levels		21 (70.0)	9 (30.0)	
CNI withdrawal		8 (61.5)	5 (38.5)	
At 24 months	199			0.61
Standard CNI regimen		91 (63.2)	53 (36.8)	
Low CNI trough levels		25 (65.8)	13 (34.2)	
CNI withdrawal		9 (52.9)	8 (47.1)	

CNI: calcineurin inhibitor; [‡]number of subjects with available data on CNI regimen and non-adherence (NA) measured by Morisky scale; [†]adherence status determined at the same time as determination of CNI regimen (NA was defined by at least one “yes” at 1 out of the 4 questions at the visit); *chi-squared tests or Fisher tests

Table 6. Factors associated with graft failure defined as death, return in dialysis or retransplant.

	N	Graft surviving at five years (n = 268)	Graft failure at five years (n =33)	p-value*
Recipient's characteristics				
Recipient age , mean (SD)	300	49.0 (12.8)	54.0 (14.9)	0.04
Sex	300			0.40
Male, n (%)		183 (88.0)	25 (12.0)	
Female, n (%)		84 (91.3)	8 (8.7)	
Study level [†]	288			0.77
Professional qualification, n (%)			12 (12.5)	
High school, n (%)			3 (7.5)	
College graduate, n (%)			10 (9.4)	
Other, n (%)			6 (13.0)	
Currently employed [†]	294			0.33
Yes, n (%)			18 (9.4)	
No, n (%)			14 (13.7)	
Marital status [†]	297			0.58
Single, n (%)		44 (88.0)	6 (12.0)	
Separated, n (%)		25 (86.2)	4 (13.8)	
Married, n (%)		158 (87.8)	22 (12.2)	
Widowed, n (%)		9 (100.0)	0 (0.0)	
Living as married, n (%)		28 (96.6)	1 (3.5)	
Primary kidney disease	294			0.82
Vascular, n (%)		9 (90.0)	1 (10.0)	
Diabetics, n (%)		20 (87.0)	3 (13.0)	
Glomerulonephritis, n (%)		72 (87.8)	10 (12.2)	
Tubulo-interstitial, n (%)		30 (96.8)	1 (3.2)	
Hereditary (including polycystic kidney disease), n (%)		58 (90.6)	6 (9.4)	
Other, n (%)		40 (85.1)	7 (14.9)	
Undetermined, n (%)		29 (87.9)	4 (12.1)	
Multiples, n (%)		4 (100.0)	0 (0.0)	
Type of transplantation	298			0.75
Preemptive, n (%)		25 (92.6)	2 (7.4)	
Non preemptive, n (%)		240 (88.6)	31 (11.4)	
Dialysis modality before transplantation	264			0.32
Hemodialysis, n (%)		190 (87.6)	27 (12.4)	
Peritoneal dialysis, n (%)		42 (95.5)	2 (4.5)	
Hemodialysis and peritoneal dialysis, n (%)		3 (100.0)	0 (0.0)	

Table 6. Continuation

Number of previous grafts, mean (SD) †	270	0.2 (0.5)	0.1 (0.4)	0.23
Use of antidepressants (actual or previous) †	299			0.78
Yes, n (%)		32 (91.4)	3 (8.6)	
No, n (%)		234 (88.6)	30 (11.4)	
Use of anxiolytics (actual or previous) †	298			0.75
Yes, n (%)		71 (89.9)	8 (10.1)	
No, n (%)		194 (88.6)	25 (11.4)	
Current addiction to alcohol (actual or previous) †	297			1.0
Yes, n (%)		40 (88.9)	5 (11.1)	
No, n (%)		224 (88.9)	28 (11.1)	
Current addiction to drugs (actual or previous) †	299			0.30
Yes, n (%)		8 (80.0)	2 (20.0)	
No, n (%)		258 (89.3)	31 (10.7)	
<u>Donor's characteristics</u>				
Donor age, mean (SD)	278	48.5 (15.8)	55.1 (15.5)	0.03
Living donor	298			0.60
Yes, n (%)		9 (100.0)	0 (0.0)	
No, n (%)		256 (88.6)	33 (11.4)	
Expanded criteria donor	274			0.04
Yes, n (%)		98 (84.5)	18 (15.5)	
No, n (%)		146 (92.4)	12 (7.6)	
Number of HLA mismatches, mean (SD)	295	4.0 (1.3)	4.1 (3.5)	0.86
CMV status	297			0.60
D-/R-, n (%)		60 (92.3)	5 (7.7)	
D+/R- ou D+/R+, n (%)		135 (88.2)	18 (11.8)	
D-/R+, n (%)		69 (87.3)	10 (12.7)	
Total ischemia time (hours), mean (SD)	269	16.2 (6.2)	16.9 (6.5)	0.57
<u>Immunosuppression</u>				
Induction treatment	275			0.65
Basiliximab, n (%)		152 (90.5)	16 (9.5)	
Thymoglobulin, n (%)		95 (88.9)	12 (11.2)	

Table 6. Continuation

Maintenance treatment at transplant	298		0.21
Tacrolimus	203 (90.2)	22 (9.8)	
Cyclosporine	62 (84.9)	11 (15.1)	
Steroid withdrawal at 24 months	300		0.16
Yes, n (%)	147 (86.5)	23 (13.5)	
No, n (%)	120 (92.3)	10 (7.7)	
Low CNI trough levels[§]	216		0.002
Yes, n (%)	70 (84.3)	13 (15.7)	
No, n (%)	128 (96.2)	5 (3.8)	
CNI withdrawal[#]	300		<0.0001
Yes, n (%)	20 (60.6)	13 (39.4)	
No, n (%)	247 (92.5)	20 (7.5)	
<u>Post-transplant complications</u>			
Delay graft function	292		0.02
Yes, n (%)	50 (82.0)	11 (18.0)	
No, n (%)	212 (91.8)	19 (8.2)	
Acute rejection[†]	300		0.09
Yes, n (%)	61 (83.6)	12 (16.4)	
No, n (%)	206 (90.8)	21 (9.3)	
Antibody-mediated rejection[‡]	300		0.22
Yes, n (%)	12 (80.0)	3 (20.0)	
No, n (%)	255 (89.5)	30 (10.5)	
Bacterial infections[‡]	296		0.37
Yes, n (%)	143 (87.7)	20 (12.3)	
No, n (%)	121 (91.0)	12 (9.0)	
Viral infections[‡]	297		0.06
Yes, n (%)	77 (83.7)	15 (16.3)	
No, n (%)	187 (91.2)	18 (8.8)	
CMV disease[‡]	300		0.08
Yes, n (%)	41 (82.0)	9 (18.0)	
No, n (%)	226 (90.4)	24 (9.6)	
Parasitic infections[‡]	297		0.21
Yes, n (%)	12 (80.0)	3 (20.0)	
No, n (%)	253 (89.7)	29 (10.3)	
BK viremia[‡]	300		0.28
Yes, n (%)	18 (81.8)	4 (18.2)	
No, n (%)	249 (89.6)	29 (10.4)	

Table 6. End

Pneumocystis[‡]	290		0.06
Yes, n (%)		6 (66.7)	3 (33.3)
No, n (%)		252 (66.7)	29 (10.3)
Cardiovascular complications[‡]	297		0.51
Yes, n (%)		22 (84.6)	4 (15.4)
No, n (%)		242 (89.3)	29 (10.7)

N : subjects with available data ; *T-test, chi-square test or Fisher test ; SD : Standard deviation; CMV : cytomegalovirus ; HLA : Human Leucocyte Antigen ; CNI : calcineurin inhibitor ; [†]at time of transplantation ; [§]levels ≤ 5ng/ml for tacrolimus and ≤ 100ng/ml for cyclosporine at M3, M6, M12 or M24; [#]at M3, M6, M12 or M24 post transplantation ; [‡]occurred in the five years post transplantation

Table 7. Effect of non-adherence measured by the Morisky scale on the hazard of graft failure (death, return in dialysis or retransplant, whichever came first), results of Cox proportional hazard model. Multivariable analysis.

Variable	n [‡]	HR*	95% CI	p-value
NA by oversight				
<u>At three months</u>	242			
Adherent	224	1		
Non adherent [†]	18	1.38	0.39-4.89	0.61
<u>At six months</u>	237			
Adherent	209	1		
Non adherent [†]	28	2.75	1.14-6.63	0.024
<u>At 12 months</u>	241			
Adherent	204	1		
Non adherent [†]	37	1.05	0.35-3.13	0.93
<u>At 24 months</u>	206			
Adherent	164	1		
Non adherent [†]	42	0.57	0.12-2.68	0.48
NA about time				
<u>At three months</u>	242			
Adherent	215	1		
Non adherent [†]	27	2.12	0.76-5.90	0.15
<u>At six months</u>	234			
Adherent	202	1		
Non adherent [†]	32	2.05	0.72-5.82	0.18
<u>At 12 months</u>	241			
Adherent	195	1		
Non adherent [†]	46	1.29	0.46-3.62	0.63
<u>At 24 months</u>	206			
Adherent	166	1		
Non adherent [†]	40	2.72	0.88-8.44	0.08

Table 7. Continuation

NA patients					
<u>At three months</u>	242				
Adherent	200	1			
Non adherent [†]	42	1.47	0.55-3.94	0.44	
<u>At six months</u>	234				
Adherent	180	1			
Non adherent [†]	54	2.30	1.01-5.23	0.047	
<u>At 12 months</u>	241				
Adherent	166	1			
Non adherent [†]	75	1.18	0.50-2.84	0.70	
<u>At 24 months</u>	205				
Adherent	134	1			
Non adherent [†]	71	1.58	0.53-4.74	0.42	
NA by oversight over time^Δ	200				
No “yes”	139	1			
At least one “yes”	83	1.21	0.45-3.25	0.70	
NA about time over time^Δ	198				
No “yes”	115	1			
At least one “yes”	83	2.06	0.75-5.66	0.16	
Global score at 24 months	174				0.95
0	85	1			
1	38	1.29	0.36-4.63		
2-3	37	0.94	0.17-5.10		
≥ 4	14	0.72	0.08-6.58		
Overall treatment NA[§]	175				
Always adherent		1			
Ever non adherent		1.07	0.34-3.33	0.91	

HR: Hazard ratio ; CI: Confidence Interval ; NA : non-adherence ; [†]Subjects with complete data and with functioning graft at time of measure of NA ; [†]Subjects with at least one positive response to Morisky scale or considered item ; ^Δfor the 4 visits ; [§]Time-dependent variable

*Adjusted for recipient age (continuous variable), donor age (categorical variable), expanded criteria donor (binary variable), low calcineurin inhibitor (CNI) trough levels and CNI withdrawal (time-dependent variable)

Table 8. Effect of calcineurin inhibitor regimens on the hazard of graft failure (death, return in dialysis or retransplant, whichever came first), results of Cox proportional hazard model. Multivariable analysis.

Variable	n [‡]	HR*	95% CI	p-value
At three months	216			0.95
Standard CNI regimen	200	1		
Low CNI trough levels [†]	10	0.74	0.09-5.86	
CNI withdrawal [§]	6	1.18	0.15-8.98	
At six months	230			0.21
Standard CNI regimen	204	1		
Low CNI trough levels [†]	17	2.61	0.82-8.25	
CNI withdrawal [§]	9	1.93	0.44-8.43	
At 12 months	234			0.044
Standard CNI regimen	190	1		
Low CNI trough levels [†]	30	2.54	0.96-6.73	
CNI withdrawal [§]	14	3.49	1.07-11.4	
At 24 months	229			0.0018
Standard CNI regimen	172	1		
Low CNI trough levels [†]	42	6.89	2.32-20.4	
CNI withdrawal [§]	15	4.42	1.00-19.6	

HR: Hazard ratio ; CI: Confidence Interval ; CNI : calcineurin inhibitor ; [‡]Subjects with complete data, with functioning graft at time of measure of NA and without belatacept ; [†]Subjects with residuals of tacrolimus < 5ng/ml or cyclosporine < 100ng/ml ; [§]Subjects without tacrolimus or cyclosporine
*Adjusted for recipient age (continuous variable), donor age (categorical variable), expanded criteria donor (binary variable) and status of non-adherence assessed by the Morisky scale (time-dependent variable)

8. FIGURES

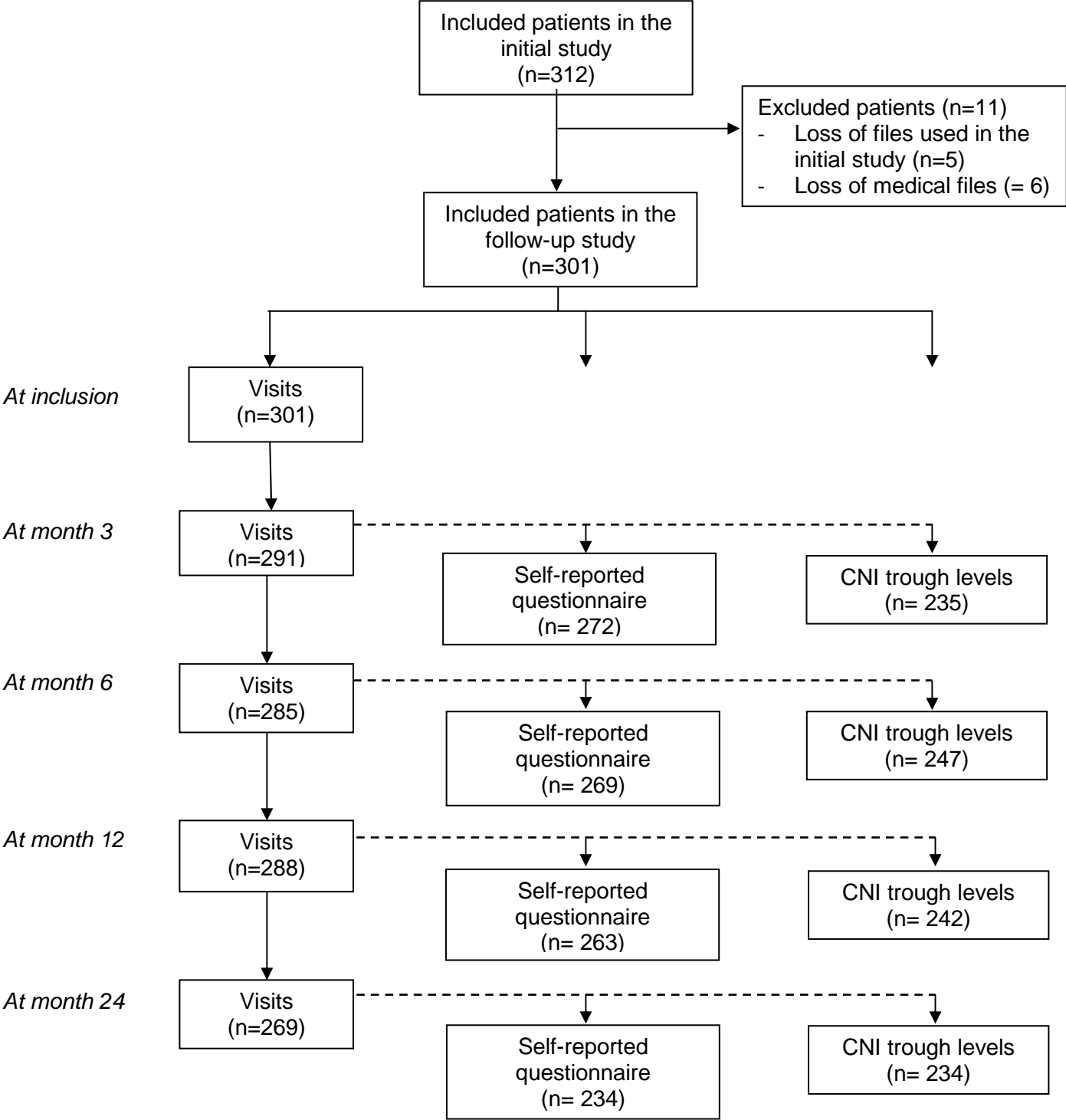


Figure 1. Study design flow chart. Each patient’s physician completed a questionnaire at inclusion and at month 3, 6, 12 and 24. Patients completed self-report questionnaires at month 3, 6, 12 and 24. CNI trough levels were collected retrospectively at month 3, 6, 12 and 24 (+/- 30 days).

9. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

10. TITRE ET RESUME EN ANGLAIS

Non-Adherence, Underimmunosuppression, and Kidney-Allograft Outcome

Introduction: In kidney transplant recipients (KTR), non-adherence (NA) would be associated with an increase of graft failure (GF) but few prospective studies with NA electronic monitoring or questionnaires have been carried out. The goal of this study was to determine if repeated NA self-reports using questionnaire was associated with 5-years graft failure.

Methods: We analyzed adult KTR who were previously included in a French NA study. NA was assessed at 3, 6, 12 and 24 months post transplantation by the Morisky scale. Many Cox models included models with time-dependent variable for NA status were performed to study the impact of NA on the hazard of GF defined as death, return in dialysis or retransplant whichever came first. We also studied the impact of under immunosuppression assessed by low calcineurin inhibitor (CNI) trough levels and CNI withdrawal at 3, 6, 12 and 24 months on GF.

Results: We included 301 patients, of whom 195 (64.7%) with no missing data. Time of follow-up was 5 years post-transplantation, if GF did not occur before. After adjustment for recipient and donor age, expanded criteria donor, low CNI trough levels and CNI withdrawal, the hazard of GF was not increased in non-adherent patients compared to adherent patients, except when NA status was determined at six months (HR 2.30; 95%CI 1.01-5.23; p=0.047). GF was reduced in patients with under immunosuppression at 12 and 24 months after adjustment for recipient and donor age, expanded criteria donor and NA status.

Conclusion: NA estimated by repeated self-reports was not associated with an increase of GF but under immunosuppression from one year post transplantation was associated with an increase of GF, whatever patient adherence assessed by self-reports.

RESUME (en français)

Introduction : En transplantation rénale, la non-adhérence (NA) est associée à une augmentation du risque d'échec de greffe mais peu d'études prospectives avec mesure de NA par pilulier électronique ou questionnaire ont été réalisées et des résultats divergents ont été retrouvés. Le but de cette étude prospective multicentrique était de déterminer si la NA mesurée de façon répétée avec un questionnaire était associée à un sur-risque de perte de greffon.

Méthodes : La NA était mesurée à 3, 6, 12 et 24 mois après la greffe par l'échelle de Morisky chez des adultes transplantés rénaux précédemment inclus dans une étude multicentrique Française. L'impact de la NA sur l'échec de greffe défini comme le premier évènement parmi le décès, le retour en dialyse ou une nouvelle transplantation a été étudiée selon plusieurs modèles de Cox (un modèle par définition de NA). Nous avons aussi étudié par des modèles de Cox l'impact de la sous-immunosuppression définie par des résiduelles basses d'anticalcineurine et un switch des anticalcineurines sur le risque d'échec de greffe.

Résultats : Nous avons inclus 301 patients, dont 195 (64,7%) avec des données complètes. Le suivi était de cinq ans après la greffe, si l'échec de greffe ne survenait pas avant. Le risque d'échec de greffe n'était pas augmenté chez les patients non-adhérents comparés aux adhérents, quelque soit la définition de la NA, sauf pour le statut d'adhérence déterminé à 6 mois post greffe (RR 2.30;IC95% 1.01-5.23; p=0.047). Après ajustement sur l'âge du receveur et du donneur, la présence de donneurs à critères élargis et le statut de NA, le risque d'échec de greffe était augmenté chez les patients ayant une sous-immunosuppression à 12 et 24 mois par rapport aux autres patients.

Conclusion : La survie de la greffe n'est pas impactée par la NA estimée par des auto-évaluations répétées dans le temps mais est diminuée chez les patients présentant une sous-immunosuppression, quelque soit le statut d'adhérence des patients.

Mots-clés : non-adhérence, survie de greffe, transplantation rénale, auto-évaluations, sous-immunosuppression

Discipline : Néphrologie

Intitulé et adresse du service de réalisation de la thèse :

Service de Néphrologie-Transplantation-Dialyse

CHU de Bordeaux

Place Amélie Raba Léon

33000 Bordeaux Cedex