

UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE Biologie – Santé

Inserm UMR-S850

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline / Spécialité : Pharmacologie

présentée et soutenue par

Dorothée FRUIT

le 18 Décembre 2014

**EPIGREN : une cohorte pharmaco-clinique
en transplantation rénale**

Objectifs, méthodes, caractéristiques des patients greffés rénaux
et de leur qualité de vie

Thèse dirigée par le Pr Marie-Laure LAROCHE et le Pr Annick ROUSSEAU

JURY :

Rapporteurs

Madame le Professeur Delphine ALLORGE, PU-PH, Université de Lille

Monsieur le Professeur Ephrem SALAME, PU-PH, Université de Tours

Examineurs

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

Madame le Professeur Annick ROUSSEAU, PU, Université de Limoges

Monsieur le Docteur Frédéric LIBERT, MCU-PH, Université de Clermont-Ferrand

Monsieur le Professeur Pierre MARQUET, PU-PH, Université de Limoges

A Rémi, à ma famille,

Remerciements

A Madame le Professeur Annick Rousseau et à Madame le Professeur Marie-Laure Laroche,

Je vous remercie d'avoir dirigé ce travail, pour vos conseils avisés, votre implication et votre patience au cours de ces quelques années.

Cette expérience m'a beaucoup appris.

A Monsieur le Professeur Pierre Marquet,

Je vous remercie de m'avoir accueilli tout d'abord au sein de l'unité de pharmacocinétique du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacologie du CHU de Limoges alors que j'étais jeune interne, puis dans l'unité Inserm UMR-S850. Tout au long de ces années vous m'avez guidé dans le domaine la recherche.

A Madame le Professeur Delphine Allorge et à Monsieur le Professeur Ephrem Salamé,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse c'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury.

A Monsieur le Docteur Frédéric Libert,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et d'être présent, par écran interposé, parmi ce jury de thèse.

A l'équipe EA3279 de Marseille,

Je vous remercie pour cette collaboration fructueuse qui nous a permis de valider un questionnaire de qualité de vie spécifique aux patients transplantés rénaux. J'espère que ce travail contribuera à une amélioration du bien-être de ces patients.

A l'équipe de recherche clinique en pharmacologie et l'équipe de l'unité Inserm UMR-S850,

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ces différents travaux, je vous suis reconnaissante de votre aide, de votre disponibilité et de vos conseils.

A l'ensemble du Centre d'Investigation Clinique,

Je vous remercie de m'avoir permis de poursuivre et terminer ce travail de thèse.

Vous m'avez fait découvrir la recherche sous un autre angle et grâce à votre soutien vous m'avez conforté dans mes choix.

A ma famille,

Merci à mes parents, mon frère et mes grands-parents qui ont su m'encourager tout au long de mon cursus universitaire en pharmacie puis en recherche. Ce travail est l'aboutissement de toutes ces années au cours desquelles vous avez toujours été auprès de moi.

Première fois depuis tant de temps que je ne suis plus étudiante...

A mes amis,

Merci d'avoir été à mes côtés, que ce soit de près à Limoges ou de plus loin à Toulouse, Bordeaux et Nice.

A Rémi,

Je te remercie pour ton soutien sans faille et tes encouragements, ta patience, ton amour...

Sans toi, je ne serai sans doute pas arrivée aux termes de ce travail. Ces derniers mois ont été difficiles mais tu as su m'épauler à chaque instant même si ce n'était pas toujours évident. Ta reconnaissance et ta confiance en moi m'ont permis d'avancer chaque jour un peu plus.

J'espère que tu continueras à me préparer de bons petits plats !

Bientôt 2015 : notre année, celle du renouveau, celle du plus beau jour de notre vie.

Je t'aime

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne :

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Table des matières	6
Table des illustrations.....	9
Table des tableaux	10
Liste des abréviations	11
Introduction	13
I – Généralités	17
I.1 – Les registres en transplantation rénale	17
I.1.1 – L'étude CTS	17
I.1.2 – Le registre SRTR	19
I.1.3 – Le registre USRDS	22
I.1.4 – Le registre ANZDATA	24
I.1.5 – Le registre ERA-EDTA	27
I.1.6 – Le registre Eurotransplant.....	28
I.1.7 – Le registre Cristal.....	29
I.1.8 – Le réseau REIN.....	31
I.1.9 – Le réseau DIVAT.....	33
I.2 – Evaluation de la qualité de vie	36
I.2.1 – Généralités / Principes	36
I.2.2 – Questionnaires génériques de qualité de vie.....	37
I.2.2.1 – Le MOS SF-36.....	37
I.2.2.2 – Le NHP	38
I.2.2.3 – L'EQ-5D	38
I.2.2.4 – Le WHOQOL.....	39
I.2.3 – Questionnaires spécifiques de qualité de vie	41
I.2.3.1 – Le HRQOL.....	41
I.2.3.2 – Le KTQ	43
I.2.3.3 – L'ESRD-SCL.....	43
I.2.3.4 – Le ReTransQol.....	44
II – Travaux personnels.....	48
II.1 - La cohorte EPIGREN : outils de recueil de données pharmacologiques, évènements indésirables, observance.....	48
II.1.1 – Justification scientifique	48
II.1.2 – Objectifs de l'étude.....	50
II.1.2.1 – Objectif principal.....	50
II.1.2.2 – Objectifs secondaires	51
II.1.3 – Patients et méthodes	51
II.1.3.1 – Type d'étude	51
II.1.3.2 – Sélection des patients.....	51
II.1.3.2.1 – Critères d'inclusion.....	52
II.1.3.2.2 – Critères de non-inclusion.....	52
II.1.3.3 – Suivi des patients	52
II.1.3.4 – Saisie des données	53
II.1.3.5 – Description des outils de recueil.....	53
II.1.3.5.1 – Le dossier médical	53
II.1.3.5.2 – L'auto-questionnaire.....	55
II.1.3.5.3 – Le carnet patient	57
II.1.3.6 – Ajustement et validation des outils de recueil	57

II.1.3.7 – Acceptabilité de l’auto-questionnaire.....	58
II.1.3.8 – Analyses statistiques.....	58
II.1.4 – Résultats.....	59
II.1.4.1 – Description des patients.....	59
II.1.4.2 – Evaluation et comparaison des outils de recueil.....	63
II.1.4.3 – Evènements indésirables, observance et qualité de vie	65
II.1.4.3.1 – Population de patients.....	65
II.1.4.3.2 – Evènements indésirables déclarés par le médecin dans le dossier médical	65
II.1.4.3.3 – Evènements indésirables déclarés par le patient dans l’auto-questionnaire	68
II.1.4.3.4 – Comparaison des évènements indésirables déclarés dans le dossier médical et ceux déclarés dans l’auto-questionnaire	69
II.1.4.3.5 – Observance au traitement	70
II.1.4.3.6 – Qualité de vie.....	70
II.1.4.4 – Acceptabilité et faisabilité des auto-questionnaires.....	71
II.1.5 - Discussion	72
II.2 – Evaluation d’une échelle de qualité de vie	81
II.2.1 – Acceptabilité et faisabilité	81
II.2.2 – Propriétés psychométriques d’un questionnaire de qualité de vie.....	82
II.2.2.1 – La validité	82
II.2.2.1.1 – La validité de structure	82
II.2.2.1.2 – La validité de critère	83
II.2.2.2 – La fiabilité.....	83
II.2.2.2.1 – La cohérence interne.....	84
II.2.2.2.2 – La reproductibilité	84
II.2.2.3 – Sensibilité aux changements.....	84
II.2.3 – Réévaluation d’une échelle de qualité de vie chez les patients transplantés rénaux : le ReTransQol	85
II.2.3.1 – Résultats du développement du ReTransQol version 1.....	86
II.2.3.2 – Application du ReTransQol version 1 aux patients transplantés rénaux greffés depuis moins d’un an	86
II.2.3.3 – Réévaluation du ReTransQol.....	87
II.2.3.4 – Application du ReTransQol version 2 aux patients Epigren	88
II.2.3.4.1 – Acceptabilité et faisabilité	90
II.2.3.4.2 – Propriétés psychométriques du ReTransQol version 2 dans la population cible	90
II.2.3.4.2.1 – Validité du questionnaire.....	91
II.2.3.4.2.1.1 – Validité de structure.....	91
II.2.3.4.2.1.2 – Validité de critère	91
II.2.3.4.2.1.3 – Analyse en composante principale	93
II.2.3.4.2.2 –Fiabilité du questionnaire	95
II.2.3.4.2.2.1 – Cohérence interne	95
II.2.3.4.2.2.2 - Reproductibilité.....	96
II.2.3.4.2.3 – Sensibilité aux changements.....	97
II.2.4 – Evolution des scores de qualité de vie des patients transplantés rénaux durant la première année post-greffe.....	102
II.2.5 - Discussion	103
III – Perspectives – Mise en place de la cohorte Ephegren.....	110
III.1 – Contexte de l’étude.....	110

III.2 – Objectif principal.....	113
III.3 – Objectifs secondaires.....	114
III.4 – Déroulement de l'étude	114
III.5 – Bilan pratique	116
III.5.1 – Soumission aux autorités règlementaires	116
III.5.2 – Positionnement par rapport au réseau national DIVAT.....	116
III.5.3 – Bilan des inclusions.....	116
Conclusion.....	118
Bibliographie.....	122
Annexes.....	134
Annexe 1 : Questionnaire de qualité de vie SF-36.....	134
Annexe 2 : Questionnaire EQ-5D	137
Annexe 3 : ReTransQol version 1	138
Annexe 4 : Publication concernant la cohorte Epigren	142
Annexe 5 : Publication telle que soumise dans Quality of Life Research	143
Annexe 6 : ReTransQol version 2.....	144

Table des illustrations

Figure 1 : a) Demi-vie du greffon rénal (en années) depuis 1991 et jusque 2009 b) Nombre de transplantés rénaux porteurs d'un greffon fonctionnel au 30 juin de chaque année entre 1998 et 2012 (15)	20
Figure 2 : Survie du greffon chez les patients transplantés rénaux en 2007 (greffons issus d'un donneur décédé) (15)	21
Figure 3 : a) Incidence du premier épisode de rejet aigu au cours des cinq premières années de greffe selon le statut du donneur dans la cohorte de patients greffés entre 2006 et 2010 b) Incidence de lymphome post-transplantation selon le statut sérologique pré-greffe pour l'EBV dans la cohorte de patients greffés entre 2006 et 2010 (15).....	22
Figure 4 : Suivi des patients dans la cohorte Epigren	53
Figure 5 : Déroulement de l'étude Epigren.....	58
Figure 6 : Correspondance entre le nombre de visites et le nombre d'auto-questionnaires complétés au cours d'une visite pour chaque période post-greffe	65
Figure 7 : Evolution des scores de qualité de vie des dimensions évaluées par le ReTransQol chez les patients Epigren durant la première année post-transplantation.....	102
Figure 8 : Courbe d'inclusions dans la cohorte Ephegren	117

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques des questionnaires génériques de qualité de vie.....	40
Tableau 2 : Caractéristiques des questionnaires de qualité de vie spécifiques aux patients transplantés rénaux	45
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients (n=431 patients)	60
Tableau 4 : Analyse de sensibilité et spécificité des outils de recueil (n=191 patients).....	64
Tableau 5 : Principaux évènements indésirables déclarés dans le dossier médical (n=402 patients)	67
Tableau 6 : Principaux évènements indésirables rapportés par les patients dans les auto-questionnaires (n=402 patients)	68
Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et médicales des patients de la cohorte Epigren au 1 ^{er} mois post-greffe ayant participé à l'évaluation du ReTransQol version 2 chez les transplantés rénaux depuis moins d'un an (n=334 patients)	89
Tableau 8 : Acceptabilité et faisabilité du ReTransQol version 2 chez les patients Epigren .	90
Tableau 9 : Validité de structure du ReTransQol version 2 aux différentes périodes post-transplantation chez les patients Epigren	91
Tableau 10 : Corrélation entre les scores de qualité de vie du ReTransQol et du SF-36 aux différentes périodes post-transplantation	92
Tableau 11 : Analyse en composante principale aux différentes périodes post-transplantation	94
Tableau 12 : Coefficients alpha de Cronbach de chaque dimension du ReTransQol version 2 selon le délai post-greffe	95
Tableau 13 : Evolution du score de qualité de vie de chaque dimension du ReTransQol entre M3 et M6 chez les patients sans évènement médicalement significatif.....	97
Tableau 14 : Evolution du score de qualité de vie de chaque dimension du ReTransQol entre M3 et M6 chez les patients avec un évènement médicalement significatif (n=18 patients)....	98
Tableau 15 : Indice d de Cohen de chaque dimension du ReTransQol pour les patients avec ou sans évènement médicalement significatif entre M3 et M6.....	98

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIRs	Associations d'Aide aux Insuffisants Rénaux
ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis And Transplant registry
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de la Recherche dans le domaine de la Santé
CD	Cluster of Differentiation
CDS	Comprehensive Dialysis Study
CMV	Cytomégalovirus
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CTS	Collaborative Transplant Study
D	Donneur
DCI	Dénomination Commune Internationale
DPG	Délai Post-Greffe
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DIVAT	Données Informatisées et Validées en Transplantation
DOM-TOM	Départements et Territoires d'Outre-Mer
EA	Equipe d'Accueil
EBV	Epstein-Barr Virus
eCRF	Electronic Case Report Form
EDTA	Ethylène Diamine Tétra Acétique
EPHEGREN	Etude de Pharmaco-économie chez les patients Greffés Rénaux
EPIGREN	Etude Pharmaco-épidémiologique chez les patients Greffés Rénaux
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions "Visual Analogue Scale"
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ESDP	Eurotransplant Senior DR-compatible Program
ESP	Eurotransplant Senior Program
ESRD-SCL	End-Stage Renal Disease – Symptom CheckList transplantation module
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FG	Fear of losing the Graft / Peur de la perte du greffon
FNAIR	Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux
HAS	Haute Autorité de Santé
HHV-5	Human HerpesVirus 5
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Health Related Questionnaire of Quality of Life
IC	Intervalle de Confiance
IDV	Item Discriminant Validity
IIC	Internal Item Consistency correlation coefficient
IMPDH	Inosine-5'-MonoPhosphate Dehydrogénase
Inserm	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IQOLA	International Quality Of Life Assessment
ISO	International Organization for Standardization
ITAS	Immunosuppressant Therapy Adherence Scale

IV	Intra-Veineux
KTFS	Kidney Transplant Failure Score
KTQ	Kidney Transplant Questionnaire
M	Mois
MARS	Medication Adherence Rating Scale
Max	Maximum
MC	Medical Care / Qualité des soins
MCS	Mental Composite Score
MDRD	Modification of the Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MH	Mental Health / Santé mentale
Min	Minimum
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale
MOS	Medical Outcomes Study
m-TOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NF-kB	Nuclear Factor-kappa light chain enhancer of activated B cells
NHP	Nottingham Health Profile
NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases
NP	Non Précisé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCS	Physical Composite Score
PH	Physical Health / Santé physique
PRA	Panel Reactive Antibody
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
Q	Question
QALY	Quality Adjusted Life Years
QdV	Qualité de Vie
QOL	Quality of Life
QUAVIREIN	Etude nationale de qualité de vie – Volet greffe et dialyse
R	Receveur
REIN	Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie
RR	Risque Relatif
SF	Social Functioning / Fonctionnement Social
SF-36	Short Form 36 items
SIP	Sickness Impact Profile
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TR	Treatments / Traitements
UGT	Uridine diphosphate GlucuronosylTransférase
UMR	Unité Mixte de Recherche
UNOS	United Network for Organ Sharing
USRDS	United States Renal Data System
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
vs.	<i>versus</i>
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life instrument

Introduction

Il y a près de 60 ans, à l'hôpital Necker de Paris, avait lieu la première transplantation rénale à partir d'un donneur vivant. Cocorico !

Aujourd'hui, dans la plupart des pays pratiquant la transplantation, le rein est l'organe le plus greffé. Cette technique permet au patient atteint d'une insuffisance rénale terminale de retrouver l'ensemble des fonctions rénales perdues lors de pathologies ayant un impact sur les reins (diabète, hypertension, glomérulopathie...). L'altération du fonctionnement rénal faisant suite à ces pathologies conduit progressivement et de façon irréversible à un défaut de filtration sanguine et à la perte des fonctions endocrines (production de rénine et sécrétion d'érythropoïétine). Lorsque ce stade de la maladie est atteint, plusieurs techniques de suppléance de la fonction rénale sont possibles :

- l'hémodialyse,
- la dialyse péritonéale,
- la transplantation.

La dialyse permet uniquement de pallier au défaut de filtration et d'épuration du rein natif par l'intermédiaire d'un circuit extracorporel (hémodialyse) ou par la capacité de filtration du péritoine (dialyse péritonéale). C'est pourquoi le traitement médical du patient dialysé est lourd. La transplantation, qui consiste à remplacer les reins déficients par un rein sain provenant d'un sujet décédé (mort encéphalique ou arrêt cardiaque) ou d'un donneur vivant compatible, permet de retrouver l'ensemble des fonctions rénales. Cette technique de suppléance présente toutefois un inconvénient. Un traitement immunosuppresseur à vie est nécessaire afin de limiter la réaction immunitaire dirigée contre le greffon. Il a pour objectif de maintenir le greffon fonctionnel en ciblant l'activation des lymphocytes T, la production de cytokines et l'expansion clonale vis-à-vis de cet organe étranger. Cette immunosuppression est indispensable au bon déroulement de la greffe mais est contraignante. Il existe de nombreux effets secondaires et des risques de toxicité, notamment rénale.

En 2013, 3 074 transplantations rénales ont été réalisées en France alors que plus de 14 000 patients étaient en attente d'une greffe rénale. La survie du greffon après une

transplantation rénale est bonne mais pas encore satisfaisante, puisqu'elle n'atteint que 91,2% à un an et surtout 79,5% à 5 ans post-greffe (1).

Afin d'améliorer la survie du greffon et du patient, de nombreuses études cliniques sont conduites, principalement lors de la première année post-transplantation alors que moins d'études sont menées à plus long terme. Le rejet aigu et chronique ainsi que la néphrotoxicité des immunosuppresseurs sont des facteurs de perte du greffon à long terme. L'observance au traitement, les médicaments associés et les caractéristiques pharmacogénétiques sont des facteurs peu pris en compte dans les cohortes, registres et autres études portant sur les transplantés rénaux. Ils peuvent cependant influencer leur survie et celle du greffon, ainsi que la qualité de vie des patients. Le suivi des patients transplantés rénaux à long terme est donc important, tout comme le recueil des données pharmacologiques, afin d'identifier des facteurs liés à la survie et ainsi proposer des axes d'amélioration de la prise en charge du patient.

La qualité de vie des patients joue un rôle essentiel dans la réussite de la transplantation. L'évaluation de ce paramètre subjectif connaît actuellement un véritable essor dans le monde de la santé (2). En effet, la qualité de vie représente un indicateur de santé, mais également un critère d'évaluation des traitements en recherche clinique et un outil majeur en médico-économie pour la pondération de la durée de vie des patients. Bien que la qualité de vie soit un concept complexe, multidimensionnel et subjectif, des questionnaires et des échelles, génériques ou spécifiques à une pathologie, existent pour son évaluation. La conception tout comme la modification de ces questionnaires suivent une méthodologie précise afin de déterminer leurs capacités à retranscrire la qualité de vie. Ils permettent d'obtenir des scores qui traduisent de manière numérique le ressenti que porte le patient sur son propre état de santé.

Le coût de la transplantation est important, environ 20 000 euros par an et par patient, mais il reste sensiblement inférieur à celui de l'hémodialyse (65 000 euros par an). Les médicaments représentent une part importante du coût de prise en charge de la transplantation (3). Certains d'entre eux sont indispensables, tels que les immunosuppresseurs, mais génèrent la co-prescription d'autres traitements du fait de leurs effets secondaires notamment infectieux. Or, selon les centres de transplantation, le délai post-greffe et les risques associés à la greffe, ces stratégies thérapeutiques diffèrent. Il existe peu d'études les comparant en France. Une étude de suivi à moyen terme des patients transplantés rénaux permettrait notamment d'identifier les stratégies thérapeutiques les plus favorables en termes de rapport

coût-efficacité pondéré par la qualité de vie, c'est-à-dire le rapport coût-utilité. Des recommandations de prise en charge pourraient alors être proposées afin de réduire les variabilités de prescription et donc diminuer les coûts pour la société.

L'épidémiologie de la transplantation rénale, les déterminants de la survie du greffon et du patient, les facteurs de risque de perte du greffon sont étudiés dans les diverses régions du globe par l'intermédiaire de registres, réseaux et études de cohorte. Ces derniers seront présentés dans la première partie de ce travail : leur étendue, leurs objectifs et leurs axes de recherche. La qualité de vie des patients insuffisants rénaux est influencée par la transplantation. Ce paramètre subjectif est évalué par l'intermédiaire de questionnaires génériques ou spécifiques à ce groupe de patients. Les caractéristiques de ces échelles seront exposées dans un second paragraphe de la première partie de ce travail.

Les facteurs pharmacologiques tels que la qualité de vie, l'observance au traitement, l'exposition aux immunosuppresseurs et la pharmacogénétique sont des paramètres peu étudiés dans les registres et cohortes de transplantés rénaux décrits dans les généralités. Or, ces paramètres peuvent avoir un impact sur le devenir de la greffe et du patient. Dans ce contexte, nous avons été amené à mettre en place la cohorte Epigren, une étude pharmaco-clinique portant sur les transplantés rénaux en France. Les objectifs, le design de l'étude et les principaux résultats seront présentés dans une deuxième partie de ce travail.

La qualité de vie des patients inclus dans l'étude Epigren a été évaluée par le seul questionnaire spécifique aux transplantés rénaux disponible en français : le ReTransQol. Cependant, ce dernier a été développé dans une population de patients greffés depuis plus d'un an. Après la réévaluation de ce questionnaire, la seconde version du ReTransQol a été validé avec les données des patients de l'étude Epigren ayant complété le questionnaire au cours de la première année post-transplantation. Ce dernier travail, effectué en collaboration avec l'équipe ayant élaboré le ReTransQol (EA3279 à Marseille), sera présenté dans un second paragraphe des travaux personnels.

PARTIE I

I – Généralités

I.1 – Les registres en transplantation rénale

Les registres ainsi que les cohortes sont conçus pour le suivi longitudinal et à long terme de groupes de patients, souvent atteints d'une même pathologie. Leur intérêt est d'identifier des facteurs influençant la survie, l'état de santé et l'évolution de la maladie. La rigueur méthodologique de ces études et donc la qualité de leurs bases de données est essentielle.

En transplantation rénale, de nombreux registres ont été mis en place à travers le monde pour le suivi des patients greffés. Ces registres, grâce à la collecte de nombreuses données, ont pour objectif de décrire l'état de santé de la population des transplantés rénaux, les divers modes de prise en charge diagnostique et thérapeutique, et d'identifier les principaux déterminants de l'évolution de la pathologie.

Nous aborderons dans cette partie la description des registres existants aux Etats-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande, en Europe et en France.

I.1.1 – L'étude CTS

L'étude CTS (Collaborative Transplant Study) fait suite à la nécessité d'obtenir un meilleur aperçu des risques et des problèmes complexes dus à la transplantation d'organe (rein, cœur, poumon, foie et pancréas). L'étude a été initiée en 1982 et se base sur la coopération volontaire des centres de transplantation à travers le monde. Il s'agit de la plus grande étude internationale de ce type avec la participation active de plus de 400 centres de transplantation d'organes à travers 45 pays. Elle est coordonnée par le service d'immunologie en transplantation de l'Université d'Heidelberg en Allemagne (4).

Son but est strictement scientifique en partant de l'idée que l'expérience de chacun peut contribuer aux connaissances de tous afin de mieux connaître les facteurs d'interactions complexes et analyser les événements rares survenant pendant le suivi de la transplantation.

De nombreuses études ancillaires prospectives et rétrospectives sont menées dans divers domaines de recherche, concernant :

- les effets des immunosuppresseurs et de la combinaison des traitements : l'étude Symphony a démontré que l'association de tacrolimus et de mycophénolate mofétil, pour le traitement immunosuppresseur d'entretien, permettait d'obtenir les effets protecteurs les plus puissants (le tacrolimus améliorait la production d'IL-4 par les lymphocytes T CD₄⁺ ; le mycophénolate mofétil diminuait la production d'IL-10 par les lymphocytes T CD₄⁺, l'expression des récepteurs à l'IL-6 par les lymphocytes B et la formation de cellules sécrétant des immunoglobulines) (5),
- la toxicité des immunosuppresseurs à long terme,
- les causes d'ordre immunologique ou non-immunologique de perte du greffon à long terme,
- les facteurs influençant la survie des patients : Sund F et al. ont montré que la prophylaxie anti-cytomégalovirus avec de faibles doses de valaciclovir (3 gr/jour) au cours des 3 premiers mois post-greffe permettait d'augmenter la survie du greffon et du patient, et de diminuer l'incidence de la maladie à cytomégalovirus (6),
- les techniques de typage tissulaire,
- l'influence de la compatibilité HLA sur la survie du greffon : Opelz G et al. ont démontré qu'il existait des relations entre le mésappariement HLA et la survie du greffon issu d'un donneur cadavérique, le décès suite à une pathologie cardio-vasculaire ou une infection, la survenue d'un lymphome non-hodgkinien, l'apparition d'une ostéoporose post-transplantation et de fractures osseuses (7),
- les stratégies d'attribution des organes et le temps passé en liste d'attente,
- l'incidence des cancers post-transplantation : Opelz G et al. ont démontré que les discordances au niveau du locus HLA-DR étaient un important facteur de risque de lymphome non-hodgkinien post-transplantation, notamment au niveau du système nerveux central et des reins, tandis que deux mésappariements HLA-B augmentaient le risque de développement de lymphome rénal (8).

Afin de mener à bien l'ensemble de ces études, les données cliniques et biologiques sont recueillies dès la transplantation, au 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème} mois post-transplantation puis tous les ans durant tout le suivi du patient.

Les avantages de l'étude CTS reposent sur la taille du consortium et sur le travail actif de chacun de ces centres. De plus, afin d'obtenir des analyses statistiques précises, les centres inactifs et inobservants à la procédure de saisie des données sont désactivés.

I.1.2 – Le registre SRTR

Le registre SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients) (9), créé aux Etats-Unis, permet le recueil de nombreuses données à propos des patients américains inscrits sur liste d'attente de greffe rénale et de leur devenir (dialyse, transplantation...) grâce au réseau OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) (10).

Les objectifs du registre SRTR sont (11) :

- la conception et la réalisation d'analyses statistiques rigoureuses à partir des données recueillies,
- la diffusion de l'information et des rapports annuels.

Les données collectées comprennent les caractéristiques démographiques à chaque période de recueil (*i.e.* à la transplantation, à 6 et 12 mois post-transplantation puis une fois par an), le groupe sanguin et le système HLA, la maladie rénale initiale, les précédente(s) transplantation(s), le temps d'ischémie froide, le taux de PRA (Panel Reactive Antibody) et le taux d'anticorps anti-HLA, les sérologies virales pré-greffe et post-greffe, les traitements immunosuppresseurs d'induction et d'entretien, le devenir de la greffe et du patient.

Les études épidémiologiques en transplantation réalisées à partir des données du registre SRTR portent notamment sur :

- l'impact du mismatch HLA sur le devenir des patients transplantés (12) : Meier-Kriesche HU et al. ont montré qu'un faible taux de compatibilité HLA lors d'une première greffe rénale pouvait avoir un impact négatif sur la survie du greffon et des patients nécessitant une seconde greffe (13),
- les facteurs influençant le temps passé sur liste d'attente,
- la progression de la pathologie pendant la période où le patient est sur liste d'attente,
- les facteurs de risque de perte du greffon : Snyderman DR et al. ont démontré que la prévention anti-cytomégalovirus par immunoglobulines (combinés ou non à d'autres antiviraux) était associée à une diminution du risque de décès (HR=0,79,

[IC_{95%} 0,72 – 0,87], p <0,001) et de perte du greffon (HR=0,78, [IC_{95%} 0,72 – 0,86], p <0,001) ; tout comme les antiviraux seuls (HR=0,79, [IC_{95%} 0,74 – 0,83], p <0,001 ; HR=0,78, [IC_{95%} 0,74 – 0,83], p <0,001, respectivement) chez les patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque (14).

Le dernier rapport annuel du registre SRTR, en 2012, indique qu'aux Etats-Unis, les patients ayant reçu un greffon rénal sont de plus en plus nombreux (14 916 en 2002 vs. 16 526 en 2012). Près d'un tiers d'entre eux (32,3%) ont bénéficié d'un greffon issu d'un donneur vivant en 2012 (15).

La proportion de perte du greffon diminue peu à peu au fur et à mesure des années. De plus, la demi-vie du greffon au moment de la transplantation tend à augmenter avec le temps traduisant les progrès qui ont été effectués pour la survie du greffon (Figure 1.a). De la même manière, le nombre de patients porteurs d'un greffon fonctionnel est en forte progression (d'environ 75 000 en 1998 à 179 300 en 2012) (Figure 1.b). Cependant, la pente de la survie à long terme n'a pas réellement été améliorée au cours des deux dernières décennies (16).

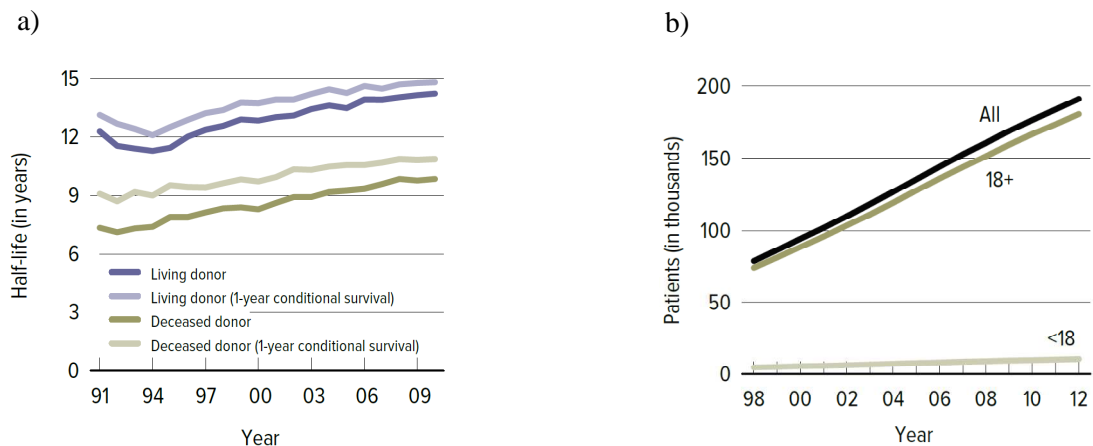


Figure 1 : a) Demi-vie du greffon rénal (en années) depuis 1991 et jusque 2009
b) Nombre de transplantés rénaux porteurs d'un greffon fonctionnel au 30 juin de chaque année entre 1998 et 2012 (15)

La croissance du nombre de patients porteurs d'un greffon fonctionnel s'explique par la diminution du taux de perte du greffon et de retour en dialyse à court terme, et par l'augmentation du nombre de transplantations réalisées.

En parallèle de l'amélioration du suivi du transplanté rénal, l'évolution des stratégies thérapeutiques immunosuppressives pourrait en partie expliquer la plus forte proportion de patients greffés avec une bonne fonction rénale, c'est-à-dire avec un débit de filtration glomérulaire estimé à plus de 60 mL/min/1,73 m² (le débit de filtration glomérulaire estimé à 3 mois post-transplantation est supérieur à 60 mL/min/1,73 m² chez 38% en 1998 vs. 48% en 2012 des patients) (15).

La richesse des données recueillies et le nombre important de patients favorisent la réalisation d'analyses en sous-groupes, notamment pour la survie, ou encore pour l'incidence des évènements indésirables liés à la greffe (15).

Parmi les patients porteurs d'un greffon issu d'un donneur décédé, la survie du greffon est de 83% à 5 ans post-greffe chez les patients atteints de polykystose rénale et diminue à 71% chez les patients diabétiques (Figure 2).

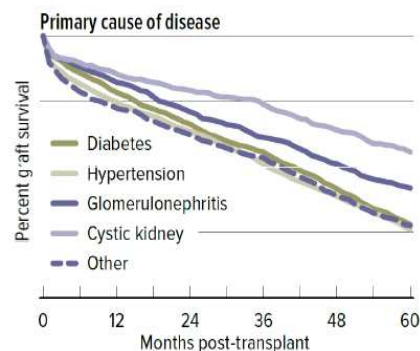


Figure 2 : Survie du greffon chez les patients transplantés rénaux en 2007 (greffons issus d'un donneur décédé) (15)

Parmi les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre 2006 et 2010, l'incidence du premier rejet aigu au cours des 5 premières années post-greffe semble plus élevée lorsque le greffon provient d'un donneur décédé (18% vs. 16%) (Figure 3.a). Dans cette même cohorte (2006-2010), l'incidence de lymphome post-transplantation chez les patients avec une sérologie négative en pré-greffe pour le virus EBV (Epstein-Barr virus) en pré-greffe semble plus forte que chez les autres patients (1,3% vs. ≈ 0,5%) (Figure 3.b).

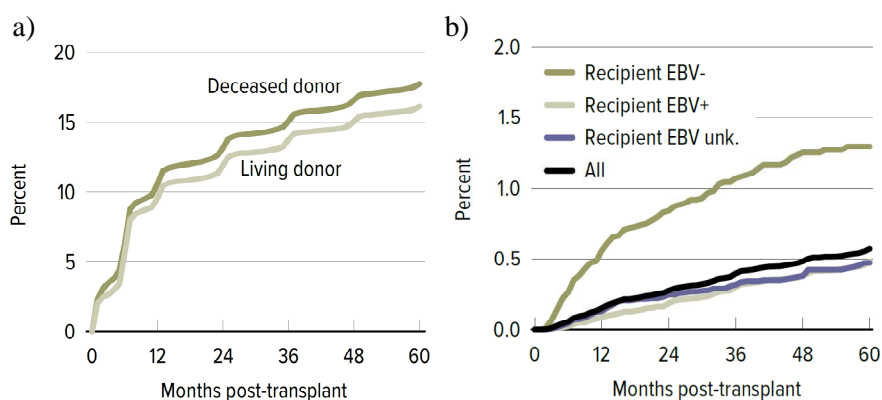


Figure 3 : a) Incidence du premier épisode de rejet aigu au cours des cinq premières années de greffe selon le statut du donneur dans la cohorte de patients greffés entre 2006 et 2010
 b) Incidence de lymphome post-transplantation selon le statut sérologique pré-greffe pour l'EBV dans la cohorte de patients greffés entre 2006 et 2010 (15)

Les informations obtenues par l'intermédiaire du registre SRTR sont intéressantes. En effet, les Etats-Unis sont un large territoire et le nombre de transplantations rénales y est important.

De plus, le registre SRTR regroupe l'ensemble des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (liste d'attente de greffe, donneurs décédés ou vivants, transplantation, appariement donneur/receveur, résultats de la greffe). De cette manière, les patients peuvent être suivis pendant toute la période de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Toutefois, peu de données biologiques et pharmacologiques sont collectées. Les analyses statistiques en rapport avec ces données sont donc peu nombreuses.

I.1.3 – Le registre USRDS

L'USRDS (United States Renal Data System), par l'intermédiaire d'une base de données nationale, recueille, analyse et diffuse les informations concernant l'incidence, la prévalence, les modalités de traitements et les caractéristiques des patients atteints de pathologies rénales chroniques et d'insuffisance rénale terminale aux Etats-Unis. Il décrit aussi les indicateurs cliniques et les soins de prévention, l'hospitalisation, les coûts et la survie chez ces patients. Ce système est financé par l'institut national du diabète et des pathologies digestives et rénales (NIDDK). Le personnel de l'USRDS collabore avec les membres des services d'assurance maladie et les centres d'aide médicale, le réseau UNOS (United Network

for Organ Sharing) (17), les réseaux de patients insuffisants rénaux en phase terminale afin de partager et améliorer l'exactitude des données de ces patients (18).

Les objectifs principaux définissant la mission de l'USRDS sont :

- de caractériser la population des patients atteints d'insuffisance rénale terminale,
- de décrire la prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale terminale ainsi que l'évolution de la maladie et de la mortalité,
- d'étudier les relations entre les caractéristiques démographiques des patients, les modalités de traitement et la morbidité,
- de rapporter les coûts de traitement de l'insuffisance rénale et la charge totale de l'insuffisance rénale terminale aux Etats-Unis,
- d'identifier de nouveaux domaines d'études sur la pathologie rénale et soutenir la recherche institutionnelle,
- de fournir des données et des échantillons à l'échelon national afin de soutenir la recherche des centres spécialisés.

Plusieurs études ont eu lieu par l'intermédiaire de ce registre :

- l'étude ACTIVE / ADIPOSE prospective et multicentrique avait pour objectifs d'étudier (i) les associations entre les paramètres cardiovasculaires et la nutrition, (ii) les paramètres cardiovasculaires et la réhabilitation du patient, et (iii) la réhabilitation et la nutrition chez les patients hémodialysés (19) ;
- l'étude CDS (Comprehensive Dialysis Study) a permis d'évaluer l'activité physique et la qualité de vie chez les patients dialysés et d'étudier les relations entre les apports nutritionnels, les marqueurs de l'état nutritionnel et de l'inflammation, l'activité physique, les capacités du patient, les symptômes et la qualité de vie (20).

Le rapport annuel de l'USRDS consacre un chapitre aux données des patients transplantés. Les analyses retrouvées dans ce rapport sont plus précises que celles du registre SRTR. En effet, les analyses incluent les taux ajustés de transplantation à partir d'un donneur vivant ou décédé selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le diagnostic ; le taux ajusté de transplantation selon le type de donneur et selon l'état de résidence du patient américain ; le taux de reprise retardée de fonction du greffon selon le type de donneur ; le taux de vaccination contre la grippe ou de recherche d'une hyperlipidémie à un an post-greffe selon

l'âge du patient ; le taux de prescription dans les 6 premiers mois de greffe de médicaments à visée cardio-vasculaire, d'hypolipémiants ou d'antidiabétiques par sous-classe thérapeutique et selon le type de donneur (21).

Les points forts de l'USRDS sont la taille et la représentativité de la population étudiée, puisqu'il inclut de manière quasi-exhaustive les patients en insuffisance rénale terminale aux Etats-Unis. De plus, il est en relation avec les requêtes du système de santé américain (22).

Les limites de ce registre sont (22) :

- le manque d'une validation continue des méthodes de recueil,
- l'absence de données biologiques et de comorbidités complètes lors de l'inclusion du patient, induisant un biais de survie initiale,
- le manque d'informations sur les causes de décès des patients.

I.1.4 – Le registre ANZDATA

Le registre australien et néo-zélandais ANZDATA (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) collecte de nombreuses données relatives au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, et notamment par la dialyse ou la transplantation (23). Ce registre existe, dans sa forme actuelle, depuis le milieu des années 1970, lorsque les registres de dialyse et de transplantation des deux pays ont été réunis (24). Il s'agit d'un projet mis en œuvre par la Société de Néphrologie d'Australie et de Nouvelle-Zélande et selon la politique de Santé rénale en Australie (25).

Les objectifs de ce registre sont nombreux et incluent (24) :

- la description des niveaux d'activité et des caractéristiques des patients bénéficiant d'une transplantation rénale,
- la présentation des résultats de chaque centre de transplantation à des fins d'assurance qualité,
- la communication des résultats globaux et des tendances au niveau national,
- l'utilisation de l'ensemble des données afin de réaliser des études épidémiologiques.

Les études réalisées grâce aux données du registre ont donné lieu à plusieurs publications. Les plus intéressantes ont tiré parti des points forts de ce registre : le suivi à long terme des patients, l'inclusion de tous les patients transplantés en Australie et en Nouvelle-Zélande. Les questions les plus cliniquement pertinentes abordent les sujets suivants :

- la définition des facteurs de risque de cancer chez les transplantés rénaux (travail en collaboration avec les registres nationaux des cancers) : les données de l'étude de Vajdic CM et al. suggéraient que les infections virales faisant suite à l'immunosuppression avaient un rôle dans la survenue de cancers chez les patients transplantés rénaux (26),
- l'étude de Brignanti EM et al. n'a pas permis de déterminer des facteurs de risque de récurrence de la glomérulonéphrite post-transplantation (27),
- la récurrence de la néphropathie à immunoglobuline A en post-transplantation avec :
 - le mismatch HLA : l'étude de McDonald SP et al. a démontré que le risque de récurrence de la néphropathie à immunoglobuline A était plus important chez les patients bénéficiant d'un greffon de donneur vivant (HR=8,5, [IC_{95%} 4,8 – 15,2], p<0,001) par rapport à celui d'un donneur décédé (HR=4,5, [IC_{95%} 2,6 – 7,5], p<0,001) (28),
 - la prescription de corticoïdes : Clayton P et al. ont démontré que l'utilisation de corticoïdes était associée à une diminution du risque de récurrence de la néphropathie à immunoglobuline A (29),
- le devenir des greffons rénaux droit et gauche issus de donneurs décédés : l'étude de Vacher-Coponat H et al. a montré que la survie du greffon à un an post-transplantation était plus faible avec un rein droit par rapport au rein gauche (89,1 vs. 91,1%, p = 0,001) (30),
- l'évolution à long terme chez les enfants bénéficiant des traitements de substitution de la fonction rénale : l'étude de McDonald SP et al a démontré que la survie des enfants ayant bénéficié d'une transplantation rénale était plus importante que chez les patients traités par dialyse (31).

De plus, le registre ANZDATA a permis la création d'un réseau et de groupes de travail de professionnels de santé (néphrologues, chirurgiens, infirmières) en Australie et en Nouvelle-Zélande. Ils fournissent un avis pertinent sur la modification du recueil des données du registre et participent à l'élaboration du rapport annuel.

Les données recueillies sont riches : démographie, comorbidités, historique de la pathologie rénale, données immunologiques (mismatch HLA, taux de PRA), épisodes de rejet, récurrence de la pathologie rénale, fonction rénale, traitement immunosuppresseur et devenir du greffon (24).

Le registre ANZDATA présente l'ensemble des données recueillies et les analyses dichotomisées pour l'Australie et pour la Nouvelle-Zélande. Les analyses sont donc toutes réalisées en sous-groupes selon le pays transplantateur. On retrouve notamment le nombre de transplantations selon l'âge des patients et le type de donneur ; le nombre de transplantations selon l'année et le rang de la greffe ; le taux de transplantation en fonction de l'origine ethnique du receveur (caucasiens, aborigènes, patients du détroit de Torres, patients du Pacifique) ; le nombre de transplantations selon les régions australiennes ; le nombre de greffons fonctionnels selon le pays, le type de donneur, l'âge du patient, le nombre de greffes antérieures, le sexe et l'origine ethnique du receveur ; le taux de rejet selon l'année, le type de donneur et le nombre de greffe dont a bénéficié le patient ; le taux de survie du patient et du greffon à court et long termes selon le statut du donneur et selon le rang de la transplantation ; les traitements immunosuppresseurs selon le délai post-greffe (initial, 12 et 24 mois post-greffe) ; les traitements d'induction prescrits (anticorps monoclonaux, immunoglobulines, sérum anti-lymphocytaire) selon l'année de la greffe (23).

L'avantage du registre ANZDATA, qui recueille des données de patients dialysés ou transplantés rénaux, est que ces derniers sont suivis tout au long du traitement de substitution rénal, que ce soit par la dialyse ou par la transplantation.

Les limites du registre sont, d'une part, l'absence d'audit car il s'agit d'un registre à participation volontaire ; d'autre part, le manque du recueil de certaines données telles que l'observance du patient, des valeurs biologiques, les hospitalisations, ou encore la qualité de vie.

I.1.5 – Le registre ERA-EDTA

Ce registre a été créé en juin 2000 par l'association rénale européenne et l'association européenne de dialyse et de transplantation (ERA-EDTA). Il collecte des données à travers toute l'Europe concernant les différentes stratégies de substitution de la fonction rénale grâce aux registres nationaux et régionaux (32).

Les objectifs de ce registre sont :

- de compléter et de tirer partie des analyses réalisées par chaque registre national,
- de comparer l'évolution des maladies rénales et de leurs traitements dans les différents pays membres d'ERA-EDTA (33),
- d'étudier les résultats des traitements de substitution de la fonction rénale (34,35),
- d'analyser les registres nationaux dans lesquels le nombre de patients suivis est faible,
- d'établir les caractéristiques démographiques de l'insuffisance rénale dans les pays membres.

Ainsi, des études épidémiologiques concernant le traitement de substitution de la fonction rénale peuvent être réalisées. D'autres études plus spécifiques avec un groupe restreint de patients peuvent permettre de répondre à des questions cliniques précises du quotidien.

Les données (date de naissance, sexe, cause de l'insuffisance rénale, date du début de traitement de substitution, date et cause du décès) sont recueillies annuellement par les registres nationaux ou régionaux.

Le système de management de la qualité du registre ERA-EDTA a été certifié selon la norme ISO 9001. De plus, le registre ERA-EDTA collabore avec les registres de patients bénéficiant d'un traitement de substitution rénale des autres continents afin de réaliser des analyses communes et améliorer les systèmes de codage et les définitions utilisés par ces différents registres. Le registre ERA-EDTA aide aussi les pays dépourvus de registre national à développer leur propre registre et ainsi collaborer à l'ERA-EDTA dans le but d'incorporer leurs données dans le registre européen.

Cependant, le rapport annuel fait part des données selon le statut du donneur, le rang de transplantation, la survie du greffon et du patient, le pays membre, le sexe, la classe d'âge, la pathologie rénale initiale et le mode de substitution de la fonction rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation).

Ce rapport annuel ne propose pas de synthèse globale des données collectées au niveau européen (36). Cette synthèse pourrait notamment permettre de comparer les résultats de la transplantation en Europe par rapport aux Etats-Unis.

I.1.6 – Le registre Eurotransplant

L'organisation Eurotransplant a été créée en 1967 par le Pr Jon J. van Rood, aux Pays Bas. Initialement, Eurotransplant permettait de faire correspondre au mieux les caractéristiques HLA entre le donneur et le patient sur liste d'attente d'un greffon rénal, grâce à une base de données centralisée à partir de 12 sites de transplantation européens. Aujourd'hui, ce système permet aussi d'attribuer les greffons hépatiques, cardiaques, pancréatiques, pulmonaires et intestinaux (37).

Eurotransplant facilite l'attribution des greffons issus de donneurs décédés aux patients des services de transplantation des pays membres. Les missions d'Eurotransplant sont :

- de gérer le processus complexe de proposition du meilleur appariement possible entre des organes et les patients sur liste d'attente,
- d'agir de manière transparente, en accord avec la réglementation et les principes éthiques de l'Union Européenne et selon les principes de chaque état membre,
- de participer activement au développement de recommandations de bonnes pratiques et à la politique d'amélioration de l'attribution des greffons et des résultats de la transplantation.

Afin de mettre au point des algorithmes fiables d'attribution des organes, de nombreuses données doivent être collectées et analysées. Eurotransplant a aussi développé son propre registre, clé centrale de réussite à long terme de l'organisation. Eurotransplant considère en effet que la recherche scientifique est nécessaire pour améliorer les résultats de la transplantation, l'un des objectifs de l'organisation.

Les projets en cours en greffe rénale sont :

- l'étude ESDP (Eurotransplant Senior DR-compatible Program) dont l'objectif est d'évaluer les effets de l'attribution de greffons rénaux provenant de donneurs de plus de 65 ans,
- le programme ESP (Eurotransplant Senior Program) qui permet d'attribuer des greffons issus de donneurs décédés de plus de 65 ans à des receveurs de la même classe d'âge, sans tenir compte du typage HLA du donneur afin de réduire le plus possible le temps d'ischémie froide du greffon (38–41). L'étude de Frei U et al. a démontré que la survie du greffon et des patients n'était pas affectée par le mode d'appariement du programme ESP (38). De plus, l'étude de Gallinat A et al. a démontré que l'hypothermie par machine à perfusion permettait d'améliorer le taux de survie du greffon à un an post-transplantation par rapport à la méthode de refroidissement classique chez les patients de plus de 65 ans (40). Enfin, l'étude de Bahde R et al. a démontré qu'une durée d'ischémie froide de plus de 16 heures, un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 25 kg/m² et la retransplantation étaient des facteurs de risque de retard de fonction du greffon (41).

Le rapport annuel présente de nombreuses analyses en sous-groupes : selon l'année de greffe, selon les caractéristiques de la greffe (rein unique, bi-greffe de reins, rein + autre organe), selon le pays membre d'Eurotransplant, selon le programme d'attribution et selon le statut du donneur (vivant ou décédé) (42).

I.1.7 – Le registre Cristal

Le registre Cristal a été développé par l'Agence de la Biomédecine en France. Il s'agit d'un outil au service de la greffe. Depuis 1959, année de la première greffe rénale enregistrée dans Cristal, plus de 70 000 greffes rénales ont été enregistrées (1), ce qui représente l'expérience cumulée globale française en matière de greffe rénale. A cet effet, un outil de travail informatique est mis à disposition de tous les professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la greffe d'organes, et ce quel que soit le type d'organe ou de tissu. Il assure l'appariement entre le donneur et le receveur en garantissant le respect de l'anonymat entre ces deux personnes et permet l'accès à l'information, la répartition des organes, la traçabilité, la transparence et la sécurité sanitaire du don d'organe. Ainsi, le travail de l'ensemble des professionnels impliqués dans la greffe, son suivi et la recherche clinique est facilité (43).

L'outil comprend plusieurs modules :

- le module donneur permet de créer un dossier médical partagé par les professionnels impliqués dans la greffe. Il facilite le travail des coordinateurs, des préleveurs et des greffeurs,
- le module receveur gère la liste d'attente des receveurs d'organes et de tissus composites, la déclaration de greffe et le suivi médical des porteurs de greffon fonctionnel.

La force et l'efficacité de Cristal repose sur la complémentarité étroite qui existe entre ces deux modules.

Le dossier du donneur comprend les données médicales de ce dernier, le groupe sanguin et les caractéristiques HLA, l'absence d'opposition et de contre-indication au don d'organe et les éléments de sécurité sanitaire. Le dossier du receveur inclut le suivi médical et biologique en pré-greffe, le suivi médical des patients porteurs d'un greffon fonctionnel (43).

En 2013, 3 074 greffes rénales ont été réalisées en France et plus de 34 000 patients étaient porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. L'ensemble de ces patients sont donc suivis par l'intermédiaire du registre Cristal (1).

Le rapport annuel du registre Cristal décrit la population de patients inscrits sur liste d'attente, ainsi que les patients ayant bénéficié d'une greffe (1). Les résultats sont présentés en fonction du centre de transplantation, des caractéristiques du donneur et du receveur, de la période post-greffe. Certaines analyses ne sont retrouvées dans aucun autre des registres ou études précités : nombre de greffes selon la néphropathie d'origine, survie du greffon rénal en fonction de l'âge du donneur, survie du greffon selon l'immunisation du receveur ou selon le nombre d'incompatibilité HLA, analyse du débit de filtration glomérulaire selon le type de donneur par exemple.

Cristal présente l'avantage de permettre un enregistrement exhaustif et un suivi complet de tous les patients inscrits sur liste d'attente puis transplantés, grâce à un système sécurisé et contrôlé. De plus, le suivi des patients en insuffisance rénale puis bénéficiant d'une greffe permet le recueil des données à long terme grâce à un même outil.

Cependant, le registre Cristal recueille uniquement les données des patients suivis en France. Face aux registres européens ou américains, l'intérêt de Cristal à l'international semble plus limité.

I.1.8 – Le réseau REIN

Le réseau français REIN (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie) s'est développé progressivement depuis 2002.

La finalité de ce réseau est d'élaborer et d'évaluer les stratégies sanitaires visant à améliorer la prévention et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique, et de favoriser la recherche clinique et épidémiologique dans ce domaine (44,45).

L'objectif de ce réseau (46) est de mettre en place un système d'information pérenne disposant de l'expertise épidémiologique, biostatistique et informatique nécessaire pour :

- dénombrer l'ensemble des patients dialysés ou transplantés pour insuffisance rénale chronique en France métropolitaine et dans les DOM-TOM (Départements et Territoires d'Outre-Mer),
- évaluer l'incidence, la prévalence, les taux de mortalité et l'évolution au cours du temps de l'insuffisance rénale chronique traitée selon la région, les caractéristiques socio-démographiques des malades, la maladie rénale initiale, les comorbidités et les handicaps associés,
- décrire précisément les modalités de prise en charge en dialyse (méthode, modalité, dose) et les tendances évolutives des besoins de la population et des pratiques médicales,
- mesurer les parts relatives prises par les différentes modalités de dialyse et par la greffe, et décrire les trajectoires des patients à travers ces modalités de prise en charge,
- évaluer la qualité et l'efficacité des soins en termes de précocité de la prise en charge, de dose de dialyse, de contrôle de l'anémie et de l'équilibre nutritionnel, proposer des indicateurs utiles à l'évaluation de pratiques professionnelles,
- évaluer les conséquences médico-économiques des pratiques de soins.

Il permet également d'évaluer la diffusion des recommandations en matière de prévention et de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique ainsi que leur impact dans la population.

L'organisation du réseau REIN repose sur une collaboration étroite entre les professionnels de santé, l'Assurance Maladie, le Ministère de la Santé, l'Agence de la Biomédecine, l'Institut de Veille Sanitaire, la Haute Autorité de Santé, les Universités, les Sociétés Savantes, le registre de dialyse péritonéale de langue française des infirmiers de dialyse, transplantation et néphrologie et les associations de malades (FNAIR et AIRs), tant au niveau national qu'au niveau régional. L'Agence de la Biomédecine constitue le support institutionnel du réseau. Cette organisation se construit autour d'un dispositif contractuel qui définit les modalités de collaboration et la contribution de chacun (45).

REIN vise à favoriser la valorisation et l'utilisation des informations recueillies, par les acteurs et les décideurs concernés, au niveau national et régional (46).

En termes de santé publique, son intérêt est :

- de contribuer à l'élaboration de stratégies sanitaires visant à améliorer les modalités de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique en termes d'efficacité, de coût et d'efficience : Bouaoun L et al. a notamment montré que le risque de décès sur liste d'attente était augmenté chez les patients avec des comorbidités, démontrant ainsi la nécessité d'accélérer l'accès à la transplantation chez les patients à haut risque (47),
- de contribuer à l'analyse de la consommation des ressources et de la répartition entre les différentes modalités de traitements, et permettre des comparaisons entre régions (48),
- de surveiller l'évolution de l'insuffisance rénale traitée (49) et prévoir les besoins de la population,
- de contribuer à l'évaluation des pratiques professionnelles,
- de diffuser les résultats à l'ensemble des partenaires concernés.

En termes de recherche, son intérêt est :

- d'identifier les problèmes nécessitant la mise en œuvre d'études épidémiologiques spécifiques à visée analytique ou évaluative,
- d'initier des études médico-économiques,

- de développer des méthodes et des outils d'aide à la décision en matière de santé publique (50),
- de contribuer au registre européen de l'ERA-EDTA et participer à des études menées à partir des registres internationaux,
- d'appliquer les nouvelles technologies de l'information et de la communication en santé publique (système d'information multi-sources et systèmes d'informations géographiques),
- d'élaborer des standards en matière de codage et des architectures d'intégration d'informations biomédicales (serveur terminologique, représentation des connaissances médicales, web-sémantique),
- de construire une plate-forme de simulation permettant d'optimiser l'organisation de l'offre de santé en fonction des évolutions des besoins et des ressources disponibles.

Les informations recueillies comportent des données relatives à l'identification des patients, et des structures de prise en charge, la maladie rénale initiale, l'état clinique, les modalités de traitement. Le suivi continu consiste à enregistrer les changements de méthode ou de modalité de prise en charge par la dialyse, les transferts entre structures, l'arrêt de la dialyse, la greffe rénale, le décès et les patients perdus de vue. Un point annuel est réalisé si aucun évènement intercurrent n'a eu lieu.

Les données présentées dans le rapport annuel du réseau REIN portent essentiellement sur l'insuffisance rénale chronique terminale et sur les modalités de substitution de la fonction rénale par dialyse (45). Les données à propos de la greffe sont peu présentes et l'intérêt de ce réseau par rapport au registre Cristal, par exemple, semble faible.

I.1.9 – Le réseau DIVAT

Le réseau DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation) regroupe les données de 8 centres français de transplantation rénale et pancréatique chez les adultes (Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes, Necker (Paris), Nice, Saint-Louis (Paris), Toulouse). C'est le service d'Immuno-Néphrologie de l'hôpital de Nantes qui a mis au point une base de données informatique du même nom, afin de recueillir des informations à partir des dossiers médicaux des patients. Par l'extraction de la base de données, de nombreuses études épidémiologiques sont menées par une cellule de biostatistiques dédiée (51).

Les centres de transplantation participant à DIVAT ont établi un accord de consortium afin :

- de recueillir et échanger les informations,
- d’initier, de mener des études en commun concernant le devenir des patients transplantés (retard de reprise de fonction du greffon, perte du greffon, survie), de rédiger des publications avec les résultats obtenus et d’en faire bénéficier la communauté scientifique,
- d’utiliser les résultats obtenus pour d’éventuels partenariats avec l’industrie pharmaceutique,
- de créer une banque de données biologiques liées aux données cliniques (centres de Nantes, Necker et Lyon).

Les données sont recueillies selon une procédure précise, identique dans tous les centres participant à ce réseau. Elles regroupent l’identité et les antécédents du patient, les données de base, les données immunologiques, les données cliniques et thérapeutiques avec leur suivi, les données anatomo-pathologiques et les données échographiques ; les caractéristiques du donneur, identiques à celles enregistrées par l’Agence de la Biomédecine, sont aussi recueillies. Les paramètres de suivi sont ensuite enregistrés à 3 mois, 6 mois, à 1 an post-greffe puis tous les ans grâce au dossier source du patient transplanté (51). Le réseau DIVAT a permis de recueillir les données de 876 greffes rénales réalisées au sein du réseau en 2011 (52).

L’analyse des données recueillies par l’intermédiaire de DIVAT a notamment permis la constitution d’un score composite KTFS (Kidney Transplant Failure Score) prédictif de la perte du greffon à un an post-transplantation (53).

La base de données du réseau DIVAT est centralisée, permettant la sécurisation des données, la maintenance du système ainsi que sa mise à jour. De plus, grâce à une procédure d’audit, les données collectées peuvent être considérées comme fiables face à un taux très faible d’erreur (<1%).

La banque de données DIVAT est vouée à être étendue aux centres de transplantation européens pour les centres souhaitant participer et adhérer à la méthodologie du réseau.

L'une des limites attribuables à ce réseau est qu'il ne concerne que des grands centres de transplantation et ne permet pas le recueil d'une majorité des patients transplantés rénaux en France.

Ainsi, de nombreux registres, cohortes ou réseaux existent à travers le monde. Ils permettent l'analyse de la population atteinte d'insuffisance rénale chronique terminale et de sa prise en charge médicale. La majorité se focalise sur l'étude des facteurs cliniques ou biologiques influençant l'évolution de la pathologie et/ou de la transplantation.

Cependant, aucun d'entre eux, sinon de façon très limitée, ne prend en compte les facteurs pharmacologiques (traitements immunosuppresseurs, évènements indésirables, observance, exposition aux immunosuppresseurs...) et les facteurs pharmacogénétiques qui peuvent intervenir sur le devenir du greffon notamment. De la même façon, ils ne prennent pas en compte la qualité de vie des patients. Ce paramètre, pouvant être influencé par les facteurs pharmacologiques, est évalué grâce à des questionnaires dédiés qui sont complétés par les patients. Ces méthodes d'évaluation seront abordées dans le paragraphe suivant.

I.2 – Evaluation de la qualité de vie

Le concept de qualité de vie s'est développé au XX^{ème} siècle. Ce sont les sociologues et les économistes qui ont été les premiers à s'y intéresser du fait de la relation qui existe entre les événements de la vie et les besoins de santé. Ainsi, la qualité de vie était définie comme un concept politique et social consistant à obtenir des mesures de satisfaction et de bonheur de la population.

Les progrès thérapeutiques ont conduit au développement d'échelles de qualité de vie dans le domaine de la santé. Ces dernières contribuent à l'évaluation des soins lors de maladies au long cours, invalidantes ou mettant en jeu le pronostic vital. Actuellement, les seuls éléments cliniques ne sont plus toujours acceptés comme uniques critères de choix des traitements ; le retentissement psychologique et social de la pathologie et de son traitement sont devenus de nouvelles préoccupations (54). L'appréciation de la qualité de vie participe à l'évaluation clinique des thérapeutiques et peut être prise en compte dans le choix des stratégies médicales et médico-économiques. La qualité de vie est un paramètre subjectif à évaluer mais des méthodes existent.

I.2.1 – Généralités / Principes

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), « *la qualité de vie se définit comme la perception qu'un individu a de sa place dans l'existence, le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large, influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement* ».

Des indicateurs de qualité de vie sont de plus en plus utilisés pour évaluer l'efficacité des traitements en prenant en compte le jugement que le patient porte sur son propre état de santé, et non pas uniquement de la perception qu'en a le praticien. Les mesures de qualité de vie sont obtenues à partir des réponses des patients à des questionnaires validés. Les réponses à ces questionnaires reflètent la satisfaction des patients vis-à-vis de leur santé et de leur vie, incluant la répercussion de la pathologie et des traitements associés (55).

L'évaluation de la qualité de vie peut être réalisée grâce à des outils psychométriques constitués d'échelles ou de questionnaires. Certains questionnaires s'adressent à la population générale. Ils évaluent la qualité de vie indépendamment de toute pathologie. D'autres questionnaires, plus spécifiques, ont été développés pour mieux connaître et analyser le niveau de qualité de vie de sujets atteints de cancers ou de pathologies chroniques ainsi que la perception qu'ils ont de leur état de santé. Ces outils doivent être à la fois complets, brefs, facilement compréhensibles et psychométriquement justes.

La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale par la transplantation rénale permet d'augmenter l'espérance de vie des patients et a priori d'améliorer leur qualité de vie (56–58). De plus, des analyses ont démontré que la qualité de vie des patients transplantés rénaux jouait un rôle essentiel dans la réussite de la greffe (59,60).

Cette partie va décrire les questionnaires génériques de qualité de vie et ceux qui sont spécifiques aux transplantés rénaux.

I.2.2 – Questionnaires génériques de qualité de vie

I.2.2.1 – Le MOS SF-36

Le questionnaire SF-36 (Short Form 36 items), développé dans le cadre de l'étude MOS (Medical Outcomes Study) (61), est le questionnaire le plus utilisé pour évaluer la qualité de vie dans différentes pathologies ou encore chez des personnes « saines » (60,62–70).

Ce questionnaire permet la mesure de 8 concepts de qualité de vie, encore nommés dimensions (Tableau 1).

Le programme international IQOLA (International Quality of Life Assessment) de traduction du SF-36 explique en partie sa large utilisation (71). Ce projet, d'une durée de 4 ans, a permis de traduire et adapter ce questionnaire de qualité de vie en plus de 15 langues. Au cours de ce vaste programme, le questionnaire a notamment été traduit en français (Annexe 1) (72).

De plus, ce projet a permis de construire les scores composites physique et mental, respectivement PCS (Physical Composite Score) et MCS (Mental Composite Score) ; et de

valider leurs propriétés psychométriques (71). Ainsi par ces deux scores composites, l'analyse et l'interprétation du SF-36 est simplifiée.

Cet instrument d'évaluation de la qualité de vie a fait l'objet de nombreuses utilisations et/ou validations chez les patients atteints de pathologies chroniques (73,74), ainsi que chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation (67,75–78).

1.2.2.2 – Le NHP

Le Nottingham Health Profile (NHP) est plus ancien puisqu'il a été créé en 1981 par Sonja Hunt (79) (Tableau 1).

La version française du questionnaire porte le nom d' « indicateur de santé perceptuelle de Nottingham » (80).

Cette échelle de qualité de vie a été utilisée dans plusieurs études sur l'insuffisance rénale chronique terminale ou la transplantation (68,81–85).

1.2.2.3 – L'EQ-5D

Dans les années 1990 où le concept de qualité de vie se développait à grande vitesse, un groupe européen a développé un instrument de mesure de qualité de vie standardisé et non spécifique à une pathologie : l'EuroQol-5D (European Quality of life 5 dimensions) (86). L'EuroQol-5D ou EQ-5D est une échelle de qualité de vie européenne.

Ce questionnaire de qualité de vie a l'avantage d'être simple et rapide puisqu'il ne compte que 5 questions traduisant 5 dimensions : les dimensions « soins de soi » et « mobilité » pour la composante physique, la dimension « anxiété/dépression » pour la composante psychique, la dimension « douleur/malaise » pour la douleur et la dimension « activités usuelles » décrivant la capacité du patient à accomplir les activités de la vie courante (emploi, travaux domestiques, activités familiales, loisirs). La combinaison des 3 niveaux possibles pour chacune de ces 5 dimensions permet de définir 243 états de santé (Annexe 2) (Tableau 1).

Une échelle visuelle analogique, l'EQ-5D VAS, vient compléter le questionnaire et permet au patient d'exprimer son état de santé sur une échelle graduée verticale. Cette

information peut être utilisée comme une mesure quantitative des effets d'une pathologie sur la santé du patient.

L'EQ-5D a été utilisé dans plusieurs études incluant des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et/ou des patients transplantés rénaux (65,70,87–89).

1.2.2.4 – Le WHOQOL

Dans les années 1990, l'OMS a aussi développé une échelle de qualité de vie nommée le WHOQOL (World Health Organization Quality of Life instrument) (90).

L'objectif de cet outil est de permettre une mesure pluriculturelle de la qualité de vie (contexte culturel, système de valeurs, relation aux éléments essentiels de l'environnement du patient) en se basant sur la définition large de la santé et de la qualité de vie élaborée par l'OMS.

Le groupe WHOQOL a conçu et validé deux questionnaires : le WHOQOL-100 et le WHOQOL-BREF (Tableau 1). L'utilisation du WHOQOL-100 n'a pas d'intérêt dans les études cliniques du fait de son trop grand nombre de questions ; en revanche, le WHOQOL-BREF, plus court, permet une utilisation plus facile en pratique clinique. Ainsi, ce dernier est exploitable comme critère de jugement pour une étude clinique (91,92), comme cela a déjà été le cas chez les patients transplantés rénaux (93,94).

Les deux questionnaires sont disponibles et validés en une vingtaine de langues à travers le monde (95).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des questionnaires génériques de qualité de vie

	SF-36	NHP	EQ-5D	WHOQOL-100	WHOQOL-BREF
Nombre de questions	36	38	5 + EVA	100	26
Nombre de dimensions	8	6	5	6	4
Temps de passation (min)	10	5 – 10	3	30 – 90	5 – 10
Dimensions					
<i>Physique</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Activité physique • Limitations dues à l'état physique 	<ul style="list-style-type: none"> • Mobilité physique 	<ul style="list-style-type: none"> • Soins de soi • Mobilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Santé physique 	<ul style="list-style-type: none"> • Santé physique
<i>Psychologique</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Santé psychique • Limitations dues à l'état psychique • Vitalité 	<ul style="list-style-type: none"> • Tonus • Réactions émotionnelles 	<ul style="list-style-type: none"> • Anxiété / dépression 	<ul style="list-style-type: none"> • Santé psychique 	<ul style="list-style-type: none"> • Santé psychique
<i>Douleur</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur physique 	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur/malaise 		
<i>Social</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Vie et relations avec les autres 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolement social 		<ul style="list-style-type: none"> • Relations sociales 	<ul style="list-style-type: none"> • Relations sociales
<i>Santé Autres</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Santé perçue 	<ul style="list-style-type: none"> • Sommeil 	<ul style="list-style-type: none"> • Activités usuelles 	<ul style="list-style-type: none"> • Environnement • Niveau d'indépendance • Spiritualité et croyances personnelles 	<ul style="list-style-type: none"> • Environnement
Meilleur score de QdV	100	0	100	100	100
Calcul d'un score global	Non	Oui	Non	Oui	Non
Nb de langues validées	>15	10	>100	30	19
Version française validée	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Ces cinq questionnaires évaluent les aspects physiques et psychologiques. Cependant, ils ne sont pas totalement superposables puisque les aspects sociaux ne se retrouvent que dans quatre des cinq questionnaires (SF-36, NHP, WHOQOL-100 et WHOQOL-BREF). De même, la dimension évaluant la douleur est présente dans le SF-36, le NHP et l'EQ-5D mais pas dans le WHOQOL-100 ou le WHOQOL-BREF.

Les 36 questions qui composent le questionnaire SF-36, par exemple, peuvent être un frein chez des patients avec une altération de l'état général en comparaison avec l'EQ-5D qui ne comporte que 5 items et une échelle visuelle analogique. En revanche, ce dernier a été conçu pour être complémentaire aux autres outils de mesure de la qualité de vie.

En effet, les questionnaires comportant des instructions assez longues et spécifiques, et/ou composés d'un nombre relativement important de questions, comme le SF-36 ou le NHP, peuvent poser des difficultés à des personnes avec un faible niveau scolaire, ayant des déficits cognitifs même mineurs, ou n'ayant pas l'habitude de remplir des questionnaires.

L'ensemble des questionnaires cités sont disponibles et validés en français, ce n'est donc pas un critère limitant pour l'utilisation de l'un d'entre eux en France.

Enfin, malgré un nombre important de questionnaires génériques, il n'existe pas d'outil de référence d'évaluation de la qualité de vie.

L'avantage commun à tous ces questionnaires est aussi la comparaison possible du score de qualité de vie entre plusieurs groupes de patients. *A contrario*, ces outils étant généraux, ils évaluent la qualité de vie sans prendre en compte l'impact de la pathologie susceptible de l'altérer.

I.2.3 – Questionnaires spécifiques de qualité de vie

Les questionnaires spécifiques, mis au point pour une pathologie donnée, permettent d'explorer plus particulièrement l'impact de la maladie ou de ses symptômes. Ainsi, ils sont plus sensibles à la modification de la qualité de vie due à la pathologie et à ses répercussions, aux effets secondaires des traitements, mais ne permettent pas la comparaison avec d'autres populations.

Plusieurs questionnaires ont été développés afin d'évaluer la qualité de vie chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale (Tableau 2).

I.2.3.1 – Le HRQOL

Tout comme les questionnaires génériques de qualité de vie, l'un des premiers questionnaires spécifiques aux patients transplantés rénaux a été développé dans les années 1990.

Ainsi, le HRQOL (Health Related questionnaire of Quality of Life), créé par Parfrey et coll. (96), s'adresse à la fois aux transplantés rénaux mais aussi aux patients dialysés.

L'utilisation possible dans ces deux états de santé permet l'évaluation de la qualité de vie de manière spécifique chez un même patient, avant et après la greffe rénale dont il a bénéficié.

Ce questionnaire comporte deux index conçus spécifiquement dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique terminale (index des symptômes et index d'émotion), associés à six autres index déjà existants et permettant, dans notre cas, l'évaluation de la qualité de vie chez les patients transplantés rénaux (Tableau 2). Quatre de ces six index correspondent à des mesures subjectives et les deux suivants à des mesures objectives de la qualité de vie. Ces 6 index étaient déjà employés pour évaluer l'état de santé de patients atteints de pathologies chroniques (96).

Les 6 index composant le HRQOL et dont le score final permet l'évaluation de la qualité de vie chez les transplantés rénaux sont donc :

– mesures subjectives :

- « Campbell indexes of general affect » comprenant 8 questions à 7 modalités de réponse à propos de la manière dont le patient perçoit sa vie,
- « Index of overall life satisfaction » composé d'une question unique à 7 modalités de réponse (97),
- « Index of well-being » correspondant à un score issu de la combinaison des 2 scores précédents (98),
- « Spitzer subjective index » qui est une échelle visuelle analogique, graduée de 0 à 100, permettant au patient de situer son niveau de qualité de vie ;

– mesures objectives :

- « Index de Karnofsky » qui mesure l'état fonctionnel (indice de performance) (99),
- « Spitzer objective QL-index » comprenant 5 items.

L'emploi du questionnaire à la fois chez les patients dialysés et chez les transplantés rénaux représente un avantage indéniable pour le suivi de la qualité de vie chez ces patients atteints d'une pathologie rénale chronique. Cependant, la non-validation de ce dernier en français reste un obstacle pour son utilisation en France lors d'études cliniques ou dans une activité courante de soins.

1.2.3.2 – Le KTQ

Quelques années plus tard a été publié le KTQ (Kidney Transplant Questionnaire), questionnaire ciblant uniquement les patients transplantés (100).

Les dimensions du questionnaire KTQ sont plus ou moins spécifiques de la transplantation et des effets secondaires des immunosuppresseurs (Tableau 2) :

- la dimension « physique » comporte les symptômes physiques qui semblent importants pour le patient,
- la dimension « fatigue » regroupe plusieurs idées : le manque d'énergie, la léthargie, se sentir dépressif, se sentir affaibli, l'impression d'être de plus en plus fatigué, l'impression d'avoir peu de force,
- la dimension « peur » relative au devenir du greffon,
- la dimension « apparence » sur les effets secondaires des médicaments,
- la dimension « psychologique » à propos de l'irritabilité, les difficultés à nouer des relations, l'anxiété, la frustration, l'opiniâtreté.

Le questionnaire n'est pas validé en français ce qui compromet donc l'utilisation dans notre pays.

Plusieurs études ont déjà utilisé ce questionnaire pour évaluer la qualité de vie chez des patients transplantés rénaux à différents délais post-greffe selon les études, notamment en Europe, en Australie, au Canada, aux Etats-Unis et en Iran (67,69,76,78,100–104).

1.2.3.3 – L'ESRD-SCL

L'ESRD-SCL (End Stage Renal Disease – Symptom Checklist Transplantation Module) est un questionnaire de qualité de vie développé en Allemagne (105).

L'ESRD-SCL a été conçu à partir d'entretiens menés auprès de patients transplantés et de personnel soignant (médecins et infirmiers) de services hospitaliers de néphrologie.

L'objectif du développement de ce questionnaire était l'évaluation des effets secondaires des immunosuppresseurs, des symptômes somatiques spécifiques à la transplantation rénale et des signes de stress psychologique relatif à la transplantation (Tableau 2).

L'un des points forts de ce questionnaire est qu'il s'intéresse aux effets secondaires des inhibiteurs de la calcineurine et des corticoïdes (dont les domaines d'évaluation sont « troubles des fonctions rénales et cardiaques », « effets secondaires des corticoïdes », « hyperplasie gingivale et hirsutisme »). En effet, le questionnaire HRQOL (96) compare uniquement les différentes modalités de traitement de l'insuffisance rénale (dont fait partie la transplantation rénale). Quant au questionnaire KTQ (100), il ne mesure que les effets somatiques du patient.

Cependant, cet avantage pour l'ESRD-SCL peut devenir un point faible avec le développement et la mise sur le marché de nouveaux traitements immunosuppresseurs dont les effets secondaires pourraient être différents. L'ESRD-SCL pourrait donc devenir « obsolète » face aux progrès pharmaceutiques.

Tout comme les questionnaires précédents, l'ESRD-SCL a été utilisé à plusieurs reprises dans des études concernant la transplantation rénale quel que soit le délai post-greffe, principalement en Europe (Allemagne, Espagne, Norvège, Turquie) (70,77,106–110).

1.2.3.4 – Le ReTransQol

L'équipe française de Gentile a développé et publié en 2008, le ReTransQol, spécifique aux transplantés rénaux (111).

Du fait de sa publication récente, encore peu d'études ont utilisées le ReTransQol pour évaluer la qualité de vie (62).

Le point fort de ce nouveau questionnaire de qualité de vie est qu'il peut être auto-administré, ou rempli avec l'aide d'un enquêteur si le patient le demande. Un second avantage du ReTransQol est qu'il étudie la relation, qui semble importante pour le patient, entre l'équipe médicale et le transplanté par l'intermédiaire de la dimension « Qualité des soins » (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des questionnaires de qualité de vie spécifiques aux patients transplantés rénaux

	HRQOL	KTQ	ESRD-SCL	ReTransQol
Population ciblée	Dialysés et greffés	Greffés	Greffés	Greffés
Nombre de questions	40 + EVA	25	43	45
Nombre de dimensions	8	5	6	5
Temps de passation (min)	15 - 20	NP	NP	NP
Dimensions				
<i>Physique</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Index de Karnofsky 	<ul style="list-style-type: none"> • Santé physique 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitations des capacités physiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Santé physique
<i>Psychique</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Campbell indexes of general affect 	<ul style="list-style-type: none"> • Etat psychologique 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitations des capacités cognitives • Détresse psychologique liée à la transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> • Santé mentale
<i>Immunosuppression</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Apparence 	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles des fonctions cardiaques et rénales • Effets secondaires des corticoïdes • Hyperplasie gingivale et hirsutisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitements
<i>Peurs</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Peurs 		<ul style="list-style-type: none"> • Peur de la perte du greffon
<i>Divers</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Index of overall life satisfaction • Index du well-being • Spitzer subjective index • Spitzer objective QL-index 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue 		<ul style="list-style-type: none"> • Qualité des soins
Calcul d'un score global	Non	Non	Non	Non
Nécessité d'un enquêteur	Oui	Oui	Oui	Non
Validé en français	Non	Non	Non	Oui

NP : Non Précisé

L'évaluation des dimensions physique et psychique, comme dans les questionnaires génériques, se retrouve dans les questionnaires spécifiques aux transplantés rénaux. Toutefois, ces derniers diffèrent des questionnaires génériques par les dimensions plus spécifiques qui sont étudiées et qui peuvent être plus ou moins approfondies (comme nous l'avons vu pour les dimensions relatives à l'immunosuppression qui abordent en partie ou de façon plus complète les effets secondaires des traitements).

Ces questionnaires spécifiques présentent cependant certaines limites. Ils comportent le plus souvent de nombreux items ; y répondre peut être long et fastidieux. Or, la pertinence et l'exhaustivité des réponses sont importantes afin de calculer des scores fiables de qualité de vie. De plus, la présence d'un enquêteur, médical ou paramédical, peut constituer un frein au recueil des données en influençant les réponses des patients.

Enfin, aucun des questionnaires spécifiques cités précédemment ne constitue un gold-standard pour l'évaluation de la qualité de vie chez les transplantés rénaux.

Le ReTransQol est le seul questionnaire de qualité de vie spécifique aux transplantés rénaux disponible en français. Cependant, celui-ci n'a été validé que chez les patients dont le délai post-greffe était en moyenne de $5,4 \pm 3,1$ ans (111).

PARTIE II

II – Travaux personnels

II.1 - La cohorte EPIGREN : outils de recueil de données pharmacologiques, évènements indésirables, observance

Les études sur les immunosuppresseurs sont généralement menées pendant la première année post-transplantation. Désormais, le défi clinique se porte vers la survie du greffon à long terme plutôt que vers la perte du greffon ou le rejet aigu lors de la première année post-transplantation.

II.1.1 – Justification scientifique

De nombreux facteurs influencent la survie du greffon et du patient au cours des années qui suivent la transplantation : les épisodes de rejet aigu, les traitements concomitants, les effets secondaires des médicaments, l'observance au traitement (112–115), le développement *de novo* d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (116) et les comorbidités. Afin de connaître l'influence de ces facteurs et d'améliorer leurs impacts, des études observationnelles sur le long terme chez les patients transplantés rénaux semblent essentielles pour étudier la qualité de vie des patients, les effets secondaires des immunosuppresseurs, la fonction du greffon et la survie.

Le premier élément pharmacologique, indispensable à recueillir, est l'ensemble des traitements prescrits et/ou pris en automédication. Ils conditionnent les effets secondaires et l'observance du patient. La multiplication des sources de données semble constituer le meilleur compromis pour obtenir l'exhaustivité, la précision et l'acceptabilité du recueil des traitements.

Les médicaments, et notamment les immunosuppresseurs, induisent des effets secondaires plus ou moins importants et plus ou moins symptomatiques. Cependant, la perception et la déclaration de ces effets secondaires par les médecins diffèrent de celles des patients. Les médecins relèvent plutôt les évènements indésirables graves, alors que les

patients signalent davantage les évènements symptomatiques entraînant une gêne. Le dossier médical, complété par les médecins, et des questionnaires, adressés aux patients, permettraient de recueillir les différents avis (117). De plus, l'évaluation des effets secondaires des immunosuppresseurs par les patients nous permettrait de mieux comprendre leur qualité de vie. En effet, certains effets secondaires, sans impact important sur la morbidité et la mortalité, pourraient être perçus comme gênant chez le patient, induisant alors une modification de la qualité de vie et de l'observance (112).

L'observance est un paramètre difficile à évaluer. Il est souvent nécessaire de multiplier les outils de recueil de ce paramètre : auto-questionnaire, dosage sanguin, pilulier électronique, entretien avec le patient (113,118,119). De nombreuses études, malgré les multiples définitions existantes de l'observance, ont démontré que la non-observance est l'un des facteurs de courte survie du greffon rénal (120). Les méthodes d'évaluation de l'observance ont chacune des avantages et des inconvénients :

- l'auto-questionnaire doit être élaboré et validé ; il s'agit d'un outil déclaratif,
- le pilulier est onéreux et il ne garantit pas la prise du médicament,
- le dosage sanguin n'évalue que la prise récente du traitement.

L'auto-questionnaire, associé à la consultation médicale, pourraient constituer le meilleur compromis pour l'appréciation de l'observance (114). Plusieurs échelles ont déjà été développées pour la mesure de l'observance, telles que le MMAS (Morisky Medication Adherence Scale) (121), le MARS (Medication Adherence Rating Scale) (122) ou l'ITAS (Immunosuppressant Therapy Adherence Scale) (119). Cependant, ces dernières n'ont pas toujours été validées en français. Le questionnaire de Morisky (MMAS) (121), quant à lui, a déjà été utilisé dans plusieurs études, ainsi que par l'Assurance Maladie.

L'observance aux traitements peut être influencée par la qualité de vie des patients transplantés. Or, celle-ci peut être altérée par les effets secondaires et/ou indésirables des médicaments. De nombreuses échelles évaluent la qualité de vie, qu'elles soient génériques ou spécifiques, comme nous l'avons vu dans la précédente partie.

Les registres et études de cohorte présentées dans les généralités sont essentiellement axés sur l'évolution clinique de la transplantation plutôt que sur les facteurs pharmacologiques, ces derniers n'étant que peu recueillis. Afin de réaliser des études pharmaco-épidémiologiques, la multiplication des sources de données est nécessaire. Or de telles méthodes n'existent pas dans les registres ou études de cohorte précités. Le recueil de données par divers outils nécessite d'être mis au point et validé pour que ceux-ci soient efficaces et que le recueil de données pertinent.

La mise en place d'une cohorte de transplantés rénaux permettant de recueillir les différents paramètres pharmacologiques (traitements, évènements indésirables, observance et qualité de vie) semblait donc nécessaire afin d'étudier leurs relations. De plus, plusieurs outils de recueil ont été développés et étudiés afin d'obtenir une base de données fiable et sécurisée.

L'étude Epigren (Etude pharmaco-épidémiologique chez les patients greffés rénaux), un projet de cohorte pilote, a été menée afin d'évaluer les conditions et la faisabilité d'une étude de cohorte pharmaco-épidémiologique de patients transplantés rénaux. Les outils de recueil ainsi que la base de données créés ont permis de répertorier les caractéristiques cliniques et pharmacologiques des transplantés rénaux, leurs traitements et leur évolution.

II.1.2 – Objectifs de l'étude

II.1.2.1 – Objectif principal

L'objectif principal de l'étude Epigren était d'étudier la faisabilité en termes d'efficacité, d'acceptabilité et de praticabilité, incluant la validation des outils de recueil, d'un observatoire pharmaco-clinique chez les patients transplantés rénaux.

Cette cohorte avait pour but de recueillir de manière fiable et acceptable pour les patients, des données pertinentes, permettant d'évaluer les évènements indésirables, l'observance et la tolérance des médicaments immunosuppresseurs, la qualité de vie des patients, l'exposition au long cours à ces médicaments, l'influence des polymorphismes génétiques touchant les protéines de transport, les enzymes du métabolisme ou les cibles protéiques de ces médicaments.

II.1.2.2 – Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'étudier :

- les relations entre observance, événements indésirables et qualité de vie,
- les relations entre polymorphismes pharmacogénétiques, exposition aux immunosuppresseurs, efficacité, événements indésirables et observance.

II.1.3 – Patients et méthodes

II.1.3.1 – Type d'étude

L'étude Epigren a été approuvée par le CPPRB (Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) du sud-ouest et outre-mer IV (n°06-40) et autorisé par l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en 2006. Le recueil des données a été approuvée par la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) sous le numéro 907275.

La cohorte Epigren était une étude pilote multicentrique qui se décomposait en deux périodes successives :

- la première période, d'une durée de 18 mois, se décomposait en deux phases :
 - la première phase de 9 mois a permis d'ajuster les outils de recueil des données pharmaco-cliniques,
 - la seconde phase consistait en la validation des outils définitifs,
- la seconde période correspondait à l'utilisation en routine des outils validés à la fin de la première période afin d'en juger la praticabilité, l'efficacité et l'acceptabilité.

II.1.3.2 – Sélection des patients

Les patients ont été inclus prospectivement entre Octobre 2007 et Octobre 2011, ils ont tous signés un consentement écrit avant l'inclusion.

Les objectifs d'inclusion dans la cohorte étaient :

- 440 patients transplantés depuis moins de 6 mois au moment de l'inclusion,
- 20 patients transplantés depuis 6 à 12 mois,
- 20 patients transplantés depuis 1 à 5 ans,
- 20 patients transplantés depuis 5 à 10 ans.

La majorité des patients greffés depuis plus de 6 mois devaient être inclus au cours des 18 premiers mois de l'étude afin de vérifier la validité des outils de recueil dans cette population.

II.1.3.2.1 – Critères d'inclusion

Les patients âgés d'au moins 18 ans, qui avaient bénéficié d'une greffe rénale jusqu'à 10 ans avant l'inclusion, qui étaient traités par immunosuppresseurs, qui étaient suivis dans l'un des trois centres investigateurs (Bordeaux, Limoges et Toulouse), qui étaient affiliés à un régime de sécurité sociale et qui avaient signé un consentement écrit étaient éligibles à l'inclusion dans la cohorte Epigren.

II.1.3.2.2 – Critères de non-inclusion

Les patients qui faisaient l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice, qui présentaient un trouble psychiatrique empêchant une bonne compréhension de l'étude ou une bonne adhésion au protocole et les patients qui n'étaient pas suivis au long cours dans l'un des centres investigateurs ne pouvaient pas être inclus dans la cohorte Epigren.

La participation à une étude clinique avec un objectif thérapeutique, diagnostique ou épidémiologique ne constituait pas un critère de non-inclusion.

II.1.3.3 – Suivi des patients

A l'inclusion, les caractéristiques HLA du donneur, les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques étaient collectées. Afin de répondre aux objectifs secondaires de pharmacogénétique, un prélèvement sanguin était recueilli dans un tube EDTA et conservé à -20°C. L'ensemble des prélèvements sont venus complétés la collection biologique déclarée sous le numéro DC-2010-1074 ayant pour objectif « la pharmacologie, la pharmacodynamie et la pharmacogénétique en transplantation, en oncologie, en virologie et en hématologie ».

Pour les patients inclus au moment de la transplantation, les données cliniques et pharmacologiques étaient collectées dès l'hospitalisation post-transplantation puis au 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème}, 24^{ème}, 36^{ème} et 48^{ème} mois post-greffe (Figure 4).

Pour les patients inclus après le 6^{ème} mois post-transplantation, les données étaient collectées à l'inclusion et aux mêmes périodes post-transplantation que le groupe précédent puis une fois par an, en fonction du délai post-greffe à l'inclusion du patient (Figure 4).

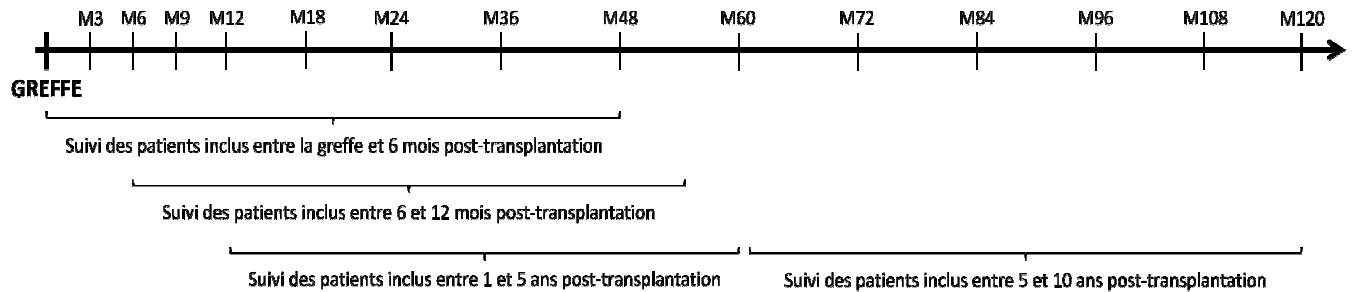


Figure 4 : Suivi des patients dans la cohorte Epigren

II.1.3.4 – Saisie des données

Les données ont été enregistrées sur un cahier d'observation électronique (eCRF) développé grâce au logiciel 4D® de 2003 (4D SAS, Clichy-La-Garenne). Elles étaient ensuite centralisées vers le centre coordinateur de Limoges.

II.1.3.5 – Description des outils de recueil

II.1.3.5.1 – Le dossier médical

A l'inclusion, les antécédents (la pathologie rénale initiale et la date de diagnostic, les modalités de traitement de l'insuffisance rénale chronique avant la transplantation (hémodialyse ou dialyse péritonéale), les précédentes transplantations quel que soit l'organe et les comorbidités), le groupe sanguin ABO du patient ainsi que les caractéristiques HLA pré-transplantation du donneur et du receveur étaient recueillis.

A chaque visite, les données cliniques enregistrées étaient :

- la pression artérielle et la fréquence cardiaque,
- les complications post-transplantation,
- les infections : aspergillose, candidose, toxoplasmose, infection et/ou maladie à CMV (cytomégalovirus), infection par le virus EBV, hépatites A, B et C, immunodéficience par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine),
- les rejets de greffe : date du rejet, résultat de biopsie, catégorie du rejet selon la classification de Banff et le traitement mis en place,

- les hospitalisations et les évènements indésirables.

Les données biologiques recueillies étaient :

- la protéinurie,
- la créatinine plasmatique et le débit de filtration glomérulaire estimée par la formule MDRD,
- le nombre d'hématies, de leucocytes et de plaquettes et le taux d'hémoglobine,
- les transaminases et la bilirubine,
- la glycémie,
- le cholestérol total et les triglycérides,
- le statut sérologique du donneur et du receveur pour le CMV et l'EBV.

Un recensement de l'ensemble des médicaments prescrits était réalisé. Il comportait le nom de spécialité et/ou la dénomination commune de base, la dose, la date de début et de fin de traitement. Les commentaires éventuels sur l'observance étaient relevés.

Afin de faciliter les analyses, le codage ATC (« Anatomical Therapeutic Chemical » développé par l'OMS) (123) à partir de la dénomination commune internationale (DCI) avait été intégré dans l'eCRF.

De même, les évènements indésirables ont été recodés suivant la terminologie du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (124). Les évènements indésirables ont été classés en graves ou non graves selon la définition des bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales (125). Les évènements indésirables étaient graves s'ils provoquaient :

- le décès,
- la mise en jeu du pronostic vital,
- une hospitalisation ou un allongement de l'hospitalisation,
- une incapacité ou un handicap important ou durable,
- une anomalie ou une malformation congénitale,
- un évènement médicalement important.

II.1.3.5.2 – L’auto-questionnaire

L’auto-questionnaire existait sous deux formes : l’auto-questionnaire d’inclusion et l’auto-questionnaire de suivi pour toutes les autres visites de l’étude. La construction de ces deux questionnaires était similaire. La première partie se concentrait sur le statut socio-démographique du patient : niveau d’étude, situation familiale, situation professionnelle. La deuxième partie concernait l’état de santé du patient : les modalités de dialyse en pré-greffe, le nombre et la durée des hospitalisations, les infections, les épisodes de rejet aigu, les infections, le tabagisme, les comorbidités (hypertension artérielle et diabète), les traitements concomitants, les évènements indésirables et l’observance aux traitements. Enfin, la troisième partie s’intéressait à la qualité de vie des patients grâce à deux questionnaires : le SF-36 (Annexe 1) (61), questionnaire générique, et le ReTransQol (Annexe 3) (111), questionnaire spécifique de l’évaluation de la qualité de vie chez les patients transplantés rénaux.

Pour la partie concernant les évènements indésirables, les patients pouvaient cocher dans une liste pré-établie la présence ou non d’évènements indésirables potentiellement imputables aux immunosuppresseurs. De plus, les patients pouvaient indiquer la gêne engendrée par chaque évènement indésirable : pas d’évènement, aucune gêne, peu de gêne, gêne modérée, gêne importante ou gêne très importante (score 0, 1, 2, 3, 4, 5, respectivement).

La liste des évènements indésirables mentionnés dans l’auto-questionnaire avait été établie à l’aide du questionnaire « Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale » (126,127). La liste complète comportait les évènements indésirables suivants :

- acné,
- anxiété,
- aphtes,
- cicatrisation lente,
- constipation,
- crampes,
- dépression,
- diarrhées,
- difficultés sexuelles,

- douleurs,
- douleurs des articulations,
- essoufflement,
- faiblesse musculaire,
- gonflement des gencives,
- infections,
- lésions de la peau ou lésions cancéreuses de la peau,
- malaises,
- modifications du visage,
- nausées,
- œdèmes des jambes ou jambes et chevilles enflées,
- œdème du visage ou visage gonflé,
- palpitations,
- peau fragile,
- perte des cheveux,
- perte musculaire ou perte de la masse musculaire,
- pilosité ou pousse des poils,
- prise de poids,
- tremblements,
- troubles du sommeil,
- herpès, zona.

Pour l'analyse de cette partie du questionnaire, les différents niveaux de gêne engendrée par les événements indésirables ont été dichotomisés. Le premier groupe rassemblait les trois premiers niveaux de gêne : pas d'effet secondaire, aucune gêne et peu de gêne ; le second nous a permis de fusionner les niveaux de gêne les plus importants : gêne modérée, gêne importante et gêne très importante (score 0/1/2 vs. 3/4/5).

L'observance au traitement a été évaluée grâce au questionnaire de Morisky de 4 items (121). Des questions complémentaires ont été ajoutées afin de préciser la nature de la non-observance des patients.

II.1.3.5.3 – Le carnet patient

Le carnet patient était divisé en plusieurs parties. La première fournissait des informations concernant la greffe que le patient venait de recevoir, le centre dans lequel il allait être suivi et ses antécédents. La deuxième partie renseignait sur les visites de suivi, les immunosuppresseurs, l'observance au traitement et le mode de vie à adopter en post-greffe. Le patient devait compléter les parties qui suivaient et qui concernaient ses consultations médicales, ses hospitalisations, ses traitements et les évènements indésirables perçus.

Ce cahier constituait aussi un moyen de correspondance entre le patient et les professionnels de santé.

II.1.3.6 – Ajustement et validation des outils de recueil

Les outils de recueil ont été comparés à la fin de la première période de l'étude, c'est-à-dire au bout de 18 mois. Le but de cette comparaison était de ne retenir que le(s) meilleur(s) outil(s) de recueil et donc de réduire leur nombre pour la suite de l'étude.

Au cours de cette première période, chaque patient inclus avait au moins un entretien avec un pharmacologue lors d'une visite de suivi de la greffe (Figure 5). Ces entretiens suivaient le même schéma que les rendez-vous de suivi en néphrologie. Lors de ces entretiens, le pharmacologue avait à sa disposition le dossier médical, les auto-questionnaires complétés par le patient ainsi que le carnet patient (ou sa copie). Le pharmacologue interrogeait directement le patient sur les traitements, les évènements indésirables et l'observance. Sur un document qui lui était propre, il indiquait les éventuelles contradictions qu'il essayait de lever. Cet entretien avec un pharmacologue constituait une référence pour la comparaison des outils de recueil mentionnés ci-dessus.

Le choix des outils de recueil était réalisé d'une part par la proportion de documents complétés et retournés, d'autre part par une analyse de sensibilité et spécificité pour chacun des outils de recueil (Figure 5).

La sensibilité était calculée par le ratio entre le nombre d'items (pour les traitements, les évènements indésirables ou l'observance) retrouvés dans l'outil de recueil et par le pharmacologue, et le nombre total d'items recueillis par le pharmacologue.

La spécificité était calculé par le ratio entre le nombre d'items (pour les traitements, les évènements indésirables ou l'observance) qui ne se retrouvaient ni dans l'outil de recueil ni par le pharmacologue, et le nombre total d'items non recueillis par le pharmacologue.

Au-delà de cette première période de l'étude, seul(s) le(s) outil(s) sélectionné(s) a(ont) été conservé(s) (Figure 5).

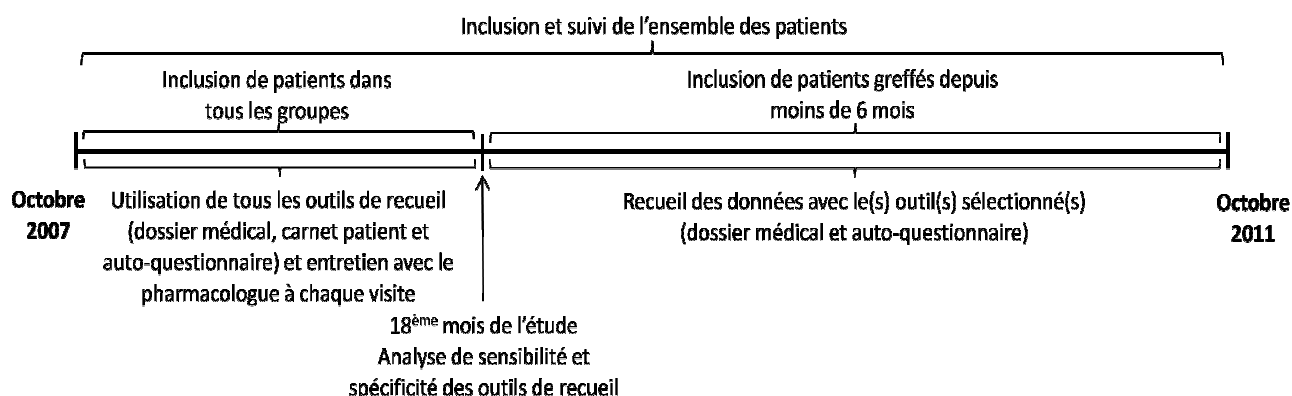


Figure 5 : Déroulement de l'étude Epigren

II.1.3.7 – Acceptabilité de l'auto-questionnaire

Lors de la visite de fin d'étude, les patients ont complété une enquête d'acceptabilité de l'auto-questionnaire afin de connaître le temps et la facilité de remplissage de cet outil de recueil, sa fréquence de distribution et son utilité. De la même façon, les investigateurs ont rempli une autre enquête d'acceptabilité pour recueillir leur opinion par rapport à la facilité de mise en œuvre de l'auto-questionnaire et à l'utilité d'obtenir un score de qualité de vie.

II.1.3.8 – Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 2.15.0 (www.r-project.org) (128). Les variables continues ont été exprimées comme suit : moyenne \pm écart-type, et leur distribution normale a été évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables normales ont été analysées en utilisant les tests paramétriques, sinon le test non-paramétrique de Mann-Whitney était utilisé. Les variables discontinues ont été exprimées par la médiane (et le rang).

II.1.4 – Résultats

II.1.4.1 – Description des patients

Quatre cents trente et un patients ont été inclus dans la cohorte Epigren :

- 369 patients étaient greffés depuis moins de 6 mois au moment de l'inclusion,
- 18 patients étaient greffés depuis 6 à 12 mois,
- 19 patients étaient greffés depuis 1 à 5 ans,
- 25 patients étaient greffés depuis 5 à 10 ans.

Les caractéristiques des patients inclus se retrouvent dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients (n=431 patients)

	Nombre de patients	Pourcentage (%)	Médiane	[Min – Max]
Inclusions par centre	431	100		
Bordeaux	200	46,4		
Limoges	113	26,2		
Toulouse	118	27,4		
Âge des patients (années)	431	100	53,0	18 – 77
18 – 30 ans	44	10,2		
31 – 50 ans	150	34,8		
51 – 64 ans	171	39,7		
> 64 ans	66	15,3		
Genre	431	100		
Homme	272	63,1		
Femme	159	36,9		
Néphropathie primitive	431	100		
Glomérulonéphrite	84	19,5		
Polykystose rénale	84	19,5		
Néphropathie diabétique	25	5,8		
Divers	238	55,2		
Type de dialyse	431	100		
Hémodialyse	391	90,7	25,5	0 – 407
Dialyse péritonéale	32	7,4	21,0	3 – 285
Délai entre le diagnostic et la transplantation (années)	325		11,0	1 – 58
Groupe sanguin	405	100		
A	201	49,6		
B	37	9,1		
AB	10	2,5		
O	157	38,8		
Immunisé	362	100		
Oui	55	15,2		
Non	307	84,8		

	Nombre de patients	Pourcentage (%)	Médiane	[Min – Max]
Type de donneur	431	100		
Donneur décédé	426	98,8		
Donneur vivant	5	1,2		
Rang de greffe rénale	431	100		
Première transplantation	368	85,4		
Retransplantation	63	14,6		
Autres transplantations	11	100		
Cœur	5	45,4		
Poumon	1	9,1		
Cœur-poumon	1	9,1		
Foie	4	36,4		
Délai post-transplantation à l'inclusion	431	100		
0 – 6 mois	369	85,6		
6 – 12 mois	18	4,2		
1 – 5 ans	19	4,4		
5 – 10 ans	25	5,8		
Médiane de suivi (mois)	431		23,0	0 – 51,0
DFG estimé mL/min/1,73 m ² (M3)	318		48,9	6,9 – 137,1
Traitement immunosuppresseur (post-greffe)	337	100		
Anticorps monoclonaux	237	70,3		
Anticorps polyclonaux	89	26,4		
Azathioprine	10	3,0		
Ciclosporine	64	19,0		
Corticoïdes	320	95,0		
Évérolimus	28	8,3		
Mycophénolate mofétil	313	92,9		
Sirolimus	3	0,9		
Tacrolimus	267	79,2		

A l'inclusion, les patients étaient âgés de $50,9 \pm 13,3$ ans et étaient majoritairement des hommes (63,1%). Cependant, il n'existait pas de différence significative d'âge entre les deux sexes (hommes : $50,2 \pm 13,2$ vs. femmes : $51,2 \pm 13,6$ ans, $p=0,44$). Les principales comorbidités étaient les pathologies cardio-vasculaires (23,0%). Il s'agissait de la première transplantation rénale pour 368 patients (85,4%), alors que 54 patients bénéficiaient de leur 2^{ème} greffon rénal et 9 du 3^{ème}. Onze patients avaient déjà reçu la greffe d'un autre organe (2,6%). Seuls 1,9% des patients n'avaient pas eu de traitement par dialyse. Le délai entre le diagnostic de néphropathie et la transplantation était relativement long ($14,1 \pm 11,4$ ans).

En ce qui concerne le traitement immunosuppresseur initial, 331 patients (98,2%) ont reçu un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), 323 (95,8%) un anti-métabolique (azathioprine ou mycophénolate mofétil) et 31 (9,2%) un inhibiteur de la m-TOR (évérolimus ou sirolimus) (Tableau 3).

Parmi les patients inclus, 15 sont décédés pendant la période de suivi : 12 patients inclus avant le 6^{ème} mois post-greffe, 2 patients du groupe 1 – 5 ans et 1 patient du groupe 5 – 10 ans. De plus, 17 autres patients ont perdu leur greffon en cours d'étude, à 9,0 mois post-transplantation [0-31]. Sept patients ont été perdus de vue ou sont sortis d'étude pour raison médicale (0 mois, [0-12]). Enfin, 3 patients ont retirés leur consentement de participation à l'étude Epigren.

Il a été comptabilisé 53 rejets aigus prouvés par biopsie, dont 49 chez 40 patients transplantés depuis moins de 6 mois à l'inclusion (délai moyen entre la transplantation et le rejet : $3,3 \pm 3,8$ mois), 2 rejets chez 2 patients transplantés depuis 6 à 12 mois à l'inclusion (11,6 et 35,6 mois post-transplantation) et 2 rejets chez 2 patients transplantés depuis 5 à 10 ans à l'inclusion (à 106,2 et 108,5 mois post-transplantation).

Un retard de reprise de fonction du greffon après la transplantation, défini comme le recours à la dialyse au cours des 7 premiers jours post-transplantation, a été déclaré chez 34 patients dans le dossier médical.

A 3 mois post-transplantation, le débit de filtration glomérulaire estimée par la formule MDRD était de $51,0 \pm 19,1$ mL/min/1,73 m².

Un échantillon sanguin a été prélevé chez 394 patients afin de réaliser les études pharmacogénétiques.

II.1.4.2 – Evaluation et comparaison des outils de recueil

A la fin de la première période de l'étude, les outils de recueil ont été évalués chez les 191 patients inclus au cours des 18 premiers mois d'Epigren et greffés depuis moins de 10 ans lors de l'inclusion. Au total, ces patients ont été vus par les pharmacologues au cours de 389 interfaces.

Près de la moitié (40,6%) des carnets patients n'étaient pas complétés ou retournés, alors que ce n'était le cas que pour 5,5% des auto-questionnaires.

Lors de la comparaison des outils de recueil avec la référence (entretien avec le pharmacologue), la sensibilité de l'auto-questionnaire a été jugée satisfaisante alors qu'elle était faible pour le carnet patient. De plus, la spécificité de chaque outil de recueil était correcte (Tableau 4). Lors des consultations avec les pharmacologues, les patients ont fait part de leur opinion défavorable concernant le carnet patient.

A la vue de ces résultats, l'auto-questionnaire a été retenu comme étant le meilleur compromis pour la suite de l'étude avec le même schéma d'utilisation que pendant la première période d'Epigren (*i.e.* inclusion, 3^{ème} (M3), M6, M9, M12, M18, M24, M36 et M48 post-transplantation). Etant donné que le dossier médical était un document utilisé classiquement par les médecins, il a été conservé en complément de l'auto-questionnaire.

Tableau 4 : Analyse de sensibilité et spécificité des outils de recueil (n=191 patients)

	Document du pharmacologue		Sensibilité (%)		Spécificité (%)	
	Nombre d'items rapportés	Nombre d'items non rapportés	Tous patients	Transplantés depuis plus de 6 mois	Tous patients	Transplantés depuis plus de 6 mois
TRAITEMENTS						
Dossier médical			80,0	92,3	85,5	100,0
Rapporté	2 188	9				
Non rapporté	547	53				
Carnet patient			34,4	28,2	100,0	100,0
Rapporté	942	0				
Non rapporté	1 793	62				
Auto-questionnaire			95,5	97,9	91,9	100,0
Rapporté	2 612	5				
Non rapporté	123	57				
EVENEMENTS INDESIRABLES						
Dossier médical			29,2	29,0	97,9	100,0
Rapporté	643	1				
Non rapporté	1 557	46				
Carnet patient			13,7	14,3	100,0	100,0
Rapporté	301	0				
Non rapporté	1899	47				
Auto-questionnaire			99,3	100,0	89,4	100,0
Rapporté	2 184	5				
Non rapporté	16	42				
OBSERVANCE						
Dossier médical			3,2	3,8	90,0	100,0
Rapporté	12	1				
Non rapporté	367	9				
Carnet patient			8,2	11,3	90,0	100,0
Rapporté	31	1				
Non rapporté	348	9				
Auto-questionnaire			98,7	98,1	80,0	100,0
Rapporté	374	2				
Non rapporté	5	8				

II.1.4.3 – Evènements indésirables, observance et qualité de vie

II.1.4.3.1 – Population de patients

Pour cette partie de l'analyse, les patients inclus au-delà de la 3^{ème} année post-greffe n'ont pas été pris en compte car ils n'étaient pas assez nombreux pour apporter des conclusions. Les 402 patients restant se répartissaient de la façon suivante : 369 patients inclus avant le 6^{ème} mois post-transplantation, 18 patients inclus entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois post-transplantation et 15 patients inclus entre la 1^{ère} et la 5^{ème} année post-transplantation.

Près de 2 000 visites ont été enregistrées pour ces patients (soit 62,2% des visites théoriques). Entre l'inclusion et la 3^{ème} année post-transplantation, la médiane du nombre de visites effectuées était de 6 [1 – 8]. L'auto-questionnaire a été complété dans 87,5% de ces visites (Figure 6). La médiane de remplissage des auto-questionnaires était de 5 [0 – 8].

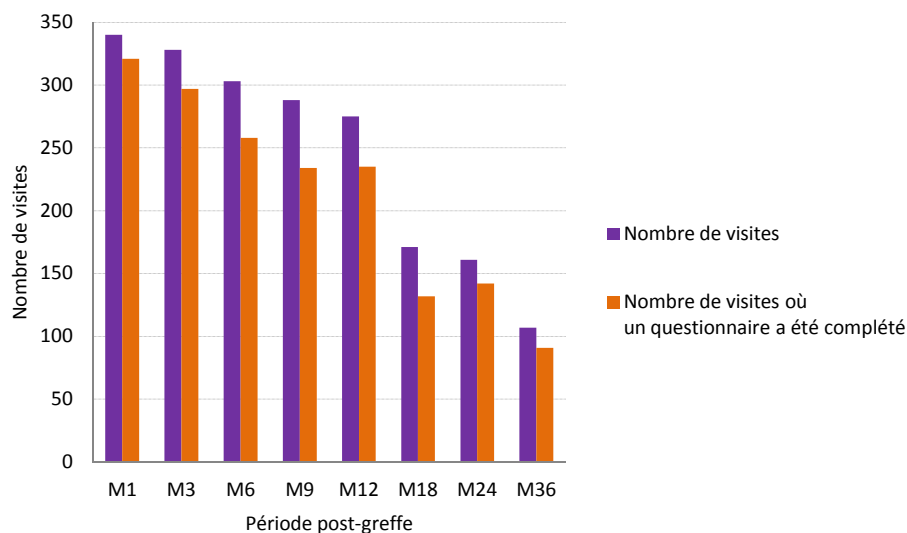


Figure 6 : Correspondance entre le nombre de visites et le nombre d'auto-questionnaires complétés au cours d'une visite pour chaque période post-greffe

II.1.4.3.2 – Evènements indésirables déclarés par le médecin dans le dossier médical

Le dossier médical nous a permis de recueillir les évènements indésirables déclarés par les médecins.

Au total, de nombreux évènements indésirables (4 211) ont été déclarés avant la 3^{ème} année post-greffe et 21,6% d'entre eux sont survenus au cours du 1^{er} mois de greffe. La

proportion de patients avec au moins un évènement indésirable était de 77,9% (313/402) et oscillait autour de 50% selon les différentes périodes post-greffe. Près d'un tiers de ces évènements indésirables (32,2% ; 1 355/4 211) était graves. La proportion de patients avec au moins un évènement indésirable grave était de 65,9% (265/402). La proportion d'évènements indésirables graves, tout comme la proportion de patients atteints de tels évènements, avaient tendance à diminuer avec le temps (Tableau 5).

Les infections étaient la classe d'évènements indésirables la plus importante (12,2% au total). Elles étaient majoritaires entre le 3^{ème} et le 18^{ème} mois post-transplantation. Entre la transplantation et le 9^{ème} mois post-greffe, près de la moitié des infections étaient des évènements indésirables graves. Les troubles généraux et anomalies au point d'injection étaient aussi une classe d'évènements indésirables relativement fréquente (10,9% des évènements indésirables déclarés) et leur proportion était souvent proche de celle des infections. Les troubles du métabolisme et de la nutrition occupaient aussi une place importante parmi tous les évènements indésirables bien que leur proportion avait tendance à diminuer avec le délai post-greffe. Les affections gastro-intestinales occupaient aussi une place importante (8,7% des évènements indésirables, toutes périodes post-greffe confondues). En revanche, la proportion d'évènements indésirables graves de cette classe restait élevée au cours du temps, 46,9% vs. 33,3% au 1^{er} et 36^{ème} mois post-transplantation. Les affections hématologiques et du système lymphatique (7,9%) et les affections vasculaires (5,9%) se plaçaient au 5^{ème} et 6^{ème} rang des classes d'évènements indésirables. Enfin, les affections du rein et des voies urinaires étaient la classe d'évènements indésirables majoritaire au cours du 1^{er} mois post-greffe, et plus de la moitié se révélaient être des évènements indésirables graves (55,9%). Ces affections devenaient moins nombreuses par la suite.

Tableau 5 : Principaux évènements indésirables déclarés dans le dossier médical (n=402 patients)

	M1	M3	M6	M9	M12	M18	M24	M36
Nombre de visites (patients)	340	328	303	288	275	171	161	107
Nombre d'évènements indésirables	909	844	750	518	310	360	244	276
Proportion de patients avec au moins un évènement indésirable (%)	56,5	63,1	58,4	50,7	42,2	58,5	42,2	55,1
Nombre d'évènements indésirables graves	431	236	238	158	70	83	74	65
Proportion de patients avec au moins un évènement indésirable grave	43,8	37,2	37,0	28,8	17,8	26,3	17,4	25,2
Classe d'évènements indésirables (%) ⁽¹⁾								
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	12,2	11,0	7,7	8,1	5,8	6,1	8,2	2,1
<i>Affections gastro-intestinales</i>	8,9	7,9	8,7	9,7	8,7	10,8	9,8	3,1
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	9,7	7,0	11,1	8,7	3,9	6,9	3,7	2,6
<i>Affections vasculaires</i>	9,1	7,0	3,2	5,0	3,9	5,0	7,8	1,6
<i>Infections et infestations</i>	8,4	12,0	15,9	17,2	13,9	11,1	11,1	4,1
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	11,7	7,6	8,8	10,8	10,3	8,6	9,4	2,6
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	8,6	12,7	11,1	10,8	11,9	10,8	11,9	10,4

1: Proportion d'évènements indésirables par rapport à l'ensemble des évènements indésirables à chaque période post-greffe

II.1.4.3.3 – Evènements indésirables déclarés par le patient dans l'auto-questionnaire

Dans les auto-questionnaires, les patients ont déclarés que les évènements indésirables engendrant le plus souvent une gêne (gêne modérée à très importante) étaient : la faiblesse musculaire (23,8% des questionnaires et 46,4% des patients), les troubles du sommeil (23,6%, 48,3%), les tremblements (18,8%, 40,8%), les douleurs articulaires (15,8%, 35,2%) et les difficultés sexuelles (14,6%, 29,1%). Au contraire, les affections gastro-intestinales (aphtes, constipation, diarrhées, gonflement des gencives et nausées) semblaient entraîner peu de gêne (Tableau 6).

Tableau 6 : Principaux évènements indésirables rapportés par les patients dans les auto-questionnaires (n=402 patients)

	M1	M3	M6	M9	M12	M18	M24	M36
Nombre d'auto-questionnaires retournés	321	299	262	235	238	133	144	94
Evènement indésirable (%) *								
<i>Affections gastro-intestinales</i>	6,9	6,2	7,3	6,1	6,1	7,4	6,6	7,4
<i>Difficultés sexuelles</i>	10,3	13,7	16,0	15,7	15,5	20,3	15,3	13,8
<i>Douleurs articulaires</i>	8,1	11,4	16,8	17,4	15,1	21,1	27,1	26,6
<i>Faiblesse musculaire</i>	25,5	21,7	22,9	20,4	21,8	31,6	22,9	29,8
<i>Infections</i>	0,0	0,7	0,4	0,4	0,4	0,8	0,0	0,0
<i>Troubles du sommeil</i>	24,6	24,7	20,2	23,4	21,4	27,1	27,1	21,3
<i>Tremblements</i>	23,1	20,4	19,5	17,0	17,6	21,8	10,4	13,8

*: Proportion de questionnaires dans lesquels l'évènement indésirable a été signalé par le patient comme entraînant une gêne modérée à très importante, à chaque délai post-transplantation

La proportion de patients déclarant dans les auto-questionnaires avoir une gêne modérée à très importante suite aux faiblesses musculaires restait élevée quel que soit le délai post-greffe. La proportion de troubles du sommeil provoquant une gêne modérée à très importante était stable dans le temps. Quant aux tremblements, la proportion de patients déclarant avoir une gêne modérée à très importante suite à cet évènement indésirable tendait à diminuer avec le délai post-greffe. En revanche, la gêne (modérée à très importante) associée aux douleurs articulaires augmentait avec le délai post-greffe.

De façon surprenante, les patients déclaraient ne pas avoir d'infection et ceci quelle que soit la période post-greffe. Le même phénomène était observé pour le zona et l'herpès puisque 88,2% à 95,6% des patients déclaraient ne pas avoir ce type d'évènement indésirable.

Enfin, les patients ne se sentaient pas déprimés. Plus de 80% d'entre eux déclaraient ne pas être touchés par une dépression.

Parmi les patients ayant complété au moins un auto-questionnaire au cours de la première année post-transplantation (soit 1 355 questionnaires), 170 d'entre eux ont déclaré n'avoir aucun effet secondaire depuis le remplissage du dernier questionnaire. Seuls deux patients, ayant complété un questionnaire à chaque visite de la première année post-greffe, ont déclaré n'avoir aucun évènement indésirable au cours de cette période.

II.1.4.3.4 – Comparaison des évènements indésirables déclarés dans le dossier médical et ceux déclarés dans l'auto-questionnaire

L'utilisation de deux outils de recueil différents pour les évènements indésirables nous a permis de comparer la déclaration faite par le médecin et celle réalisée par le patient associée à son ressenti par rapport à chaque évènement indésirable.

Les médecins ont déclarés dans le dossier médical une affection gastro-intestinale pour 120 patients (soit 371 évènements). Parmi les 77 patients chez lesquels des diarrhées ont été rapportées, 81,8% d'entre eux ont déclarés ce même évènement indésirable dans l'auto-questionnaire et 61,0% y associaient une gêne modérée à très importante.

Une affection de la peau et du tissu sous-cutané a été rapportée dans le dossier médical de 57 patients (soit 94 évènements). Parmi les 10 patients pour lesquels de l'acné a été déclaré par les médecins, 50,0% des patients étaient gênés (gêne modérée à très importante) par cet évènement indésirable d'après les auto-questionnaires. L'alopecie entraînait une gêne modérée à très importante chez 66,7% des patients pour lesquels cet évènement a été déclaré dans le dossier médical.

Les médecins ont déclaré dans le dossier médical une affection du système nerveux chez 71 patients (soit 136 évènements). Des tremblements ont été rapportés chez 28 patients dont 82,1% d'entre eux faisaient part d'une gêne modérée à très importante suite à cet évènement indésirable.

Une affection psychiatrique a été retrouvée dans le dossier médical chez 35 patients. Parmi les 12 patients chez lesquels une anxiété a été déclarée, un quart d'entre eux révélaient

dans les auto-questionnaires une gêne modérée à très importante suite à cet évènement indésirable. Parmi les 9 patients chez lesquels une dépression a été notée dans le dossier médical, 55,6% d'entre eux rapportaient cet évènement indésirable dans les auto-questionnaires. Enfin parmi les 18 patients chez lesquels des troubles du sommeil ont été déclarés dans le dossier médical, 61,1% d'entre eux ont indiqués être gênés par cet évènement indésirable.

Une affection musculo-squelettique a été retrouvée dans le dossier médical de 94 patients (soit 194 évènements). Parmi les 21 patients pour lesquels des arthralgies ont été rapportées, 81,0% se plaignaient d'une gêne modérée à très importante suite à cet évènement indésirable.

II.1.4.3.5 – Observance au traitement

L'observance des patients diminuait dans le temps : 87,2%, 77,3% et 64,9% au 1^{er}, 12^{ème} et 36^{ème} mois post-transplantation, respectivement.

La principale raison de non prise du traitement immunosuppresseur était l'oubli (12,0%). En cas d'oubli, la majorité des patients prenaient leur traitement plus tard dans la journée (80,7%). Plus de la moitié des patients (54,5%) déclaraient avoir une aide à la distribution des traitements : entourage, pilulier, passage d'une infirmière ou d'une aide-soignante. Malgré tout, les patients avouaient avoir des difficultés à respecter les horaires de prise des immunosuppresseurs (9,0%).

II.1.4.3.6 – Qualité de vie

La qualité de vie a notamment été évaluée par le ReTransQol.

Le score de qualité de vie de la dimension « Santé mentale » diminuait entre la 1^{ère} et la 3^{ème} année post-transplantation ($74,3 \pm 14,5$ vs. $70,1 \pm 18,0$, $p=0,014$), tout comme le score de qualité de vie de la dimension « Peur de la perte du greffon » ($60,5 \pm 21,9$ vs. $54,7 \pm 22,5$ à M12 et M36 respectivement, $p=0,011$). Les scores de qualité de vie des autres dimensions (« Santé physique », « Qualité des soins » et « Traitements ») étaient stables dans le temps.

Parmi les patients chez lesquels la créatininémie a été dosée à M1 et à M12, ce paramètre était plus élevé d'au moins 20% par rapport à la meilleure valeur obtenue au cours du 1^{er} mois post-greffe chez 35,2% des patients évalués à chacune des deux périodes. Le score de qualité de vie de la dimension « Qualité des soins » était plus faible chez les patients avec une augmentation de la créatininémie au cours de la première année post-greffe ($73,0 \pm 16,1$ vs. $80,5 \pm 12,3$ à M1 et M12 respectivement, $p < 0,001$). Cependant, il n'y avait pas de différence du score de qualité de vie pour les autres dimensions entre ces deux groupes de patients.

Parmi les patients avec un retard de reprise de la fonction rénale, les scores de qualité de vie des différentes dimensions du ReTransQol étaient similaires à M1 et M12 post-transplantation.

II.1.4.4 – Acceptabilité et faisabilité des auto-questionnaires

L'enquête d'acceptabilité a été complétée par 225 patients inclus dans Epigren. Pour 80,9% d'entre eux, le remplissage de l'auto-questionnaire était acceptable. En effet, pour la majorité, l'auto-questionnaire était facile à compléter (91,1%), sans aide (88,0%) et dans un temps satisfaisant (58,2%). Ces résultats étaient en accord avec le taux de remplissage élevé de l'auto-questionnaire (87,5%).

Une enquête de faisabilité et d'acceptabilité a aussi été complétée par l'ensemble des investigateurs. Tous ont indiqué que les scores de qualité de vie et leurs évolutions dans le temps pouvaient être utiles pour le suivi des patients. De plus, le remplissage de l'auto-questionnaire par les patients ne représentait pas une contrainte dans la pratique médicale pour 84,6% des médecins investigateurs.

II.1.5 - Discussion

Il s'agit de l'une des premières études en transplantation rénale ayant permis le recueil prospectif de nombreuses données pharmacologiques (traitements, évènements indésirables, observance aux immunosuppresseurs, exposition aux immunosuppresseurs et pharmacogénétique) en complément des données cliniques.

Le dossier médical et l'auto-questionnaire ont été choisis puisque leur combinaison semblait la plus pertinente. L'auto-questionnaire était bien accepté par les patients ainsi que par les médecins. Le recueil des évènements indésirables par le dossier médical et par l'auto-questionnaire a montré que le point de vue des médecins et des patients différaient (pour les infections ou les difficultés sexuelles par exemple). De plus, l'observance, les scores de qualité de vie des dimensions « Santé mentale » et « Peur de la perte du greffon » diminuaient entre la première et la troisième année post-greffe.

Les patients inclus dans la cohorte Epigren étaient représentatifs de la population de transplantés rénaux. Les patients de notre cohorte avaient un âge similaire à celui des patients du registre Cristal (moyenne \pm écart-type: $50,9 \pm 13,3$ vs. $51,7 \pm 15,4$ ans) (1,129) et du registre ANZDATA (médiane : 53,0 vs. 47 ans) (23,130). Le rapport homme/femme était aussi similaire dans la cohorte Epigren et dans le registre Cristal (63,1% vs. 64,0%, respectivement) (1) et le registre SRTR (61,2%) (9,15). La cause principale de transplantation rénale du registre ERA-EDTA (36), tout comme dans le registre Cristal (1,129) est la glomérulonéphrite ou la glomérulosclérose, de la même manière que dans la cohorte Epigren. Les résultats biologiques étaient ceux retrouvés de façon générale chez les patients transplantés rénaux et la répartition des groupes sanguins était la même que dans le registre Cristal (1,43) ou dans la population française générale (131). La proportion de retransplantation pour les patients de la cohorte Epigren était proche de celle retrouvée dans le registre Cristal (14,6% vs. 13,4%) (1,129), dans le registre ANZDATA (12,0%) (23,130) et le registre SRTR (12,1%) (9,15).

Les outils de recueil des données pharmaco-cliniques ont été évalués au cours de la première période de l'étude. Les interfaces avec les pharmacologues avaient été choisies

comme référence car ces personnes avaient accès au carnet patient, à l'auto-questionnaire et au dossier médical pour ces interviews. En tant que spécialistes des médicaments, les pharmacologues pouvaient poser des questions spécifiques aux patients afin de lever certaines divergences entre les outils de recueil analysés, mais aussi évaluer l'observance au traitement et discuter des évènements indésirables. L'entretien avec le pharmacologue était aussi confidentiel et sans influence externe. Cependant, la référence utilisée n'était pas idéale puisque ces interfaces n'étaient pas anonymes, et la présence du pharmacologue en tant que professionnel de la santé pouvait influencer la réponse des patients. Finalement, l'auto-questionnaire a été sélectionné pour la seconde partie de l'étude avec le dossier médical. Le carnet patient a été abandonné. De plus, l'enquête d'acceptabilité remplie par les patients à propos de l'auto-questionnaire nous a confortée dans ce choix, bien que certains patients aient complété jusqu'à 8 questionnaires. La proportion de questionnaires non récupérés s'expliquait par différents facteurs : le non-retour des questionnaires par les patients et l'oubli de distribution du document par les équipes investigatrices. L'utilisation de l'auto-questionnaire en pratique courante pourrait permettre de promouvoir le dialogue entre les patients et les médecins. Il pourrait aussi être utilisé comme outil d'éducation thérapeutique. Ainsi, les patients auraient la possibilité d'évaluer leur observance et de comprendre les évènements indésirables potentiellement attribuables aux immunosuppresseurs.

Les patients ayant répondu n'avoient aucun effet secondaire au cours de la première année post-greffe avaient été inclus avant le 6^{ème} mois de greffe. Les médecins n'avaient déclarés ni d'évènement indésirable, ni de rejet dans le dossier médical pour ces deux patients. Il s'agissait de la première transplantation pour les deux patients. Ils avaient été hémodialysés avant de recevoir le greffon rénal. Le premier patient avait attendu 5 ans et 10 mois avant de bénéficier de la greffe, alors que le second n'était resté que 2 ans et 2 mois en dialyse. Cette différence était probablement dû à l'âge plus avancé du second patient (55 vs. 74 ans). Ce dernier avait été néphrectomisé suite à un carcinome rénal puis une néphropathie diabétique avait atteint son second rein. Le premier patient avait perdu successivement ses reins dans des complications post-opératoires de différentes chirurgies.

La comparaison entre les évènements indésirables déclarés par les cliniciens et ceux rapportés par les patients n'a été que peu étudiée jusqu'à présent. Cette analyse nous a montré que l'approche médicale des évènements indésirables était différente du ressenti des patients. Ainsi, l'auto-questionnaire pourrait être utilisé pour améliorer le recueil des évènements indésirables.

Les infections étaient les évènements indésirables les plus fréquemment déclarés par les médecins dans le dossier médical (12,2%). La moitié de ces infections étaient des évènements indésirables graves (42,7%). Cela était probablement dû au non-report des infections non sévères. Cette observation traduisait notamment la forte attention des cliniciens face à ce genre d'évènements indésirables. L'absence de signalement des infections dans les auto-questionnaires par les patients s'expliquait par le fait qu'ils n'attribuaient pas ces évènements indésirables aux immunosuppresseurs, malgré l'éducation thérapeutique. Il leur est en effet enseigné que les immunosuppresseurs, essentiels à la réussite de la greffe, favorisent les infections.

A l'opposé, les difficultés sexuelles engendraient des troubles dans 14,6% des auto-questionnaires, alors que les affections des organes de la reproduction et du sein n'étaient que peu rapportées dans le dossier médical (<1%). Les médecins étaient probablement réticents à interroger les patients sur ce domaine. Les patients, quant à eux, pouvaient être embarrassés de rapporter ce type d'évènement indésirable à leurs néphrologues. De plus, les patients déclarant être gênés par ce type d'évènement étaient âgés de $58,0 \pm 10,1$ ans. La pérennité de l'auto-questionnaire en tant qu'outil de recueil confidentiel semblait être nécessaire afin de recueillir des réponses fiables de la part des patients pour certains items de ce document, telles que les difficultés sexuelles. Plusieurs études rapportent que les patients transplantés rénaux souffrent de dysfonctions sexuelles et que ces troubles mériteraient d'être davantage recherchés (132,133). Cependant, la transplantation rénale améliore chez la majorité des patients les fonctions sexuelles par rapport aux patients dialysés (134,135).

Le nombre important de troubles généraux (10,9%) rapportés dans le dossier médical par les médecins se justifiait par la nature différente des évènements indésirables de cette classe (asthénie, douleurs, fièvre...). Les patients indiquaient que les items de cette classe d'évènements indésirables (douleurs, malaises, modification du visage, gonflement des jambes et du visage) étaient responsables d'une gêne modérée à importante dans 7,2% des auto-questionnaires.

Lorsque nous comparions plus précisément les évènements indésirables du dossier médical et ceux des auto-questionnaires, nous remarquons que ceux qui étaient déclarés par les médecins étaient souvent ceux qui provoquaient le plus de gêne pour les patients. Nous pourrions donc penser que les cliniciens prenaient en compte la plainte des patients quant à l'impact de ces évènements indésirables.

La comparaison de la déclaration des évènements indésirables par les médecins et celle des patients n'a été que rarement étudiée et nous a montré que la perception de ces deux groupes pouvait être différente. Cependant, cette comparaison présente quelques limites.

L'interprétation de la comparaison du nombre d'évènements indésirables entre les périodes post-greffe était à réaliser avec précaution. En effet, la durée de ces périodes différait : deux mois séparaient M1 et M3 alors qu'un an séparait M24 et M36 bien que cela correspondait à des visites successives. Ce schéma de suivi reproduisait le suivi médical habituel des patients. Encore aujourd'hui, le délai entre deux visites s'allonge au fur et à mesure que la greffe s'éloigne puisque les risques de rejet aigu et d'évènement indésirable important deviennent plus faibles.

De plus, l'auto-questionnaire était un outil de recueil dans lequel les évènements indésirables étaient listés. Il était impossible de présenter une liste exhaustive car le remplissage par le patient en serait devenu impossible. Les items présentés ont été adaptés au vocabulaire non spécialisé des patients et regroupaient quelques fois plusieurs types d'évènements indésirables (troubles du sommeil par exemple). Lors de la comparaison, il devenait alors difficile de comparer des intitulés du dictionnaire MedDRA et les items de l'auto-questionnaire puisque ces derniers ne concordaient pas toujours. Une autre limite de cette étude des évènements indésirables était le manque d'évaluation de l'imputabilité qui nous aurait permis d'associer certains évènements indésirables aux immunosuppresseurs. En effet, les infections, les troubles du métabolisme ou encore le diabète, étaient très probablement liés aux immunosuppresseurs. De la même façon, la faiblesse musculaire pouvait être imputable aux immunosuppresseurs ou aux statines. Enfin, la liste des évènements indésirables mentionnés dans les auto-questionnaires a évolué au gré des versions. Certains items ont été ajoutés alors que d'autres ont été éliminés, l'intitulé a aussi été quelques fois modifié en cours d'étude. L'adaptation du questionnaire en cours d'étude constituait donc une limite à cette comparaison puisqu'en fonction de la date de remplissage de l'auto-questionnaire les patients avaient à disposition une liste différente d'évènements indésirables. Cependant, Epigren était une étude de faisabilité ce qui expliquait ces

modifications en cours d'étude. Malgré tout, cette même liste d'évènements indésirables n'a pas été adaptée en fonction des évènements les plus déclarés par les médecins dans le dossier médical, mais l'analyse intermédiaire de ces évènements n'avait pas été prévue au départ.

Enfin, un certain nombre d'évènement indésirable n'a probablement pas été signalé malgré la complémentarité du dossier médical et de l'auto-questionnaire. En effet, les médecins et les patients sous-déclaraient probablement certains évènements indésirables.

Couzi a, lui aussi, étudié (136) la non-observance grâce à l'échelle de Morisky (121) chez les patients transplantés rénaux. Pour notre étude, ce paramètre était évalué dans les auto-questionnaires et le taux d'inobservance ne semblait pas être différent dans les deux études (14,0% vs. 17,3% à M3; 22,7% vs. 30,7% à M12; et 23,6% vs. 34,6% à M24). Tsepepas et al., dans l'étude MORE, ont aussi démontré que l'observance, évaluée par l'échelle ITAS, diminuait de la même façon au cours du temps : 24,8%, 33,0% et 39,8% à M3, M12 et M24 post-transplantation (137).

L'utilisation de l'échelle de Morisky en pratique courante pourrait permettre aux médecins de détecter les patients non-observants afin d'adapter leur éducation thérapeutique et ainsi améliorer la survie du greffon.

Cependant l'utilisation d'un auto-questionnaire pour l'évaluation de l'observance des patients est souvent associée à un biais de déclaration puisque ces derniers ont tendance à sous-déclarer la non prise de leurs traitements. En effet, les questionnaires étant remis au personnel médical et/ou paramédical à la fin du remplissage, le patient peut être gêné de révéler ou d'avouer son comportement qu'il sait être néfaste pour la survie du greffon et venant à l'encontre des recommandations médicales. De plus, les patients ayant accepté de participer à une étude clinique sont souvent plus observants que la population générale (136).

Une limite de la mesure de l'observance dans l'étude Epigren était qu'elle n'a été évaluée que par l'intermédiaire d'un auto-questionnaire, alors que la conférence de consensus de 2009 recommande d'utiliser plus d'une approche pour mesurer l'observance (138). Nous n'avons pas utilisé de monitoring électronique de la prise des traitements bien qu'il s'agisse du gold-standard pour l'évaluation de l'observance, cette pratique représentait un coût trop important pour le suivi des patients d'une étude de cohorte institutionnelle.

Cependant, les questions spécifiques à notre étude et complémentaires à l'échelle de Morisky (121) nous ont permis d'approfondir les raisons de non-observance des patients et de connaître les difficultés de respect du traitement immunosuppresseur.

La qualité de vie des patients transplantés rénaux inclus dans Epigren est proche de celle retrouvée dans d'autres études utilisant le ReTransQol pour l'évaluation de ce paramètre (62,111,139). L'euphorie qui suit la transplantation est souvent peu à peu remplacée par des doutes, des questions voire même un sentiment de culpabilité ce qui pouvait expliquer la diminution du score de qualité de vie de la dimension « Santé mentale ». De même, la diminution du score de qualité de vie de la dimension « Peur de la perte du greffon » s'interprétait comme l'augmentation de la peur du rejet et du retour en dialyse.

L'étude Epigren nous a permis de recueillir et d'entreprendre les premières analyses des données pharmacologiques tels que les traitements, l'observance aux immunosuppresseurs, les événements indésirables et la qualité de vie, ce qui était rarement le cas dans les études de cohorte des patients transplantés rénaux. L'auto-questionnaire pourrait aussi favoriser le dialogue entre les patients et les médecins. Des analyses plus approfondies des relations entre la survie du greffon et les aspects pharmacologiques, en complément des données cliniques, pourrait nous permettre de mieux comprendre les déterminants de la survie du patient à long terme.

Cette cohorte a été poursuivie par l'étude Ephegren, décrite dans une partie ultérieure.

La description du design de la cohorte EPIGREN, les caractéristiques des patients, l'évaluation et le choix des outils de recueil des données pharmaco-cliniques, la comparaison de déclaration des événements indésirables font l'objet d'une publication soumise dans *European Journal of Clinical Pharmacology* (Annexe 4).

ARTICLE 1 :

The EPIGREN cohort: a pharmaco-clinical study of kidney transplant recipients: methodology and first results

D. Fruit ^{a, b, c}, ML Laroche ^{a, c}, I. Lacroix ^d, S. Bouchet ^{e, f, g}, A. Coubret ^a, C. Villeneuve ^{a, b, c},
A. Desseix ^h, P. Merville ^{g, h}, N. Kamar ^{i, j, k}, M. Essig ^{b, l, m}, P. Marquet ^{a, b, c}, A. Rousseau ^{b, n}
on behalf of the EPIGREN study group

The EPIGREN cohort: a pharmaco-clinical study of kidney transplant recipients: methodology and first results

D. Fruit ^{a, b, c}, ML Laroche ^{a, c}, I. Lacroix ^d, S. Bouchet ^{e, f, g}, A. Coubret ^a, C. Villeneuve ^{a, b, c}, A. Desseix ^h, P. Merville ^{g, h}, N. Kamar ^{i, j, k}, M. Essig ^{b, l, m}, P. Marquet ^{a, b, c}, A. Rousseau ^{b, n}
on behalf of the EPIGREN study group

^aCHU Limoges, Department of Pharmacology, Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, Limoges, France

^bINSERM, UMR-S850, Limoges, France

^cUniv Limoges, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology, Limoges, France

^dCHU Toulouse, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance, Toulouse, France

^eInserm U657, Bordeaux, France

^fDepartment of Clinical Pharmacology and Toxicology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, Bordeaux, France

^gUniversité de Bordeaux, Bordeaux, France

^hDepartment of Nephrology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Pellegrin, Bordeaux, France.

ⁱDepartment of Nephrology and Organ Transplantation, CHU Toulouse, Toulouse, France

^jUniversité Paul Sabatier, Toulouse, France

^kINSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

^lCHU Limoges, Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Limoges, France

^mUniv Limoges, Faculty of Medicine, Limoges, France

ⁿUniv Limoges, Faculty of Pharmacy, Department of Biophysics, Limoges, France

The EPIGREN study group:

JC. Aldigier^l, J. Allard^l, V. Allot^l, H. Bagheri^d, F. Bocquentin^l, S. Bouchet^{e, f, g}, L. Capdevielle^{e, f, g}, L. Chevolleau^{e, f, g}, A. Coubret^a, L. Couzi^h, A. David^{e, f, g}, A. Desseix^h, M. Essig^{a, l}, N. Kamar^{i, j, k}, D. Fruit^{a, b, c}, L. Lacoïn^{e, f, g}, I. Lacroix^d, M.L. Laroche^{a, 3}, P. Marquet^{a, b, c}, K. Martin-Latry^{e, f, g}, P. Merville^h, G. Mesplé^d, Y. Nouaille^a, P. Olivier^d, J.P. Rérolle^{a, l}, C. Ricard^{e, f, g}, L. Rostaingⁱ, A. Rousseau^{a, m}, C. Villeneuve^a.

Corresponding author contact information

Pr Annick Rousseau

Laboratoire de Pharmacologie médicale

Faculté de médecine

2, Rue du Dr Marcland

87025 Limoges Cedex –France

Tel: 33 5 55 43 58 95

Fax: 33 5 55 43 59 36

annick.rousseau@unilim.fr

ABSTRACT

Purpose: Pharmacological data are rarely considered in cohorts of kidney transplant patients (KTR). The objective was to set up a cohort study of KTR in order to collect pharmacological data.

Methods: EPIGREN was a French multicentre cohort study of 431 patients with a kidney graft for less than 10 years and followed for up to 48 months. Pharmacological, biological and clinical data were collected regularly using the clinical file, a self-administered questionnaire and a follow-up notebook. These collection tools were tested by a sensitivity-specificity analysis in order to select the best one(s) for the reporting of medications, adverse events (AE) and adherence.

Results: Beyond the 18th month of the study, the self-administered questionnaire was kept since it was the most sensitive and had a good specificity for collection of predefined pharmacological parameters. For almost half of the patients, at least one AE was declared in the clinical file, whatever the post-transplantation period. Infections (12.2%), general disorders (10.9%), metabolism and nutrition disorders (9.3%) were the most frequent. In the questionnaire, muscle weakness (23.8%), sleep disorders (23.6%) and tremor (18.8%) were the most frequently reported AE. Nonadherence increased significantly over time and omission was the main reason. Quality of life, evaluated using the ReTransQol questionnaire, decreased significantly in the ‘mental health’ and ‘fear of losing the graft’ dimensions.

Conclusion: This cohort should facilitate further analysis of the relationships between graft survival and these pharmacological aspects, in addition to clinical data, may help to better understand the determinants of long term patient outcome.

II.2 – Evaluation d’une échelle de qualité de vie

La qualité de vie peut être influencée par l’état de santé, les évènements intercurrents, le niveau socio-démographique du patient transplanté rénal. Elle peut aussi avoir un impact sur l’état de santé et la force mentale du sujet, l’observance aux traitements et la survie du greffon rénal.

Les généralités ont présenté plusieurs outils d’évaluation de la qualité de vie : échelles génériques mais aussi outils spécifiques aux transplantés rénaux. Ces questionnaires doivent répondre à de nombreux critères pour que l’on s’assure de la fiabilité et de la validité de l’évaluation de ce paramètre subjectif.

Le développement et la validation d’un questionnaire de qualité de vie est une approche multidisciplinaire faisant intervenir des médecins cliniciens, ici des néphrologues, des psychologues, des statisticiens, des sociologues. Elle nécessite aussi la participation de nombreux patients (140).

L’analyse n’est possible qu’avec un retour suffisamment important de questionnaire de la part des patients (acceptabilité) et avec un taux de réponse d’au moins 50% pour chacune des dimensions évaluées (faisabilité).

Puis, les propriétés psychométriques du questionnaire sont étudiées : sa validité, sa fiabilité et sa sensibilité aux changements.

II.2.1 – Acceptabilité et faisabilité

L’acceptabilité et la faisabilité sont évaluées en fonction du taux de réponse au questionnaire, du taux d’items non complétés et des effets plancher et plafond (soit le pourcentage de patients ayant choisi la première ou la dernière réponse à une question, respectivement).

Les données manquantes ne doivent pas excéder 5% pour chacune des questions, les effets plancher et plafond ne doivent pas dépasser 70%.

II.2.2 – Propriétés psychométriques d'un questionnaire de qualité de vie

Les propriétés psychométriques se définissent par l'ensemble des propriétés qui permettent d'évaluer la qualité d'un questionnaire. Ainsi, la validité de structure et la validité de critère sont évaluées, puis la cohérence interne et la reproductibilité permettent d'évaluer la fiabilité, enfin une analyse de sensibilité aux changements est réalisée (141).

II.2.2.1 – La validité

Un questionnaire est valide s'il permet de mesurer ce pour quoi il a été conçu. Lors de sa conception, la validité d'un outil de mesure de la qualité de vie est considérée dans une population donnée. Si le questionnaire doit être proposé à une population différente, la validité doit être à nouveau étudiée dans cette nouvelle population.

II.2.2.1.1 – La validité de structure

La validité de structure ou « construct validity » étudie la structure conceptuelle du questionnaire.

Des tests de corrélation sont employés afin de vérifier que les items du questionnaire forment un ensemble homogène (caractérisé par un coefficient d'homogénéité) mais aussi que chacun des items est spécifique à sa dimension et contribue à la mesure de la dimension ciblée par le questionnaire (validité discriminante) :

- le coefficient d'homogénéité (IIC) exprime la corrélation de chaque question à sa dimension en calculant le coefficient de corrélation de Pearson,
- la validité discriminante (IDV) détermine si chaque question est mieux corrélée avec la dimension qu'elle est censée représenter qu'avec les autres dimensions en calculant le coefficient de corrélation de Pearson.

De plus, la validité de convergence est examinée par une analyse en composante principale (141–143).

L'analyse en composante principale a été réalisée indépendamment à chaque délai post-transplantation.

Une valeur d'IIC comprise entre 0,4 et 0,8 (144,145), ainsi qu'une valeur maximale de l'IDV inférieure à la valeur minimale de l'IIC sont des éléments nécessaires pour conclure à une structure satisfaisante du questionnaire. Un IIC supérieur à 0,8 indique une redondance parmi les items de la dimension analysée.

II.2.2.1.2 – La validité de critère

La validité de critère consiste à étudier la corrélation du questionnaire avec une échelle de référence mesurant la même caractéristique et présentant des caractéristiques psychométriques bien établies.

Le questionnaire de qualité de vie de référence généralement choisi est le SF-36, une échelle largement utilisée, reconnue et publiée (61,72).

La corrélation entre les scores moyens de qualité de vie de chacune des dimensions des deux questionnaires est étudiée.

La validité de critère est explorée en calculant les coefficients de corrélation de Pearson entre chaque dimension du ReTransQol et chaque dimension du SF-36.

Cependant, seules les corrélations entre dimensions proches sont à prendre en compte. En effet, une corrélation positive ne signifie pas que le SF-36 et le ReTransQol mesurent la même dimension mais plutôt qu'il existe une relation entre les dimensions des deux questionnaires.

II.2.2.2 – La fiabilité

La fiabilité est l'une des caractéristiques les plus importantes pour assurer la qualité de la mesure d'un critère subjectif rapporté par un patient, ici la qualité de vie. Le questionnaire doit fournir des scores de qualité de vie comparables dans des situations comparables. Ainsi, si aucune modification notable n'est survenue dans la vie du patient, des mesures successives de la qualité de vie à l'aide d'un même instrument doivent conduire à des résultats similaires ou très proches.

La fiabilité est évaluée par la cohérence interne et la reproductibilité.

II.2.2.2.1 – La cohérence interne

La cohérence interne, dans le cas d'un questionnaire de qualité de vie, permet de vérifier que les items d'une même dimension sont inter-corrélés et donc qu'ils mesurent bien une même dimension.

Cette qualité est évaluée par le coefficient alpha de Cronbach (146) :

$$\alpha = \frac{k}{k-1} \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^k \sigma_{Y_i}^2}{\sigma_X^2} \right)$$

[Equation 1]

où k est le nombre d'items de la dimension, σ_X^2 la variance du score total de la dimension et $\sigma_{Y_i}^2$ est la variance du score de l'item.

Ici, le coefficient permet d'estimer la fiabilité interne des scores de qualité de vie obtenus grâce au ReTransQol. Le coefficient alpha de Cronbach varie entre 0 et 1. Plus le coefficient est élevé, plus la cohérence interne est satisfaisante, ce qui signifie que les items sont corrélés entre eux dans la dimension étudiée (147). Une valeur supérieure à 0,7 permet de conclure à une cohérence interne correcte (141,146,148).

II.2.2.2.2 – La reproductibilité

La reproductibilité évalue la capacité du questionnaire à fournir des scores de qualité de vie stables dans le temps, lorsqu'aucun évènement modifiant l'état de santé ne survient entre deux périodes de mesure dans un même groupe de patients.

La comparaison des scores moyens de qualité de vie de chaque dimension entre deux périodes est réalisée par un test t de Student pour échantillons appariés.

II.2.2.3 – Sensibilité aux changements

La sensibilité aux changements correspond à la capacité du questionnaire à rendre compte des variations perceptibles de la qualité de vie au cours du temps sous l'influence de la santé (traitements, co-morbidité...). Ainsi, un score de qualité de vie significativement différent chez un patient présentant un « évènement médicalement significatif » entre deux périodes d'évaluation démontre la sensibilité du questionnaire à détecter l'impact de cet évènement sur l'évolution du score de qualité de vie de la dimension considérée.

Une comparaison des scores de qualité de vie entre deux périodes successives parmi les patients présentant un « évènement médicalement significatif » est effectuée grâce à un test t de Student pour échantillons appariés.

De plus, afin d'étudier l'effet d'un évènement clinique significatif sur le score de qualité de vie des patients, on calcule l'indice d de Cohen :

$$d_{\text{Cohen}} = \frac{\text{différence de QdV entre deux périodes}}{\text{écart – type de la différence}} \quad [\text{Equation 2}]$$

où QdV est la qualité de vie.

Un indice d de Cohen compris entre 0,2 et 0,3 traduit un faible effet de l'évènement sur le score de qualité de vie, un effet moyen s'il est proche de 0,5 et un fort effet s'il est supérieur à 0,8.

II.2.3 – Réévaluation d'une échelle de qualité de vie chez les patients transplantés rénaux : le ReTransQol

Après quelques années d'utilisation, les propriétés du questionnaire de qualité de vie ReTransQol devaient être réévaluées chez un plus grand nombre de patients transplantés rénaux. En effet, les propriétés du ReTransQol, notamment la confirmation de sa structure, et le nombre de questions devaient être améliorées afin d'être plus adaptées à l'utilisation du questionnaire en routine. Après avoir été testé chez les patients de la cohorte Epigren, le questionnaire ReTransQol a été retravaillé et adapté afin d'obtenir une nouvelle version (version 2). Ce travail, réalisé dans son intégralité par l'équipe de Marseille (EA 3279 : « Santé publique et maladies chroniques : qualité de vie, concepts, usages et limites, déterminants », dirigée par le Pr Pascal Auquier), est très brièvement décrit dans le paragraphe II.2.3.3.

La création du questionnaire ReTransQol ainsi que sa réévaluation dans une seconde version ont été réalisées à partir de groupes de patients greffés rénaux depuis plus d'un an. Cependant, la qualité de vie de ces patients pourrait évoluer significativement au cours de cette première année de transplantation rénale. Il semble donc nécessaire de disposer d'un questionnaire de qualité de vie en français et validé pour cette période.

L'un des objectifs de cette thèse était d'appliquer et de valider la seconde version du ReTransQol chez des patients greffés rénaux depuis moins d'un an grâce aux données de la cohorte Epigren. Il s'agissait d'un travail collaboratif entre l'équipe de Marseille (EA 3279) et celle de Limoges (Inserm UMR-S850 : « Pharmacologie des immunosuppresseurs et de la transplantation », dirigée par le Pr Pierre Marquet).

II.2.3.1 – Résultats du développement du ReTransQol version 1

La première version du ReTransQol a été validée grâce aux données d'une étude transversale multicentrique entre mars 2007 et mars 2008 incluant 355 patients français transplantés depuis plus d'un an (111).

Les propriétés psychométriques obtenues ont rendues possible l'utilisation de ce questionnaire chez les patients transplantés rénaux après un an de greffe afin d'évaluer leur qualité de vie. Il permet de déterminer efficacement l'impact des traitements immunosuppresseurs (Annexe 3).

II.2.3.2 – Application du ReTransQol version 1 aux patients transplantés rénaux greffés depuis moins d'un an

La version initiale du ReTransQol (version 1) (111) a été testée chez les patients de la cohorte Epigren qui avaient répondu au questionnaire durant la première année de transplantation rénale.

La cohérence interne du questionnaire n'était pas satisfaisante dans cette population puisque le coefficient de Cronbach de la dimension « Traitements » était inférieure à 0,7.

De plus, lorsque l'analyse en composante principale a été effectuée avec les données des patients Epigren au 9^{ème} mois post-transplantation, les résultats ont montré que plusieurs questions de la version initiale du ReTranQol étaient redistribuées dans des dimensions différentes de celles auxquelles elles appartenaient initialement, ou avaient un coefficient de corrélation faible (<0,4).

Ces résultats suggéraient que la version initiale du ReTransQol n'était pas applicable aux patients greffés depuis moins d'un an. Au vu de ces résultats, des modifications du questionnaire ReTransQol étaient nécessaires afin qu'il soit applicable aux patients

transplantés rénaux greffés depuis moins d'un an. Les deux principales voies d'amélioration du ReTransQol explorées par l'EA 3279 ont donc été :

- la diminution du nombre de questions,
- la consolidation de la structure du questionnaire.

II.2.3.3 – Réévaluation du ReTransQol

La réévaluation du ReTransQol, réalisée en 3 phases, a nécessité l'étude de 2 groupes indépendants de patients transplantés depuis plus d'un an (139). Les données de 1 059 patients inclus dans une étude multicentrique menée entre mars 2007 et mars 2008 dans huit régions de France participant au registre REIN ont permis d'effectuer les deux premières phases de l'analyse. Pour la troisième phase, les données de 1 591 patients de l'étude multicentrique QUAVIREIN (Etude nationale de qualité de vie – volet greffe et dialyse) menée entre mars 2011 et septembre 2012 dans 21 régions françaises participant au registre REIN ont été utilisées.

Au cours de la première phase, l'analyse en composante principale a montré une structure non satisfaisante du questionnaire puisque plusieurs items n'étaient pas classés dans leur dimension initiale. Cette étape a permis d'éliminer 10 questions. Puis, l'analyse du coefficient d'homogénéité et des effets plancher et plafond a permis d'éliminer 3 questions supplémentaires. Ce processus itératif de sélection des items a finalement abouti à une seconde version du ReTransQol comprenant 32 questions réparties dans les 5 mêmes dimensions. Seule la dimension « Santé mentale » a été renommée en « Fonctionnement social » puisque cela permettait de mieux qualifier les 5 items de cette dimension. Un groupe multidisciplinaire composé de méthodologistes, néphrologues et enquêteurs a accepté la suppression des 13 items et validé les modifications qui ont permis d'aboutir à la nouvelle version du ReTransQol :

- 8 questions dans la dimension « Santé physique » (PH),
- 5 questions dans la dimension « Fonctionnement social » (SF),
- 8 questions dans la dimension « Qualité des soins » (MC),
- 5 questions dans la dimension « Traitements » (TR),
- 6 questions dans la dimension « Peur de la perte du greffon » (FG).

L'ensemble des propriétés psychométriques de la seconde version du ReTransQol ont été validées durant la deuxième phase de l'analyse.

Enfin, au cours de la troisième phase, la structure de la seconde version du ReTransQol a pu être confirmée (Annexe 4) (139).

II.2.3.4 – Application du ReTransQol version 2 aux patients Epigren

Afin de valider la seconde version du ReTransQol chez les transplantés rénaux greffés depuis moins d'un an, les données des patients de la cohorte Epigren ayant répondu au questionnaire au cours de la première année post-greffe ont été utilisées.

Ainsi, les 1 331 questionnaires complétés par 349 patients ont pu être exploités et se répartissaient de la façon suivante : 334 questionnaires remplis au 1^{er} mois post-transplantation (M1), 298 à M3, 268 à M6, 237 à M9 et 194 à M12.

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients ayant répondu au ReTransQol à un mois post-transplantation sont décrites dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et médicales des patients de la cohorte Epigren au 1^{er} mois post-greffe ayant participé à l'évaluation du ReTransQol version 2 chez les transplantés rénaux depuis moins d'un an (n=334 patients)

Age	51,2 ± 13,2 ans
Hommes	63,2%
Situation familiale	
<i>Vit seul</i>	26,7%
<i>En couple</i>	56,0%
<i>Autres (collocation, seul avec enfants...)</i>	17,3%
Situation professionnel	
<i>Employé</i>	31,6%
<i>Sans emploi</i>	68,4%
<i>Retraité</i>	49,7%
Niveau d'étude	
<i>Primaire</i>	20,1%
<i>Secondaire</i>	49,7%
<i>Université</i>	30,2%
Modalité de dialyse	
<i>Hémodialyse</i>	91,6%
<i>Dialyse péritonéale</i>	8,4%
<i>Durée de la dialyse</i>	2,8 ± 3,8 ans
Tabagisme	
<i>Actif</i>	8,6%
<i>Sevré</i>	56,3%
Comorbidités	
<i>Hypertension artérielle</i>	65,2%
<i>Diabète</i>	15,3%
Données rapportées par le patient	
<i>Evènements indésirables</i>	61,3%
<i>Non observance</i>	3,4%

Les patients ayant complété le ReTransQol après un mois de greffe étaient majoritairement des hommes, vivaient principalement en couple et étaient pour la plupart retraités. Ils avaient essentiellement été traités par hémodialyse avant de bénéficier d'une transplantation rénale.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

II.2.3.4.1 – Acceptabilité et faisabilité

Mille huit cents soixante et un questionnaires auraient dû être distribués aux patients entre l'inclusion et la première année post-transplantation des patients (le nombre exact de questionnaires effectivement distribué étant invérifiable). Mille trois cents trente et un questionnaires ont été retournés, soit un taux de « retour » de 71,5%.

Tableau 8 : Acceptabilité et faisabilité du ReTransQol version 2 chez les patients Epigren

		M1	M3	M6	M9	M12
PH	Données manquantes (%)	3,9	1,7	3,0	0,8	1,5
	Effet plancher (%)	0,6	0,3	0,8	0	0
	Effet plafond (%)	0	0,3	0	0	1
SF	Données manquantes (%)	4,2	2,7	2,6	1,7	2,6
	Effet plancher (%)	0	0	0,4	0	0
	Effet plafond (%)	18,4	16,2	13	13,3	15,8
MC	Données manquantes (%)	4,2	3,0	3,7	2,1	2,1
	Effet plancher (%)	0,6	0	0,4	0	0
	Effet plafond (%)	11,3	8,7	9,7	11,6	12,6
TR	Données manquantes (%)	4,5	2,7	4,5	1,7	1
	Effet plancher (%)	0	0	0	0	0
	Effet plafond (%)	11,9	10,0	11,7	15,5	11,4
FG	Données manquantes (%)	4,8	4,7	3,3	1,3	1
	Effet plancher (%)	0,3	0,4	0,8	0	0,5
	Effet plafond (%)	0,6	1,1	1,2	1,7	1,6

PH : Physical Health / Santé physique

SF : Social Functioning / Fonctionnement social

MC : Medical Care / Qualité des soins

TR : Treatments / Traitements

FG : Fear of losing the Graft / Peur de la perte du greffon

Pour chaque dimension, moins de 5% des scores de qualité de vie n'ont pas pu être calculés du fait d'un pourcentage trop important de données manquantes (>50%). De plus, un effet plancher inférieur à 1% et un effet plafond inférieur à 20% ont été retrouvés quelle que soit la dimension et le délai post-greffe (Tableau 8).

L'acceptabilité et la faisabilité du questionnaire chez les patients de la cohorte Epigren greffés depuis moins d'un an ont donc été jugées satisfaisantes.

II.2.3.4.2 – Propriétés psychométriques du ReTransQol version 2 dans la population cible

Les propriétés psychométriques doivent être réévaluées puisque la population cible diffère par le délai post-transplantation de celle ayant permis la validation de la seconde version du ReTransQol.

II.2.3.4.2.1 – Validité du questionnaire

II.2.3.4.2.1.1 – Validité de structure

Les valeurs du coefficient d'homogénéité étaient comprises entre 0,4 et 0,8 quelle que soit la dimension étudiée et le délai post-greffe. De plus, les valeurs maximales du coefficient de Pearson pour la validité discriminante étaient inférieures aux valeurs minimales du coefficient d'homogénéité pour toutes les dimensions. Ceci démontrait que la structure de la seconde version du ReTransQol était validée chez les patients transplantés rénaux depuis moins d'un an (Tableau 9).

Tableau 9 : Validité de structure du ReTransQol version 2 aux différentes périodes post-transplantation chez les patients Epigren

		M1	M3	M6	M9	M12
PH	Score moyen ± écart-type	49,3 ± 19,6	58,0 ± 18,6	58,4 ± 19,2	61,9 ± 17,9	62,8 ± 17,9
	IIC (min – max)	0,45 – 0,77	0,57 – 0,77	0,62 – 0,80	0,54 – 0,80	0,56 – 0,79
	IDV (min – max)	0,03 – 0,35	0,03 – 0,44	0,13 – 0,50	0,10 – 0,41	0,005 – 0,40
SF	Score moyen ± écart-type	82,7 ± 15,5	80,8 ± 17,2	78,3 ± 18,0	78,5 ± 18,0	78,3 ± 18,7
	IIC (min – max)	0,59 – 0,69	0,59 – 0,76	0,56 – 0,77	0,60 – 0,77	0,63 – 0,77
	IDV (min – max)	0,04 – 0,35	0,09 – 0,43	0,11 – 0,42	0,03 – 0,42	0,12 – 0,42
MC	Score moyen ± écart-type	76,3 ± 16,6	76,8 ± 14,4	75,0 ± 16,1	78,6 ± 15,2	76,8 ± 16,3
	IIC (min – max)	0,70 – 0,83	0,70 – 0,80	0,72 – 0,83	0,73 – 0,84	0,71 – 0,84
	IDV (min – max)	0,06 – 0,38	0,14 – 0,40	0,02 – 0,42	0,15 – 0,40	0,01 – 0,41
TR	Score moyen ± écart-type	79,6 ± 16,6	79,0 ± 15,9	79,3 ± 17,3	82,1 ± 14,7	81,4 ± 15,6
	IIC (min – max)	0,57 – 0,77	0,47 – 0,76	0,57 – 0,78	0,53 – 0,80	0,45 – 0,80
	IDV (min – max)	0,08 – 0,41	0,08 – 0,40	0,23 – 0,43	0,09 – 0,40	0,07 – 0,41
FG	Score moyen ± écart-type	60,3 ± 18,7	61,7 ± 19,1	61,7 ± 21,2	62,8 ± 20,2	63,1 ± 19,3
	IIC (min – max)	0,50 – 0,77	0,56 – 0,76	0,64 – 0,77	0,68 – 0,76	0,57 – 0,79
	IDV (min – max)	0,03 – 0,46	0,01 – 0,47	0,06 – 0,53	0,01 – 0,49	0,01 – 0,51

PH : Physical Health / Santé physique

SF : Social Functioning / Fonctionnement social

MC : Medical Care / Qualité des soins

TR : Treatements / Traitements

FG : Fear of losing the Graft / Peur de la perte du greffon

IIC : coefficient d'homogénéité

IDV : validité discriminante

II.2.3.4.2.1.2 – Validité de critère

Des corrélations positives significatives ont été retrouvées entre les scores de qualité de vie des dimensions similaires du ReTransQol et du SF-36 (Tableau 10).

Tableau 10 : Corrélation entre les scores de qualité de vie du ReTransQol et du SF-36 aux différentes périodes post-transplantation

SF-36	ReTransQol																								
	Santé physique					Fonctionnement social					Qualité de soins					Traitements					Peur de la peur du greffon				
	M1	M3	M6	M9	M12	M1	M3	M6	M9	M12	M1	M3	M6	M9	M12	M1	M3	M6	M9	M12	M1	M3	M6	M9	M12
PF	0,6**	0,7**	0,7**	0,6**	0,6**	0,2**	0,3**	0,3**	0,2**	0,2**	0,1*	0,1	0,2*	0,1	0,1	0,2**	0,2**	0,2**	0,2**	0,1	0,2**	0,2**	0,3**	0,1	0,2*
RP	0,6**	0,6**	0,7**	0,6**	0,6**	0,1	0,2**	0,3**	0,3**	0,2*	0	0,1*	0,2**	0,1	0,1	0,1*	0,2**	0,3**	0,2**	0,2**	0,1	0,1*	0,3**	0,1*	0,2*
VT	0,8**	0,8**	0,8**	0,8**	0,9**	0,2**	0,4**	0,4**	0,4**	0,4**	0,2**	0,3**	0,3**	0,3**	0,3**	0,4**	0,4**	0,4**	0,4**	0,2**	0,4**	0,3**	0,4**	0,2**	0,3**
BP	0,7**	0,6**	0,7**	0,7**	0,6**	0,2**	0,3**	0,3**	0,2**	0,2**	0,2**	0,1*	0,2**	0,2**	0,2**	0,3**	0,2**	0,3**	0,3**	0,3**	0,3**	0,3**	0,3**	0,2**	0,2*
MH	0,6**	0,6**	0,6**	0,7**	0,6**	0,4**	0,5**	0,6**	0,5**	0,6**	0,3**	0,3**	0,4**	0,4**	0,4**	0,5**	0,4**	0,5**	0,5**	0,5**	0,5**	0,5**	0,5**	0,5**	0,5**
SF	0,6**	0,6**	0,6**	0,6**	0,6**	0,3**	0,4**	0,5**	0,5**	0,5**	0,3**	0,2**	0,3**	0,3**	0,4**	0,4**	0,5**	0,5**	0,4**	0,4**	0,4**	0,4**	0,4**	0,2**	0,3**
RE	0,4**	0,6**	0,6**	0,6**	0,6**	0,2**	0,3**	0,3**	0,3**	0,3**	0,1	0,1	0,2**	0,1	0,2**	0,1*	0,2**	0,3**	0,2**	0,2**	0,2**	0,2**	0,3**	0,2**	0,2**
GH	0,6**	0,7**	0,7**	0,7**	0,7**	0,3**	0,3**	0,4**	0,4**	0,3**	0,3**	0,4**	0,4**	0,4**	0,3**	0,5**	0,6**	0,5**	0,5**	0,5**	0,4**	0,4**	0,4**	0,3**	0,4**

PF : Capacités physiques

RP : Limitations dues à l'état physique

VT : Vitalité

BP : Douleurs physiques

MH : Santé mentale

SF : Vie sociale

RE : Limitations dues à l'état émotionnel

GH : Santé perçue

* : statistiquement significatif ($p \leq 0,05$)

** : statistiquement significatif ($p \leq 0,01$)

La dimension « Santé physique » du ReTransQol était fortement corrélée avec toutes les dimensions du SF-36 quel que soit le délai post-greffe ($r > 0,6$). La nouvelle dimension « Fonctionnement social » du ReTransQol (anciennement « Santé mentale ») était corrélée aux dimensions « Santé mentale » et « Vie sociale » du SF-36 à M1 et M3 ($0,3 \leq r \leq 0,5$) ; elle était fortement corrélée à ces mêmes dimension du SF-36 entre M6 et M12 ($0,5 \leq r \leq 0,6$). En revanche, la dimension « Qualité des soins » du ReTransQol n'était que faiblement corrélée aux dimensions du SF-36 ($r \leq 0,4$). La dimension « Traitements » du ReTransQol était fortement corrélée à la dimension « Santé perçue » du SF-36 ($0,5 \leq r \leq 0,6$). Enfin, la dimension « Peur de la perte du greffon » du ReTransQol était corrélée à la dimension « Santé mentale » du SF-36 ($r = 0,5$).

La corrélation entre les scores de qualité de vie des dimensions similaires du ReTransQol et du SF-36 était en faveur de la validité de critère du ReTransQol dans la population cible des transplantés rénaux.

II.2.3.4.2.1.3 – Analyse en composante principale

L'analyse en composante principale pratiquée en utilisant la rotation orthogonale varimax a permis d'identifier une structure à 5 facteurs, identique à celle retrouvée lors de la validation de la seconde version du ReTransQol avec une variance totale expliquée de 49,7% à M1 à 54,0% à M12 (Tableau 11).

En effet, pour la majorité des questions de la seconde version du ReTransQol, les coefficients de corrélation indiquaient que les items se distribuaient correctement dans les dimensions auxquelles ils appartenaient. Cependant, au 1^{er} et 3^{ème} mois post-transplantation, les questions 44 et 45¹ avaient un coefficient de corrélation plus élevé pour la dimension « Traitements » alors qu'elles étaient censées appartenir à la dimension « Qualité des soins ». De la même manière, au 1^{er} mois post-transplantation, la question 15² possédait un coefficient de corrélation plus élevé pour la dimension « Traitements ». En revanche, au 6^{ème} et 9^{ème} mois post-transplantation, les items d'une même dimension semblaient partager un même concept et les coefficients de corrélation étaient satisfaisants ($> 0,4$).

¹ Q44 : Vous sentez-vous suffisamment informé(e) par votre néphrologue ?

Q45 : Vous sentez-vous suffisamment informé(e) concernant les complications de la greffe ?

² Q15 : Réussissez-vous à oublier le fait d'être greffé(e) ?

Tableau 11 : Analyse en composante principale aux différentes périodes post-transplantation

		PH				SF				MC				TR				FG					
		M1	M3	M6	M9	M1	M3	M6	M9	M1	M3	M6	M9	M1	M3	M6	M9	M1	M3	M6	M9		
PH	Q1	0,519	0,477	0,567	0,560										0,322								
	Q3	0,631	0,675	0,721	0,738										0,305								
	Q4	0,487	0,589	0,647	0,492																		
	Q5	0,768	0,668	0,769	0,775		0,340																
	Q6	0,698	0,683	0,659	0,711																		
	Q7	0,617	0,632	0,639	0,624																		
	Q8	0,696	0,693	0,609	0,710																		
	Q9	0,741	0,756	0,682	0,617																		
SF	Q19					0,757	0,777	0,882	0,831														
	Q20					0,782	0,719	0,812	0,787														
	Q21					0,535	0,463	0,377	0,445														
	Q22					0,441	0,507	0,443	0,495	0,332	0,320	0,330	0,333										
	Q28		0,327	0,362	0,367	0,513	0,534	0,509	0,591												0,355		
MC	Q40									0,808	0,823	0,751	0,836										
	Q41									0,759	0,754	0,681	0,736										
	Q42									0,876	0,849	0,852	0,862										
	Q43									0,797	0,675	0,791	0,818		0,392								
	Q44									0,515	0,289	0,717	0,611	0,516	0,654								
	Q45						0,312			0,457	0,294	0,661	0,632	0,546	0,683								
	Q46									0,749	0,686	0,752	0,700										
	Q49									0,735	0,687	0,736	0,807										
TR	Q11													0,533	0,501	0,711	0,714						
	Q17			0,315	0,340					0,335	0,495	0,328	0,359	0,211	0,210	0,217	0,220						
	Q37													0,708	0,632	0,615	0,514						
	Q38													0,655	0,567	0,669	0,674	0,300	0,380				
	Q39													0,550	0,373	0,700	0,422						
FG	Q15										0,315			0,305						0,276	0,364	0,554	0,584
	Q16																			0,311	0,584	0,714	0,741
	Q29		0,344	0,410	0,402															0,694	0,599	0,575	0,560
	Q30																			0,704	0,728	0,636	0,658
	Q31																			0,759	0,701	0,773	0,729
	Q32																			0,643	0,673	0,732	0,768

Seuls les coefficients de corrélation supérieurs à 0,3 sont indiqués dans ce tableau (sauf lorsqu'il s'agit de celui d'un item pour sa propre dimension).

PH : Physical Health / Santé physique

TR : Treatements / Traitements

SF : Social Functioning / Fonctionnement social

FG : Fear of losing the Graft / Peur de la perte du greffon

MC : Medical Care / Qualité des soins

La seconde version du ReTransQol était valide chez les patients transplantés rénaux à partir du 3^{ème} mois post-transplantation puisque la structure du questionnaire était applicable à la population cible dès ce délai post-greffe. De plus, des corrélations positives significatives entre les dimensions proches du SF-36 et du ReTransQol conduisaient à conclure à la validité de la seconde version du ReTransQol chez les patients transplantés dès leur 3^{ème} mois de greffe.

II.2.3.4.2.2 – Fiabilité du questionnaire

II.2.3.4.2.2.1 – Cohérence interne

Le coefficient alpha de Cronbach était inférieur à 0,7 pour les dimensions « Fonctionnement social » au 1^{er} mois post-transplantation, et « Traitements » au 3^{ème} et 9^{ème} mois post-transplantation respectivement (Tableau 12). Pour les autres dimensions, ces valeurs étaient acceptables (α Cronbach >0,7).

Tableau 12 : Coefficients alpha de Cronbach de chaque dimension du ReTransQol version 2 selon le délai post-greffe

	M1	M3	M6	M9	M12
PH	0,83	0,84	0,85	0,84	0,84
SF	0,65	0,71	0,70	0,72	0,76
MC	0,90	0,89	0,90	0,91	0,90
TR	0,71	0,69	0,74	0,69	0,70
FG	0,73	0,75	0,82	0,82	0,76

PH : Physical Health / Santé physique
 SF : Social Functioning / Fonctionnement social
 MC : Medical Care / Qualité des soins
 TR : Treatements / Traitements
 FG : Fear of losing the Graft / Peur de la perte du greffon

Malgré un coefficient alpha de Cronbach inférieur à 0,7 pour les dimensions « Fonctionnement social » à M1 et « Traitements » à M3 et M9, la moyenne de ce paramètre était satisfaisante (α Cronbach > 0,7) quel que soit le délai post-greffe.

II.2.3.4.2.2.2 - Reproductibilité

Selon une concertation pluridisciplinaire (cliniciens, pharmacologues, statisticiens), la liste des évènements (d'après la terminologie MedDRA (124)) considérés comme médicalement significatifs comprenait, pour la validation du ReTransQol :

- évènement indésirable grave selon la définition des bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales (*i.e.* hospitalisation non programmée ou prolongation d'hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, invalidité ou incapacité) (125),
- rejet de greffe,
- diabète,
- aggravation significative de la fonction rénale,
- réactivation du CMV,
- cancers cutanés,
- infections (bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires),
- troubles gastro-intestinaux,
- cancers et lymphomes post-transplantation,
- évènements indésirables perçus comme gênants ou très gênants par le patient : faiblesse musculaire, douleurs articulaires, tremblements, prise de poids, troubles du sommeil, difficultés sexuelles.

Seuls les évènements les plus pertinents (rejets, évènements indésirables graves) ont finalement été retenus pour réaliser l'analyse de la reproductibilité et de la sensibilité aux changements.

La reproductibilité des scores de qualité de vie de chaque dimension de la seconde version du ReTransQol a été évaluée entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois post-transplantation chez les patients ne présentant pas de rejet ou d'évènement indésirable grave (Tableau 13).

Tableau 13 : Evolution du score de qualité de vie de chaque dimension du ReTransQol entre M3 et M6 chez les patients sans évènement médicalement significatif

	n	DPG	Score de qualité de vie Moyenne ± écart-type	Différence du score de qualité de vie Moyenne ± écart-type	p
PH	135	M3	58,6 ± 17,6	-1,5 ± 13,9	0,21
		M6	60,1 ± 17,9		
SF	136	M3	81,1 ± 16,5	0,9 ± 12,0	0,40
		M6	80,3 ± 17,4		
MC	136	M3	76,4 ± 14,3	1,3 ± 9,9	0,12
		M6	75,0 ± 13,8		
TR	136	M3	79,3 ± 14,3	-0,5 ± 12,9	0,64
		M6	79,8 ± 15,7		
FG	136	M3	64,6 ± 17,7	0,5 ± 12,6	0,61
		M6	64,1 ± 19,7		

PH : Physical Health / Santé physique

SF : Social Functioning / Fonctionnement social

MC : Medical Care / Qualité des soins

TR : Treatements / Traitements

FG : Fear of losing the Graft / Peur de la perte du greffon

DPG : Délai Post-Greffe

Parmi les patients ne présentant pas d'évènement important (rejet ou évènement indésirable grave notamment), aucune différence significative du score de qualité de vie n'a été détectée (Tableau 13).

La cohérence interne satisfaisante et la reproductibilité correcte du questionnaire de qualité de vie ReTransQol permettaient de conclure à une bonne fiabilité de ce dernier dès le 3^{ème} mois post-transplantation.

II.2.3.4.2.3 – Sensibilité aux changements

Parmi les patients présentant un rejet aigu ou un évènement indésirable grave (125) entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois post-transplantation (n=18), la diminution du score de qualité de vie était significative pour toutes les dimensions (p<0,05) (Tableau 14).

Tableau 14 : Evolution du score de qualité de vie de chaque dimension du ReTransQol entre M3 et M6 chez les patients avec un évènement médicalement significatif (n=18 patients)

	DPG	Score de qualité de vie Moyenne ± écart-type	Différence du score de qualité de vie Moyenne ± écart-type	p
PH	M3	64,8 ± 17,5	23,4 ± 23,1	<0,001
	M6	41,4 ± 21,4		
SF	M3	82,0 ± 12,6	5,3 ± 10,3	0,044
	M6	76,7 ± 12,5		
MC	M3	78,1 ± 11,1	6,8 ± 13,1	0,042
	M6	71,3 ± 14,4		
TR	M3	81,7 ± 17,6	12,1 ± 14,6	0,003
	M6	69,6 ± 16,2		
FG	M3	56,0 ± 20,3	8,2 ± 10,8	0,005
	M6	47,8 ± 24,5		

PH : Physical Health / Santé physique
 SF : Social Functioning / Fonctionnement social
 MC : Medical Care / Qualité des soins
 TR : Treatements / Traitements
 FG : Fear of losing the Graft / Peur de la perte du greffon
 DPG : Délai Post-Greffe

Le rejet ainsi que les évènements indésirables graves avaient donc un impact négatif sur la qualité de vie des patients.

L'indice d de Cohen a été calculé entre les scores de qualité de vie de chaque dimension entre les patients ne présentant pas d'évènements et ceux pour lesquels un rejet ou un évènement indésirable grave avait été répertorié (Tableau 15).

Tableau 15 : Indice d de Cohen de chaque dimension du ReTransQol pour les patients avec ou sans évènement médicalement significatif entre M3 et M6

	PH	SF	MC	TR	FG
Patients avec rejet ou évènement indésirable grave	1,40	0,42	0,61	0,68	0,40
Patients sans changement	0,08	0,05	0,09	0,03	0,03

PH : Physical Health / Santé physique
 SF : Social Functioning / Fonctionnement social
 MC : Medical Care / Qualité des soins
 TR : Treatements / Traitements
 FG : Fear of losing the Graft / Peur de la perte du greffon

Ces données démontraient, chez les patients présentant un évènement, un effet fort de l'évènement sur le score de qualité de vie de la dimension « Santé physique » ($d_{\text{Cohen}} > 0,8$), un effet modéré sur les scores de qualité de vie des dimensions « Qualité des soins » et « Traitements » ($0,5 < d_{\text{Cohen}} < 0,8$). L'effet était plus faible mais significatif sur le score de

qualité de vie des dimensions « Fonctionnement social » et « Peur de la perte du greffon » ($d_{\text{Cohen}} > 0,3$).

En revanche, chez les patients ne présentant pas un évènement médicalement significatif (rejet ou évènement indésirable grave), il n'y avait pas de différence sur les scores de qualité de vie de chaque dimension évaluée ($d_{\text{Cohen}} < 0,1$).

Ainsi, nous pouvons conclure que le ReTransQol était sensible aux changements de qualité de vie entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois post-transplantation.

L'analyse de la reproductibilité et de la sensibilité aux changements n'a pas pu être réalisée aux autres périodes post-transplantation (M6 vs. M9 et M9 vs. M12) car le nombre de patients pour les lesquels un rejet ou un évènement indésirable grave déclaré était trop faible.

La réévaluation de la seconde version du ReTransQol chez les patients Epigren, en collaboration avec l'équipe de Marseille (EA 3279) à l'origine de ce questionnaire de qualité de vie, fait l'objet d'une publication qui va être prochainement soumise dans *Quality of Life Research* (Annexe 5).

ARTICLE 2 :

Validation of the psychometrics properties of a French quality of life questionnaire for renal transplant recipients less than one year: findings from the French EPIGREN cohort

D. Beauger ^a, D. Fruit ^{b, c, d}, L. Boyer ^a, ML Laroche ^{b, d}, A. Rousseau ^{c, e}, E. Jouve ^a,
S. Gentile ^a

^aAix-Marseille University, EA 3279 – Public Health, Chronic Diseases and Quality of Life – Research Unit, 13005 Marseille, France

^bCHU Limoges, Department of Pharmacology, Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, Limoges, France

^cINSERM, UMR-S850, Limoges, France

^dUniv Limoges, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology, Limoges, France

^eUniv Limoges, Faculty of Pharmacy, Department of Biophysics, Limoges, France

ABSTRACT

Background. Renal transplantation is considered as the treatment of choice for patients with end-stage renal disease. Health-related quality of life (HRQoL) of renal transplant recipients (RTR) is very important to assess, especially during the first year after transplantation. To provide new evidence about the suitability of HRQoL measures in renal transplant recipients during the first post-transplant year, we explored the internal structure, reliability, and external validity of a French specific HRQoL instrument, the renal transplant quality of life questionnaire second version (RTQ V2).

Methods. The data are from a French multicenter cohort of renal transplant patients followed during 4 years. The HRQoL of RTR was assessed 5 times (at 1, 3, 6, 9 and 12 months after transplantation) with the RTQ V2, a specific instrument consisting of 32 items describing 5 dimensions. Socio-demographic information, clinical characteristics and HRQoL (i.e., RTQ V2 and SF-36) were collected. For the 5 times, psychometric properties of the RTQ V2 were compared to those reported from the reference population assessed in the validation study.

Results. Three hundred and thirty four patients were enrolled. The proportions of well-projected items, item-internal consistency, item-discriminant validity, floor and ceiling effects, Cronbach's alpha coefficients and item goodness-of-fit statistics were satisfactory for each dimension at the five times of the study. The suitability indices of construct validity were higher than 90% for each time (min-max: 90.8% - 97.4%). The external validity was less satisfactory, with a suitability indices ranged from 46.7% at M1 to 66.7% at M12. However, the discrepancies with the reference population (mainly for the gender) appeared logical considering the scientific literature on HRQoL of RTR during the first post-transplant year and may not compromise the external validity.

Conclusion. These results support the validity and reliability of the RTQ V2 for evaluating HRQoL in RTR during the first post-transplant year, and confirm that the RTQ V2 is a useful tool to assess the HRQoL precociously after transplant.

II.2.4 – Evolution des scores de qualité de vie des patients transplantés rénaux durant la première année post-greffe

Les patients de la cohorte avaient répondu au ReTransQol à plusieurs reprises durant leur suivi : au 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème} et 12^{ème} mois post-transplantation, notamment. Ainsi, nous avons pu évaluer leur qualité de vie tout au long de la première année post-greffe (Figure 7).

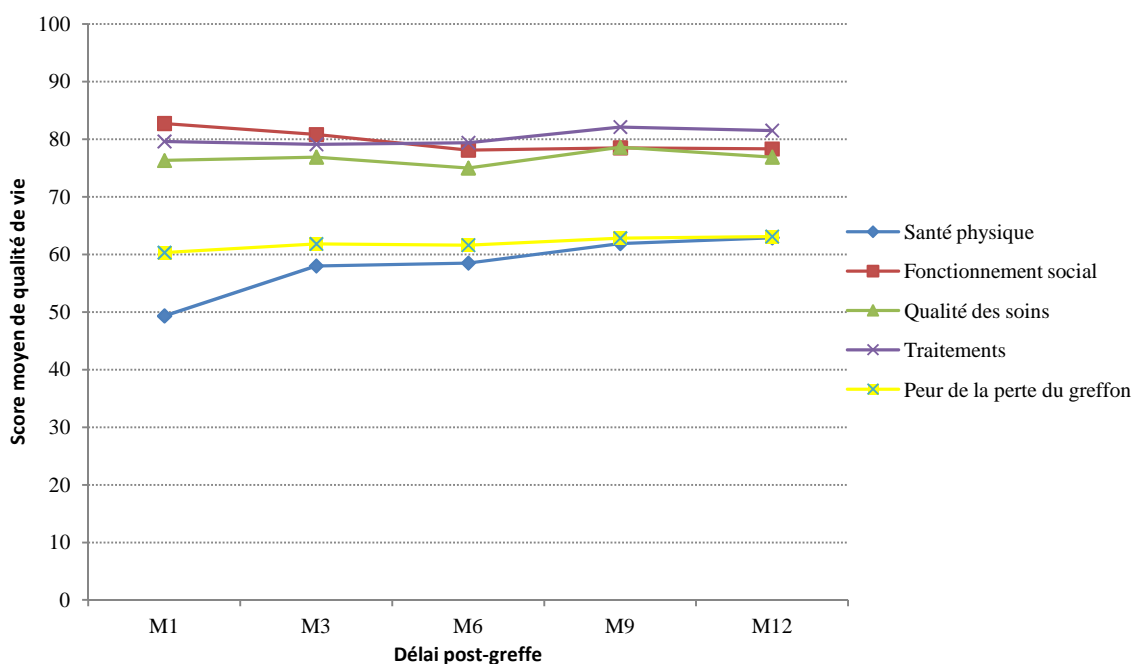


Figure 7 : Evolution des scores de qualité de vie des dimensions évaluées par le ReTransQol chez les patients Epigen durant la première année post-transplantation

Le score moyen de qualité de la dimension « Santé physique » tendait à augmenter durant cette première année post-greffe ($51,8 \pm 18,1$ vs. $63,8 \pm 17,0$, $p < 0,0001$, entre M1 et M12 respectivement).

Cette observation pourrait s'expliquer par le fait qu'en post-transplantation immédiate (à M1) les patients étaient encore fatigués de leur opération chirurgicale, certains étaient sortis depuis peu de l'hôpital. Puis, le temps passant, les patients se sentaient mieux, reprenaient probablement peu à peu leurs activités habituelles, voire des activités sportives qu'ils ne faisaient peut-être plus pendant qu'ils étaient dialysés. Ainsi, leur qualité de vie augmentait petit à petit avec leur convalescence.

Le score de qualité de vie moyen de la dimension « Traitements » augmentait au cours de la première année post-transplantation ($71,6 \pm 13,4$ vs. $73,5 \pm 12,1$, $p = 0,034$, à M1 et M12 respectivement).

L'augmentation du score de qualité de vie de la dimension « Traitements » montrait que les patients se sentaient moins contraints par leurs traitements et moins gênés par les désagréments de ces derniers (traitement journalier, effets secondaires, contrainte horaire).

Le score de qualité de vie moyen de la dimension « Peur de la perte du greffon » augmentait au cours de la première année post-transplantation ($60,2 \pm 19,0$ vs. $63,5 \pm 19,0$, $p=0,006$, à M1 et M12 respectivement).

L'augmentation du score de qualité de vie de la dimension « Peur de la perte du greffon » indiquait que les patients avaient moins peur de perdre leur greffon après un an de suivi de la transplantation rénale.

En revanche, les scores de qualité de vie des dimensions « Fonctionnement social » et « Qualité des soins » semblaient relativement stables au cours de la première année post-transplantation.

II.2.5 - Discussion

Une validité satisfaisante et une fiabilité correcte nous ont permis de valider les propriétés psychométriques et donc l'utilisation de la seconde version du ReTransQol chez les patients transplantés rénaux dès le 3^{ème} mois post-transplantation. A notre connaissance, il s'agit de l'un des premiers questionnaires qui étudie précisément la qualité de vie chez les patients transplantés rénaux avec un délai post-greffe aussi court, bien que les autres questionnaires spécifiques de qualité de vie aient déjà inclus des patients greffés rénaux depuis moins d'un an.

Les patients ayant répondu au ReTransQol pendant leur première année post-transplantation semblaient similaires à la population de greffés rénaux en France, tout comme les patients de la cohorte Epigren. En effet, les patients avaient un âge similaire à ceux du registre Cristal ($51,2 \pm 13,2$ vs. $51,7 \pm 15,4$ ans) (1,43), étaient majoritairement des hommes ($63,2\%$ vs. $64,0\%$) (1,43). La plupart avaient bénéficié d'une suppléance par hémodialyse ($91,6\%$ vs. $93,3\%$), comme indiqué dans le rapport annuel du registre REIN (45).

De la même manière, leurs caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires à celles des patients de l'enquête QUAVIREIN du point de vue de l'âge ($51,2 \pm 13,2$ vs. $55,2 \pm 12,4$ ans), du sexe ratio ($63,2\%$ vs. $61,8\%$ d'hommes) et de la

proportion de patients en hémodialyse en pré-greffe (91,6% vs. 89,2%). Cependant, moins de patients faisant partie de la cohorte Epigren étaient en couple (56,0% vs. 77,0%), alors qu'il y avait davantage de retraités (49,7% vs. 31,4%) et d'anciens fumeurs (56,3% vs. 42,2%).

A un an post-greffe, les patients de la cohorte Epigren avaient un score de qualité de vie similaire aux patients de l'enquête QUAVIREIN pour les dimensions « Santé physique » ($62,8 \pm 17,9$ vs. $63,8 \pm 17,4$) et « Qualité des soins » ($76,8 \pm 16,3$ vs. $75,0 \pm 14,9$). En revanche, les scores de qualité de vie des dimensions « Santé mentale / Fonctionnement social » ($78,3 \pm 18,7$ vs. $72,6 \pm 16,7$), « Traitements » ($81,4 \pm 15,6$ vs. $70,7 \pm 13,9$) et « Peur de la perte du greffon » ($63,1 \pm 19,3$ vs. $58,4 \pm 20,4$) semblaient plus élevés chez les patients de la cohorte Epigren par rapport aux patients de l'enquête QUAVIREIN. Ces observations pouvaient s'expliquer par le fait que les patients de l'enquête QUAVIREIN avaient un délai post-greffe plus important ($8,5 \pm 5,8$ ans en moyenne). La sensation de « renaissance », décrite dans l'étude de Desseix A. (149), s'estompait alors peu à peu avec le temps. Les patients avaient aussi une peur plus importante de perdre le greffon car ils savaient que la transplantation n'était pas une solution pérenne pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Les propriétés psychométriques de la seconde version du questionnaire ont été évaluées chez les patients de la cohorte Epigren greffés depuis moins d'un an. L'acceptabilité et la faisabilité de ce questionnaire étaient satisfaisantes. Il existait un faible pourcentage de données manquantes (<5%), un taux de réponse correct (>70%) et des effets plancher et plafond largement inférieurs à 70%.

Les questionnaires non retournés (28,3%) étaient en partie dû au décès des patients (n=12, groupe 0-6 mois), aux pertes de greffon ou transplantectomies (n=16, groupe 0-6 mois) ou aux patients perdus de vue (n=7 dont 6 dans le groupe 0-6 mois et 1 dans le groupe 6-12 mois). La quantité de questionnaires non retournés, bien que relativement importante, correspondait au chiffre attendu. En effet, l'enquête QUAVIREIN considérait un taux de retour des questionnaires de 70% pour le calcul de l'effectif de patients à inclure. Enfin, l'enquête d'acceptabilité réalisée à la fin de l'étude Epigren montrait que, selon les patients, le remplissage de l'auto-questionnaire n'était pas une contrainte puisqu'ils le complétaient facilement (91,1%), sans aide (88,0%) et dans un temps acceptable (58,2%). Les patients de

l'enquête QUAVIREIN avaient déclarés avoir rempli le questionnaire sans aide pour 82,0% d'entre eux, soit une réponse similaire dans les deux études. De même, les médecins estimaient que l'évolution du score de qualité de vie pouvait être utile dans leur pratique et pour le suivi des patients.

La validité du questionnaire chez les patients transplantés depuis moins d'un an était tout à fait satisfaisante comme le montraient les résultats de validité de la structure du ReTransQol version 2 ($IIC > 0,4$ et $IDV_{max} < IIC_{min}$) ainsi que la corrélation qui existait entre les score de qualité de vie de certaines dimensions du ReTransQol et du SF-36 qui évaluaient un même concept. Seule la dimension « Qualité des soins » n'était que faiblement corrélée aux dimensions du SF-36, surlignant la nécessité d'un questionnaire de qualité de vie spécifique. De plus, l'analyse en composante principale retrouvait que les 32 items se distribuaient correctement dès le 3^{ème} mois post-transplantation dans les mêmes 5 dimensions du questionnaire que celles décrites initialement lors de l'adaptation du ReTransQol dans sa seconde version : « Santé physique », « Fonctionnement social », « Qualité des soins », « Traitements » et « Peur de la perte du greffon ». Néanmoins, la question 17³ n'obtenait pas un coefficient supérieur à 0,4 pour sa dimension « Traitements ». Cet item a été conservé du fait de sa pertinence clinique en termes de validité de contenu et de cohérence interne de cette dimension.

La cohérence interne de la seconde version du ReTransQol dans notre population cible était satisfaisante grâce à un coefficient alpha de Cronbach supérieur à 0,7 quel que soit le délai post-greffe.

Les données des patients de la cohorte Epigren ont permis d'analyser la reproductibilité et la sensibilité aux changements de la seconde version du ReTransQol, ce qui n'avait pas été possible auparavant. Les scores de qualité de vie étaient stables dans le temps chez les patients ne présentant pas d'évènement médicalement significatif (rejet ou évènement indésirable grave). *A contrario*, parmi les patients pour lesquels un évènement médicalement significatif avait été déclaré, la diminution des scores de qualité de vie était significative quelle que soit la dimension évaluée. Un indice d de Cohen supérieur à 0,4 démontrait aussi que la version 2 du ReTransQol était sensible aux changements de qualité de vie lorsqu'un évènement médical notable survenait. En effet, suite à un problème médical important, les

³ Q17 : Etes-vous satisfait(e) de votre greffe ?

diminutions des scores de qualité de vie de chaque dimension s'interprétaient comme le fait que les patients se sentaient plus fatigués, que cet évènement entraînait des répercussions mentales et sociales chez les patients. Ces derniers se sentaient aussi moins entourés par les professionnels de santé. Ils étaient plus gênés par les traitements et leurs effets secondaires et la peur du retour en dialyse devenait plus importante.

L'ensemble des analyses ont permis de valider la seconde version du ReTransQol chez les patients transplantés rénaux dès le 3^{ème} mois post-greffe.

Les propriétés psychométriques élevées de cette seconde version du questionnaire (139) s'expliquaient par le fait que celle-ci se soit basée sur la première version (111). La validation du ReTransQol version 2 dans un nouveau groupe de plus de 300 transplantés rénaux (soit plus de 1 300 questionnaires) ne faisait que confirmer et renforcer la structure de cette seconde version (structure initialement adaptée et confirmée dans deux groupes de 1 059 et 1 591 patients, respectivement).

Les avantages du ReTransQol par rapport aux autres questionnaires de qualité de vie sont multiples. Il s'agit, tout d'abord, du seul outil d'évaluation de la qualité de vie validé en langue française et spécifique aux patients transplantés rénaux. En comparaison avec les questionnaires génériques et notamment au SF-36, le ReTransQol est composé de dimensions spécifiques à la transplantation : « Peur de la perte du greffon », « Qualité des soins » et « Traitements ». De plus, il est le seul à apprécier la relation qui existe entre les patients et le personnel médical via la dimension « Qualité des soins », paramètre important puisque les patients attribuent une attention très particulière aux informations obtenues auprès de leur médecin ou à l'éducation thérapeutique dont ils bénéficient. Des items à propos des traitements et de leurs effets secondaires sont retrouvés dans les autres questionnaires spécifiques (100,105), cependant seul le ReTransQol évalue aussi bien la gêne liée au greffon que les répercussions des effets secondaires des traitements dans sa dimension « Traitements ». Enfin, la peur de la perte du greffon est inclus dans la dimension « Santé mentale » du questionnaire ESRD-SCL (105), ou encore dans la dimension non spécifique « Peurs » du questionnaire KTQ (100). En revanche, cette variable constitue une dimension à part entière dans le ReTransQol.

Par rapport à l'ancienne version du ReTransQol, la seconde version du questionnaire présente un nombre réduit d'items diminuant ainsi le temps de passation. Le ReTransQol version 2 pourrait être utilisé dans de nouvelles cohortes, voire introduit dans les registres de transplantés rénaux français (DIVAT, Cristal, REIN,...) ou anglophones (SRTR, CTS, ANZDATA, ...) après sa traduction. De plus, l'évolution de la qualité de vie selon le délai post-greffe pourrait être étudié afin de proposer des axes d'amélioration de la prise en charge globale du patient transplanté. L'évaluation de la qualité de vie pourrait ainsi intervenir lors de l'éducation thérapeutique du patient (explication et suivi de l'impact des effets secondaires des immunosuppresseurs, par exemple). Cet outil pourrait devenir un document d'appui pour une discussion approfondie entre le patient et l'équipe médicale. De la même manière, le questionnaire pourrait démontrer que la réadaptation physique et la reprise d'une activité professionnelle contribuent à l'amélioration de la qualité de vie. Il pourrait aussi favoriser le dépistage et la prise en charge des symptômes dépressifs par un psychologue afin d'apporter un bien-être supplémentaire aux patients. L'ensemble pourrait alors participer à l'amélioration de la qualité de vie des patients transplantés rénaux, et pourquoi pas au devenir du patient et du greffon.

Le ReTransQol possède cependant certaines limites. En effet, ce questionnaire n'a pas encore été validé dans d'autres langues que le français. Son utilisation reste donc restreinte à la population francophone pour le moment. Cependant, son adaptation et validation, en anglais notamment, constitue l'un des prochains axes de travail. De plus, l'absence d'un score global de qualité de vie peut rendre l'utilisation et l'interprétation du questionnaire plus délicat. Il pourrait donc sembler intéressant de développer un score composite comme ceux existant pour le SF-36 (score composite physique et score composite mental). L'utilisation du ReTransQol dans les cohortes ou les registres de patients transplantés rénaux français, comme le registre DIVAT ou celui de l'Agence de la Biomédecine (base de données Cristal), est cependant toujours possible (comme cela a été le cas lors de l'enquête QUAVIREIN en 2007). Enfin, et malgré un nombre déjà réduit de questions, les 32 items du ReTransQol peuvent représenter une difficulté chez des patients âgés et/ou fragilisés. Dans ce cas, le remplissage du questionnaire est tout de même possible en présence d'une aide médicale, paramédicale ou familiale.

La validation du ReTransQol version 2 chez les patients transplantés rénaux dès le 3^{ème} mois post-greffe présentait aussi des limites. En effet, cette validation a été réalisée chez des patients ayant répondu à la première version du ReTransQol. De plus, seuls les patients de trois centres de transplantation français avaient répondu au ReTransQol lors de l'étude Epigren pour laquelle l'exhaustivité des inclusions des patients n'avait pas été obtenue. Il pourrait donc être intéressant de proposer la nouvelle version du questionnaire à des patients récemment greffés à travers toute la France afin de valider prospectivement la seconde version du ReTransQol. Grâce à la prolongation de l'étude Epigren, la cohorte Ephegren (Etude pharmaco-économique chez les patients greffés rénaux), la nouvelle version du ReTransQol sera proposée aux patients inclus dans l'un des 7 centres investigateurs français. La validation prospective à différents délais post-greffe pourrait ainsi être réalisée.

En conclusion, la validation de la seconde version du ReTransQol chez les transplantés rénaux dès le 3^{ème} mois post-transplantation va permettre l'évaluation de la qualité de vie grâce à un outil plus court (32 questions) et plus efficace que précédemment, permettant ainsi une meilleure acceptabilité de ce dernier. Selon le délai post-greffe, les particularités de chaque patient et les événements intercurrents, la modification du score de qualité de vie pourrait être prise en compte dans la stratégie médicale globale de l'individu.

PARTIE III

III – Perspectives – Mise en place de la cohorte Ephegren

L'étude Epigren a démontré la faisabilité d'une cohorte de patients transplantés rénaux et du recueil de données pharmaco-cliniques par une méthode originale, l'auto-questionnaire, en supplément du dossier médical classiquement utilisé.

Suite à cette première étude, il a été décidé de poursuivre et étendre cette cohorte avec l'étude Ephegren (Etude pharmaco-économique chez les patients greffés rénaux) afin de réaliser des études pharmaco-économiques, notamment. De plus, un suivi de près de 10 ans pourra être atteint chez certains patients initialement inclus dans Epigren. Grâce aux nouvelles données recueillies, nous espérons découvrir de nouvelles pistes d'amélioration de la survie du greffon.

III.1 – Contexte de l'étude

La réussite de la transplantation comme méthode de suppléance rénale est indéniable puisqu'elle permet un taux de survie élevé de 91,2% à un an post-greffe (1), une amélioration de la qualité de vie du patient par rapport à une prise en charge de l'insuffisance rénale terminale par dialyse (56,57) et une modification de l'organisation des soins en limitant le recours à la dialyse.

Par rapport aux décennies précédentes, les médicaments immunosuppresseurs et surtout les stratégies thérapeutiques dans leur ensemble chez un patient transplanté ont évolué afin de prévenir les phénomènes de rejet aigu à long terme, mais aussi les effets secondaires de ces traitements et de l'immunosuppression elle-même. L'équilibre bénéfique/risque des immunosuppresseurs repose sur un ajustement individuel des posologies guidé par l'exposition aux médicaments. Les stratégies thérapeutiques et les molécules utilisées varient selon les centres de transplantation. Malgré leur caractère essentiel pour la survie du greffon, les immunosuppresseurs favorisent la survenue d'évènements indésirables infectieux.

Le CMV est le virus le plus fréquemment impliqué dans les infections opportunistes chez les patients transplantés rénaux. Ce virus, peu virulent chez le sujet sain, a de nombreuses conséquences à court et moyen terme chez le patient transplanté, chez lequel les

défenses immunologiques sont affaiblies. De plus, il provoque de nombreuses complications, augmente la morbidité et la mortalité du patient, et diminue la survie du greffon. Or, la prévalence de la séropositivité de ce virus latent atteint 75% chez les patients transplantés (150). L'infection à CMV se traduit par la réplication active et détectable du virus, mais le patient ne présente pas de symptôme. La maladie à CMV se définit comme une infection à CMV associée à une symptomatologie virale aspécifique et attribuable au CMV (151). Une maladie invasive peut également se développer avec une atteinte digestive, hépatique, pulmonaire ou du système nerveux. Le risque d'infection et de maladie à cytomégalovirus est différent pour chaque patient. L'évaluation de ce risque prend en compte plusieurs facteurs qui sont :

- le statut sérologique pour le CMV du couple donneur/receveur (D/R) en pré-transplantation (152–158) ;
- le traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien (152–155,157,158),
- la charge virale du CMV (154),
- le rejet aigu de greffe (153,154,158),
- des facteurs de risque de rejet additifs à une infection à CMV tels que le greffon d'un donneur décédé, un receveur de sexe féminin, la reprise retardée de la fonction rénale, la retransplantation (154,158),
- la quantification des lymphocytes T CD_4^+ et CD_8^+ (153).

La prévention de l'infection à CMV permet une baisse significative de la mortalité toutes causes confondues (RR=0,63 ; IC_{95%} 0,43-0,92), de l'incidence des maladies à CMV (RR=0,42 ; IC_{95%} 0,34-0,52) chez les patients transplantés rénaux (159), ainsi qu'une amélioration des effets indirects de l'infection à CMV (160).

La prévention de l'infection à CMV semble donc nécessaire chez les patients transplantés rénaux. Il existe actuellement deux stratégies de prévention :

- la stratégie prophylactique consiste à initier le traitement par un médicament antiviral dans la semaine suivant la greffe et à continuer pendant 3 à 6 mois (durée d'immunosuppression la plus forte) selon les statuts sérologiques du donneur et du receveur. La prophylaxie est recommandée chez les patients les plus à risque, c'est-à-dire les patients D+/R- et les patients R+ ayant reçu un traitement par sérum anti-lymphocytaire.
- la stratégie préemptive consiste à réaliser un suivi hebdomadaire de la charge virale du CMV pendant la période d'immunosuppression la plus intense (3 à 4 mois après la

transplantation) et à commencer un traitement antiviral à dose curative dès que la virémie se positive. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la virémie se négative sur deux prélèvements sanguins consécutifs. Cette stratégie thérapeutique est applicable préférentiellement aux patients à faible risque d'infection, c'est-à-dire les patients D-/R+ ou D+/R+. Contrairement à la prophylaxie, la stratégie préemptive ne permet pas de prévenir totalement les effets indirects de l'infection à CMV.

Comme pour les stratégies immunosuppressives, la stratégie thérapeutique anti-CMV varie selon les centres de transplantation et en fonction du statut sérologique en pré-greffe pour le CMV du donneur et du receveur, mais aussi en fonction des risques cliniques. La maladie à CMV entraîne une augmentation des coûts de prise en charge du patient transplanté (155,161). Cependant, il n'existe pas en France, de données à propos du coût de la prévention et du traitement d'une infection/maladie à CMV chez les transplantés rénaux. Ainsi, les prises en charge médicales sont extrêmement variables, notamment pour les patients ayant une sérologie positive pour le CMV en pré-greffe.

L'identification précoce de polymorphismes génétiques prédictifs de la réponse et de la toxicité des immunosuppresseurs pourraient être une voie à étudier pour améliorer le devenir du patient et/ou sa qualité de vie. En effet, l'équipe Inserm UMR-S850 a démontré qu'il existe des associations entre les polymorphismes génétiques des enzymes de glucuroconjugaison et des protéines de transport des immunosuppresseurs avec les concentrations des médicaments, les effets indésirables du traitement et le devenir du greffon. Ainsi, la présence d'un variant haplotypique de la protéine d'efflux de la ciclosporine chez le donneur, la P-glycoprotéine, augmenterait significativement le risque de perte du greffon à long terme (donneurs homozygotes pour l'haplotype 1236T-2677T-3435T *vs.* donneurs non porteurs : HR=9,346 ; [IC_{95%} 2,278 – 38,461], p=0,0019) (162). De même, l'incidence de la diarrhée induite par le Cellcept® serait réduite lors d'une co-médication par ciclosporine et par la présence de l'allèle variant *2 de l'UGT 1A8 intestinale (163). Enfin, la présence de polymorphismes de l'isoforme constitutive de la cible du Cellcept®, l'IMPDH1, serait associée à un risque diminué du rejet prouvé par biopsie (non porteurs *vs.* porteurs homozygotes : OR=0,28 ; [IC_{95%} 0,09 – 0,85]) et à un risque augmenté de leucopénie (non porteurs *vs.* porteurs homozygotes : OR=2,66 ; [IC_{95%} 1,15 – 5,96]) (164). Ainsi, une liste de polymorphismes génétiques candidats a pu être établie. Cependant leur impact doit être confirmé et quantifié dans une cohorte prospective, en concurrence avec d'autres associations pharmacogénétiques rapportées dans la littérature.

D'autre part, des biomarqueurs protéiques urinaires prédictifs de lésion du greffon ont été découverts. La présence ou la concentration de ces derniers seraient significativement différentes lors du rejet aigu, d'une néphropathie chronique du greffon ou d'une biopsie normale (165–167). La validation de ces biomarqueurs est une étape essentielle avant leur valorisation à grande échelle.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude pharmaco-épidémiologique en transplantation rénale en France, mis à part la cohorte Epigren. Or, selon Lee EK (168), les études pharmaco-économiques permettraient de déterminer les stratégies thérapeutiques optimales.

Les stratégies thérapeutiques immunosuppressives d'induction et d'entretien, les stratégies thérapeutiques anti-CMV varient selon les centres de transplantation français. Cependant, peu d'informations sont disponibles à propos des coûts de prise en charge, médicamenteux ou globaux, des patients transplantés rénaux. Grâce à des analyses pharmaco-économiques de ces différentes stratégies thérapeutiques, des recommandations de prise en charge pourraient être proposées afin d'uniformiser les pratiques médicales et réduire les coûts de prise en charge. De telles études permettraient aussi d'identifier les différentes composantes du coût global : coût pour le système de soins, coût médico-social, perte de productivité et qualité de vie du patient. Cependant, une difficulté des études médico-économiques est qu'elles sont dépendantes du système de santé et les résultats obtenus en France sont difficilement extrapolables à d'autres pays.

III.2 – Objectif principal

L'objectif principal de l'étude Ephegren est d'évaluer l'impact pharmaco-économique des différentes stratégies immunosuppressives chez les patients transplantés rénaux du point de vue de l'hôpital, de l'Assurance Maladie et de la société.

Ainsi, il sera possible d'estimer le coût de prise en charge des patients transplantés rénaux dans les centres investigateurs à 1, 2, 3 et 4 ans post-greffe ; d'étudier les rapports coût-efficacité et coût-utilité des différentes stratégies immunosuppressives à 4 ans post-greffe rénale. L'analyse du rapport coût-efficacité permettra de comparer les différentes stratégies immunosuppressives et d'identifier la plus efficace, du point de vue économique, en

termes d'années de vie gagnées, d'hospitalisations ou d'évènements indésirables évités. Les mêmes analyses exprimées en années de vie ajustées sur la qualité de vie du patient (QALY) permettront d'évaluer le rapport coût-utilité.

III.3 – Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude Ephegren sont soumis à l'obtention de cofinancements provenant de partenaires industriels ou institutionnels intéressés dans le domaine de la transplantation rénale :

- évaluer le rapport coût-efficacité des différentes stratégies préventives et curatives des réactivations et des maladies à CMV chez les patients transplantés rénaux CMV+ (statut sérologique positif du receveur en pré-greffe) du point de vue de l'hôpital, de l'Assurance Maladie et de la société,
- déterminer les facteurs pharmacologiques prédictifs de l'évolution à long terme de la fonction rénale,
- déterminer les facteurs pharmacologiques prédictifs de la survenue de cancers, de diabète et de pathologies cardiovasculaires,
- valider l'impact de polymorphismes génétiques concernant les enzymes du métabolisme, les transporteurs membranaires et les protéines cibles des immunosuppresseurs sur l'exposition et les effets thérapeutiques et secondaires du traitement,
- valider prospectivement des candidats biomarqueurs urinaires de rejet aigu ou de dysfonction chronique du greffon rénal.

III.4 – Déroulement de l'étude

L'étude Ephegren est une cohorte prospective, descriptive, multicentrique. Il s'agit d'une recherche non-interventionnelle avec prélèvements salivaires et urinaires qui viendront alimenter la collection biologique déclarée DC-2010-1074.

Pendant les 4 ans de l'étude, tous les nouveaux patients transplantés rénaux des centres investigateurs peuvent être inclus dans la cohorte Ephegren, ainsi que les patients inclus dans

Epigren avant le 6^{ème} mois post-transplantation, soit 1 000 patients au total. Le suivi des patients se poursuit pendant toute la durée de l'étude. Seuls les patients ayant perdu leur greffon sont sortis de l'étude.

Le schéma des visites et le suivi des patients est similaire à l'étude Epigren. Les données sont recueillies à partir du dossier médical au 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème} et 24^{ème} mois post-greffe puis annuellement. La visite d'inclusion comprend le recueil de données démographiques, les comorbidités du patient greffé ainsi que ses antécédents médicaux et chirurgicaux, des données pré-greffe (étiologie de la néphropathie, dialyse, greffe(s) antérieure(s), données immunologiques), le temps d'ischémie froide, les données démographiques du donneur, et les données concernant la stratégie préventive anti-CMV et de résistance génétique au CMV. A chaque visite sont recueillies des données cliniques, biologiques et immunologiques, les éventuelles biopsies rénales ou la recherche d'infection ou de réactivation du CMV, les événements indésirables, les traitements, l'exposition aux immunosuppresseurs et aux anti-CMV, les consultations et les hospitalisations.

Les patients inclus doivent compléter un auto-questionnaire comprenant des questions socio-démographiques, un recueil des consultations, des hospitalisations et des examens complémentaires au suivi de la greffe, le questionnaire d'observance de Morisky (121) et le questionnaire de qualité de vie SF-36 (Annexe 1) selon le même schéma que les visites de l'étude. Les questionnaires de qualité de vie ReTransQol version 2 (Annexe 4) (139) et l'EQ-5D (Annexe 2) ainsi que des questions additionnelles d'observance constituent un auto-questionnaire supplémentaire qui est distribué à 1, 4 et 8 ans post-greffe.

Un prélèvement salivaire est demandé après inclusion du patient afin de réaliser les analyses pharmacogénétiques indiquées dans les objectifs secondaires de l'étude.

III.5 – Bilan pratique

III.5.1 – Soumission aux autorités règlementaires

Ephegren est une étude non-interventionnelle observationnelle. A cet effet, le CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) a donné un avis positif le 09/02/2012 (n°12.093), et la CNIL a autorisé le traitement des données le 25/09/2012 (n°912242).

L'étude a été enregistrée dans ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT01989832.

III.5.2 – Positionnement par rapport au réseau national DIVAT

La complémentarité de ces deux cohortes de patients transplantés rénaux provient de la nature des données recueillies. En effet, la cohorte Ephegren a pour vocation de recueillir des données d'ordre pharmaco-économique, avec notamment le suivi de l'exposition aux immunosuppresseurs, l'observance pour ces traitements, la qualité de vie. Or, ces éléments ne sont pas collectés dans Divat.

De plus, la cohorte Ephegren diffère de Divat par les outils de recueil utilisés. En effet, l'auto-questionnaire permet d'obtenir des données socio-démographiques variées, la gêne du patient face aux événements indésirables, l'observance aux immunosuppresseurs et la qualité de vie. Enfin, Ephegren est une cohorte dont l'objectif principal est l'analyse médico-économique en transplantation rénale alors que Divat a un objectif essentiellement épidémiologique.

III.5.3 – Bilan des inclusions

Aujourd'hui, 6 centres sont actifs sur les 7 prévus dans le protocole.

Le premier patient a été inclus le 12 février 2013 à Limoges.

Au 26/11/2014, 382 patients transplantés rénaux ont été inclus, dont 168 patients ayant participé à Epigren (Figure 8).

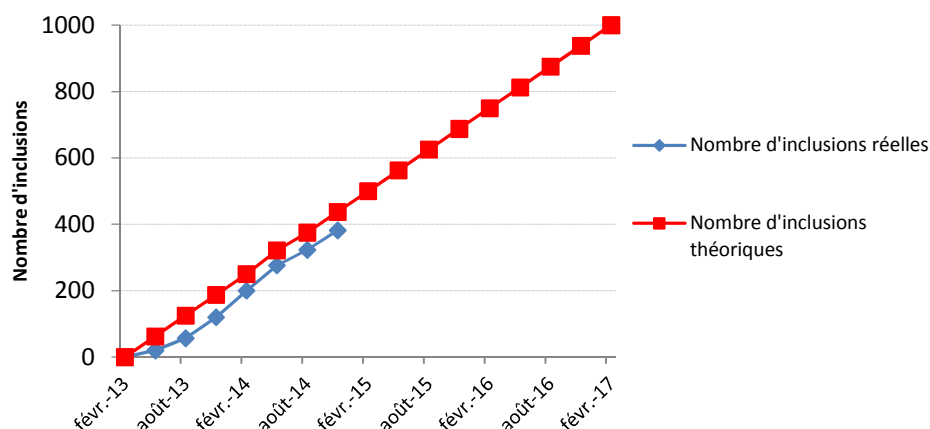


Figure 8 : Courbe d’inclusions dans la cohorte Epegren

La cohorte Epegren a été mise en place dans le but de réaliser une étude pharmaco-économique en transplantation rénale. Ce type d’étude permet de comparer les différentes stratégies thérapeutiques et attirer l’attention des décideurs politiques. L’étude Epegren va permettre d’établir des recommandations de prise en charge des transplantés rénaux dans le but de réduire la variabilité des pratiques médicales et ainsi de diminuer les coûts.

Le suivi d’une cohorte prospective présente plusieurs avantages :

- l’exhaustivité et la fiabilité des données recueillies grâce à l’utilisation d’outils de recueil validés dans la précédente cohorte Epigren,
- l’augmentation de la taille de la cohorte avec le temps,
- la prolongation sans limite de la cohorte (mis à part le financement),
- la possibilité d’ajouter des études ancillaires.

Conclusion

La transplantation rénale est la seule méthode permettant de suppléer efficacement les déficiences rénales (filtration sanguine et fonctions endocrines) qui font suite à l'insuffisance rénale terminale. Elle permet ainsi l'augmentation de l'espérance de vie et de la qualité de vie des patients (56,57).

La plupart des pays développés pratiquent la transplantation de cet organe, en fonction de la disponibilité des greffons, pour soigner de tels patients. Afin d'améliorer les pratiques médicales et rechercher les facteurs ayant un impact négatif sur la survie des greffons et des patients ayant bénéficié de la transplantation, de nombreux registres, cohortes ou réseaux ont été mis en place : les registres SRTR et USRDS aux Etats-Unis, le registre ANZDATA en Australie et Nouvelle-Zélande, les registres ERA-EDTA et EuroTransplant en Europe, l'étude CTS dans plus de 40 pays dans le monde, ou en France le registre Cristal et le réseau DIVAT. Ces derniers recueillent et analysent les facteurs cliniques et biologiques déterminant pour la survie des greffons et des patients transplantés rénaux. Cependant, peu d'entre eux étudient les facteurs pharmacologiques. Les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs telle que leur néphrotoxicité, l'observance aux traitements, l'exposition aux immunosuppresseurs sont des paramètres importants qui peuvent avoir un impact sur la survie du greffon. La maîtrise des comorbidités (hypertension artérielle, diabète post-transplantation, tabagisme...) grâce à une hygiène de vie appropriée est également importante. Bien que la transplantation soit vécue comme une renaissance par les patients (149), l'ensemble des paramètres précités peuvent influencer négativement la survie du greffon et le devenir du patient. Ce travail, basé sur la cohorte Epigren ayant inclus plus de 400 patients transplantés rénaux à divers délais post-greffe, a permis d'analyser au moins en partie les paramètres pharmacologiques et de confirmer la faisabilité d'une telle cohorte pharmaco-épidémiologique. Une analyse de sensibilité-spécificité des trois outils de recueil initiaux n'a retenu que l'auto-questionnaire pour le recueil des événements indésirables, de l'observance et de la qualité de vie des patients. Le dossier médical a lui aussi été conservé du fait de son utilisation habituelle par les cliniciens. Le carnet patient a été abandonné du fait du taux de remplissage et des résultats peu satisfaisants pour le recueil des données. L'auto-questionnaire, outre le nombre important de données recueillies, pourrait aussi favoriser la dialogue entre le clinicien et le transplanté rénal en s'appuyant sur les réponses du

patient concernant l'observance, la qualité de vie et la gêne ressentie suite aux évènements indésirables. La cohorte Epigren s'était aussi intéressée à la déclaration des évènements indésirables par les médecins d'une part, et par les patients d'autre part. Nous avons ainsi pu observer que la perception de ces évènements indésirables différait entre les deux groupes. Les patients indiquaient essentiellement les évènements indésirables qui étaient gênants pour eux, alors que les cliniciens étaient plus attentifs aux évènements indésirables potentiellement attribuables aux immunosuppresseurs et présentant un risque pour la survie du greffon. Par exemple, les médecins relevaient essentiellement les infections, contrairement aux patients et ceci malgré l'éducation thérapeutique qu'ils reçoivent. Peu de patients ne déclaraient pas d'évènement indésirable. Cette observation indique que les stratégies thérapeutiques liées à la transplantation sont relativement lourdes en termes d'évènements indésirables et de nécessité de suivi.

Au cours de l'étude Epigren, la qualité de vie des patients transplantés rénaux a été évaluée à l'aide de deux questionnaires : le SF-36, questionnaire générique de qualité de vie, et le ReTransQol, questionnaire spécifique aux transplantés rénaux. Les questionnaires génériques de qualité de vie sont nombreux et permettent de comparer les scores obtenus avec ceux d'autres groupes de patients. Cependant, ils ne sont pas adaptés aux particularités d'une pathologie et à l'impact que celle-ci peut avoir sur le patient. Les questionnaires de qualité de vie spécifiques explorent plus précisément les aspects d'une pathologie. De surcroît, ils sont plus sensibles à la modification de la qualité de vie. Néanmoins, la comparaison des scores de qualité de vie obtenus via ces questionnaires spécifiques n'est possible qu'avec des patients atteints d'une même pathologie. Ainsi, plusieurs questionnaires de qualité de vie spécifiques aux transplantés rénaux existent, mais un seul est disponible en français : le ReTransQol. Celui-ci avait été initialement conçu et validé chez des patients transplantés depuis plus d'un an (111), puis sa réévaluation a permis d'obtenir un questionnaire avec de meilleures propriétés psychométriques et comportant moins de questions (139). Les données de la cohorte Epigren ont permis de valider cette seconde version du questionnaire chez les patients transplantés rénaux dès le 3^{ème} mois post-transplantation. Cette nouvelle version ne comporte plus que 32 questions réparties dans les 5 mêmes dimensions. La réduction du nombre d'items a permis de diminuer le temps de passation, paramètre important à prendre en compte puisqu'il peut être un frein au remplissage, en particulier chez les patients avec une altération de l'état général. Les propriétés psychométriques obtenues, la reproductibilité et la sensibilité aux changements chez ces patients démontrent la validité du questionnaire dans la population

cible. De plus, la dimension « Traitements » du ReTransQol n'aborde pas uniquement les effets secondaires des immunosuppresseurs, comme c'est le cas dans les autres questionnaires spécifiques. La dimension « Qualité des soins » évalue la relation qui existe entre les patients et le personnel médical, ce qui est unique. Le ReTransQol, grâce à des dimensions spécifiques, est donc un outil intéressant pour l'évaluation de la qualité de vie de façon précise chez les transplantés rénaux, mais contrairement aux autres questionnaires spécifiques aux transplantés rénaux, il n'existe qu'en langue française pour le moment, ce qui limite son utilisation aux pays francophones. Pour une utilisation à l'international, le ReTransQol doit être traduit et validé en anglais, notamment. Ainsi, il pourra être utilisé dans des registres ou des études évaluant la qualité de vie. Son utilisation et la publication à travers ces études permettront une plus large reconnaissance du questionnaire.

Les patients de la cohorte Epigren devenaient de moins en moins observants au fur et à mesure que la transplantation s'éloignait. Bien qu'il existe probablement un biais de déclaration, ces résultats étaient retrouvés dans d'autres études sur l'observance des transplantés rénaux (136,137). Ces données semblaient contradictoires avec l'évaluation de la qualité de vie de la dimension « Peur de la perte du greffon » par le ReTransQol. En effet, suite à la diminution du score de qualité de vie de cette dimension au cours du temps indiquant une augmentation de la peur de la perte du greffon, on pourrait penser que les patients devraient être plus attentifs à la prise de leurs médicaments immunosuppresseurs. Les déclarations des patients concernant la gêne due à la faiblesse musculaire ne semble pas non plus en accord avec le score de qualité de vie de la dimension « Santé physique ». En effet, la faiblesse musculaire a un impact direct sur le ressenti de l'état physique. La faible diminution de la proportion de patients déclarant une faiblesse musculaire gênante n'explique qu'en partie l'augmentation de cette dimension de la qualité de vie. Cependant, de nombreux autres paramètres peuvent avoir une influence positive ou négative sur le physique du patient (activité physique, fatigue, dialyse par exemple), mais ils n'ont pas été étudiés dans ce travail. L'augmentation du score de qualité de vie de la dimension « Traitements » au cours de la première année post-greffe démontre que les patients se sentent moins contraints par leurs médicaments. Les nombreuses modifications et adaptations de posologie nécessaires pour trouver le meilleur équilibre bénéfique / risque expliquent ce sentiment. A un an post-greffe, les traitements sont plus stables et les patients acceptent davantage les contraintes liées aux immunosuppresseurs. Enfin, la stabilité du score de qualité de vie de la dimension « Qualité des soins » montre que les patients sont satisfaits de leur prise en charge médicale.

La seconde version du ReTransQol, évaluée chez les patients de la cohorte Epigren, doit être utilisée dans une étude prospective pour confirmer sa validité dans la population cible de transplantés rénaux dès le 3^{ème} mois post-transplantation.

L'étude Ephegren, cohorte de patients transplantés rénaux, est complémentaire aux autres cohortes, registres ou études existantes sur le sujet. En effet, les nombreuses données pharmacologiques recueillies (événements indésirables, qualité de vie, observance, exposition aux immunosuppresseurs, pharmacogénétique, coûts de santé...) apportent de nouveaux axes d'études peu exploités jusqu'ici. L'auto-questionnaire, outil de recueil développé pour la précédente cohorte Epigren, a été amélioré et repris pour Ephegren. Cet outil, caractéristique de ces deux études, permet le recueil de nombreuses données pharmaco-cliniques dont la qualité de vie et la gêne due aux événements indésirables ressentis par le patient. Les objectifs d'Ephegren sont notamment de réaliser des études de pharmaco-économie des stratégies thérapeutiques immunosuppressives et de prévention du CMV, respectivement objectifs principal et secondaire de l'étude.

La prévention de l'infection à CMV est indispensable pour réduire les effets particulièrement délétères de ce virus. Les traitements à visée préventive ou curative du CMV sont nombreux et très onéreux. Malgré l'existence de consensus internationaux (151,152,169), les pratiques médicales varient selon les centres de transplantation et selon les convictions des cliniciens. Comme pour les stratégies immunosuppressives, l'étude de pharmaco-économie des stratégies de prévention du CMV permettra d'évaluer le meilleur rapport coût-efficacité afin de proposer des recommandations de prise en charge dans l'optique d'homogénéiser les pratiques et ainsi réduire les coûts de traitement. Ces analyses, concernant aussi bien les médicaments immunosuppresseurs que les stratégies de prévention des infections à CMV, sont relativement innovantes dans le domaine de la transplantation et demandent le recueil de nombreuses données, outre les données pharmacologiques. Elles permettront d'établir des recommandations de prise en charge basées sur des critères d'efficacité et de coût, dans le but de réduire les variabilités de prescription et d'améliorer le rapport coût-efficacité et la qualité de vie des patients. Enfin, l'inclusion d'anciens patients Epigren permettra un suivi à long terme (jusqu'à 9 ans pour les plus anciens). La finalité d'Ephegren est de proposer de nouveaux axes d'amélioration de la survie du greffon et du devenir du patient transplanté rénal.

Bibliographie

1. Agence de la Biomédecine. Rapport de l'Agence de la biomédecine 2013 - Greffe rénale. 2014 [cited 2014 Sep 4]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
2. Willson M. ECCO 10: Quality-of-life issues bumped into the spotlight. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Oct 20;91(20):1711–2.
3. Rousseau A, Laroche M-L, Venisse N, Loichot-Roselmac C, Turcant A, Hoizey G, et al. Cost-effectiveness analysis of individualized mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients in the APOMYGRE trial. *Transplantation.* 2010 May 27;89(10):1255–62.
4. Collaborative Transplant Study (CTS). [cited 2014 Aug 19]. Available from: www.ctstransplant.org
5. Weimer R, Deisz S, Dietrich H, Renner F, Bödeker R-H, Daniel V, et al. Impact of maintenance immunosuppressive regimens--balance between graft protective suppression of immune functions and a near physiological immune response. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2011 Jun;24(6):596–609.
6. Sund F, Tufveson G, Döhler B, Opelz G, Eriksson B-M. Clinical outcome with low-dose valacyclovir in high-risk renal transplant recipients: a 10-year experience. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013 Mar;28(3):758–65.
7. Opelz G, Döhler B. HLA matching and kidney transplantation: beyond graft survival. *Clin Transpl.* 2013;121–6.
8. Opelz G, Döhler B. Impact of HLA mismatching on incidence of posttransplant non-hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010 Mar 15;89(5):567–72.
9. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). [cited 2014 Sep 6]. Available from: www.srtr.org
10. Organ Procurement and Transplantation Network. [cited 2014 Aug 19]. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov>
11. Leppke S, Leighton T, Zaun D, Chen S-C, Skeans M, Israni AK, et al. Scientific Registry of Transplant Recipients: collecting, analyzing, and reporting data on transplantation in the United States. *Transplant Rev Orlando Fla.* 2013 Apr;27(2):50–6.
12. Lazda VA, Mozes MF. An evaluation of HLA cross-reactive group matching on graft survival in deceased donor kidney recipients. *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2):661–3.
13. Meier-Kriesche H-U, Scornik JC, Susskind B, Rehman S, Schold JD. A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients. *Transplantation.* 2009 Jul 15;88(1):23–9.
14. Snyderman DR, Kistler KD, Ulsh P, Bergman GE, Vensak J, Morris J. The impact of CMV prevention on long-term recipient and graft survival in heart transplant recipients: analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) database. *Clin Transplant.* 2011 Aug;25(4):E455–462.

15. Scientific Registry of Transplant Recipients. SRTR registry: Annual Report 2012. Minneapolis; [cited 2014 Sep 14]. Available from: http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/flash/01_kidney_13/index.html
16. Freitas MCS. Kidney transplantation in the US: an analysis of the OPTN/UNOS registry. *Clin Transpl.* 2011;1–16.
17. United Network for Organ Sharing (UNOS). [cited 2014 Sep 14]. Available from: www.unos.org
18. United States Renal Data System (USRDS). [cited 2014 Sep 14]. Available from: www.usrds.org
19. USRDS Annual data report 2012 - Atlas of end-stage renal disease in the United States [2012] [cited 2013 Jan 8]. Available from: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>
20. Kutner NG, Johansen KL, Kaysen GA, Pederson S, Chen S-C, Agodoa LY, et al. The comprehensive dialysis study (CDS): a USRDS special study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2009 Mar;4(3):645–50.
21. U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases, Bethesda, MD; 2013.
22. Foley RN, Collins AJ. The USRDS: what you need to know about what it can and can't tell us about ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2013 May;8(5):845–51.
23. Australian and New-Zealand Dialysis and Transplantation Association Registry. ANZDATA Registry: Annual Report 2013. Adelaide, South Australia; 2014.
24. McDonald SP, Russ GR. Australian registries-ANZDATA and ANZOD. *Transplant Rev Orlando Fla.* 2013 Apr;27(2):46–9.
25. Australian and New-Zealand Dialysis and Transplantation Association Registry (ANZDATA). [cited 2014 Sep 6]. Available from: www.anzdata.org.au
26. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA J Am Med Assoc.* 2006 Dec 20;296(23):2823–31.
27. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11;347(2):103–9.
28. McDonald SP, Russ GR. Recurrence of IgA nephropathy among renal allograft recipients from living donors is greater among those with zero HLA mismatches. *Transplantation.* 2006 Sep 27;82(6):759–62.
29. Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011 Aug;11(8):1645–9.
30. Vacher-Coponat H, McDonald S, Clayton P, Loundou A, Allen RDM, Chadban SJ. Inferior early posttransplant outcomes for recipients of right versus left deceased donor kidneys: an ANZDATA registry analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013 Feb;13(2):399–405.

31. McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2654–62.
32. European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). [cited 2014 Sep 14]. Available from: www.era-edta.org
33. Visser A, Noordzij M, Gansevoort RT, Van Biesen W, Reijneveld SA, Jager KJ, et al. Exploration of the difference in incidence of renal replacement therapy between Flanders and the Netherlands--investigation of explanatory variables. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Feb;27(2):803–9.
34. Noordzij M, Jager KJ. Increased mortality early after dialysis initiation: a universal phenomenon. *Kidney Int*. 2014 Jan;85(1):12–4.
35. Caskey FJ, Jager KJ. A population approach to renal replacement therapy epidemiology: lessons from the EVEREST study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Aug;29(8):1494–9.
36. European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012. Amsterdam, The Netherlands: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics; 2014 Jun.
37. Eurotransplant. [cited 2014 Sep 14]. Available from: www.eurotransplant.org
38. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Jan;8(1):50–7.
39. Markić D, Valencić M, Oguić R, Racki S, Fuckar Z. Kidney transplantation in elderly patients. *Coll Antropol*. 2011 Sep;35 Suppl 2:175–8.
40. Gallinat A, Moers C, Treckmann J, Smits JM, Leuvenink HGD, Lefering R, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys from donors ≥ 65 years allocated in the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Dec;27(12):4458–63.
41. Bahde R, Vowinkel T, Unser J, Anthoni C, Hölzen JP, Suwelack B, et al. Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Ann Transplant Q Pol Transplant Soc*. 2014;19:201–9.
42. Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant registry: Annual Report 2013. Available from: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>
43. Agence de la Biomédecine. Registre Cristal. [cited 2014 Sep 6]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/Cristal>
44. Réseau REIN. [cited 2014 Sep 14]. Available from: www.soc-nephrologie.org/REIN/index.htm
45. Agence de la Biomédecine. Réseau REIN : Rapport 2012.
46. Agence de la Biomédecine. Guide du réseau REIN. 2009.
47. Bouaoun L, Villar E, Ecochard R, Couchoud C. Excess risk of death increases with time from first dialysis for patients on the waiting list: implications for renal allograft allocation policy. *Nephron Clin Pract*. 2013;124(1-2):99–105.

48. Assogba FGA, Couchoud C, Hannedouche T, Villar E, Frimat L, Fagot-Campagna A, et al. Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007-2011. *Diabetologia*. 2014 Apr;57(4):718–28.
49. Mourad G, Minguet J, Pernin V, Garrigue V, Peraldi M-N, Kessler M, et al. Similar patient survival following kidney allograft failure compared with non-transplanted patients. *Kidney Int*. 2014 Jul;86(1):191–8.
50. Couchoud C, Lassalle M, Cornet R, Jager KJ. Renal replacement therapy registries--time for a structured data quality evaluation programme. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2013 Sep;28(9):2215–20.
51. DIVAT registry. [cited 2014 Sep 14]. Available from: www.divat.fr
52. Le Borgne F, Giralda M, Kreis H, Ladrière M, Trébern-Launay K. Rapport d'activité des centres de DIVAT en réseau global (accès privé) décliné par année depuis 2002. 2013 Mar.
53. Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int*. 2010 Dec;78(12):1288–94.
54. Rodary C, Leplège A, Hill C. [Evaluation of the quality of life in clinical research in cancerology]. *Bull Cancer (Paris)*. 1998 Feb;85(2):140–8.
55. Leplège A, Ecosse E, Coste J, Pouchot J, Perneger T. Le questionnaire MOS SF-36 manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. *De Boeck Secundair*; 2001. 166 p.
56. Pillot P, Kleinclauss F. [Kidney transplantation]. *Progrès En Urol J Assoc Française Urol Société Française Urol*. 2009 Apr;19(4):254–9.
57. Boini S, Briançon S, Gentile S, Germain L, Jouve E. Rapport Qualité de vie - Rein Volet Greffe 2007. 2009. Available from: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_qv_greffe_v1.18_16122009.pdf
58. Landreneau K, Lee K, Landreneau MD. Quality of life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation--a meta-analytic review. *Nephrol Nurs J J Am Nephrol Nurses Assoc*. 2010 Feb;37(1):37–44.
59. Franke GH, Heemann U, Kohnle M, Luetkes P, Maehner N, Reimer J. Quality of life in patients before and after kidney transplantation. *Psychol Heal*. 2000 Nov;14(6):1037–49.
60. Overbeck I, Bartels M, Decker O, Harms J, Hauss J, Fangmann J. Changes in quality of life after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Apr;37(3):1618–21.
61. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–83.
62. Gentile S, Beauger D, Speyer E, Jouve E, Dussol B, Jacquelinet C, et al. Factors associated with health-related quality of life in renal transplant recipients: results of a national survey in France. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):88.
63. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhonelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc*. 2011 Feb;43(1):376–9.

64. Pollice R, Di Mauro S, Bernardini M, Bianchini V, Giordani Paesani N, Ussorio D, et al. [Psychopathology, quality of life and social functioning in dialysis treatment and kidney transplantation patients]. *Clin Ter.* 2010;161(4):329–33.
65. Ortega T, Deulofeu R, Salamero P, Lauzurica R, Casanovas T, Cofán F, et al. Perceived state of health is worse in kidney recipients younger than 60 years vs older than 60 years. *Transplant Proc.* 2009 Aug;41(6):2118–21.
66. Cornella C, Brustia M, Lazzarich E, Cofano F, Ceruso A, Barbé MC, et al. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age. *Transplant Proc.* 2008 Aug;40(6):1865–6.
67. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, Meyer zu Vilsendorf A, Richter N, Becker T, et al. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation.* 2006 Jun 27;81(12):1640–4.
68. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS, Bozfakioglu S, Ataman R, Erek E, et al. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. *Transplant Proc.* 2006 Mar;38(2):419–21.
69. Oberbauer R, Hutchison B, Eris J, Arias M, Claesson K, Mota A, et al. Health-related quality-of-life outcomes of sirolimus-treated kidney transplant patients after elimination of cyclosporine A: results of a 2-year randomized clinical trial. *Transplantation.* 2003 Apr 27;75(8):1277–85.
70. Ortega T, Valdés C, Rebollo P, Ortega F, Research Network on Transplantation. Evaluation of reliability and validity of Spanish version of the end-stage renal disease symptom checklist-transplantation module. *Transplantation.* 2007 Dec 15;84(11):1428–35.
71. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, et al. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1992 Oct;1(5):349–51.
72. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1998 Nov;51(11):1013–23.
73. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R, et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol.* 1998 Nov;51(11):1055–68.
74. Yang Z, Li W, Tu X, Tang W, Messing S, Duan L, et al. Validation and psychometric properties of Chinese version of SF-36 in patients with hypertension, coronary heart diseases, chronic gastritis and peptic ulcer. *Int J Clin Pract.* 2012 Oct;66(10):991–8.
75. Manu MA, Radulescu S, Harza M, Manu R, Capsa D, Sinescu I. Quality of life assessed by SF-36 health survey in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2001 Mar;33(1-2):1927–8.
76. Fiebigler W, Mitterbauer C, Oberbauer R. Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:2.
77. Franke GH, Yüçetin L, Yaman H, Reimer J, Demirbas A. Disease-specific quality of life in Turkish patients after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Mar;38(2):457–9.

78. Russ G, Jamieson N, Oberbauer R, Arias M, Murgia MG, Blancho G, et al. Three-year health-related quality-of-life outcomes for sirolimus-treated kidney transplant patients after elimination of cyclosporine. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2007 Oct;20(10):875–83.
79. Hunt SM, McKenna SP, Williams J. Reliability of a population survey tool for measuring perceived health problems: a study of patients with osteoarthritis. *J Epidemiol Community Health*. 1981 Dec;35(4):297–300.
80. Bucquet D, Condon S, Ritchie K. The French version of the Nottingham Health Profile. A comparison of items weights with those of the source version. *Soc Sci Med* 1982. 1990;30(7):829–35.
81. Rettig RA, Sadler JH, Meyer KB, Wasson JH, Parkerson GR Jr, Kantz B, et al. Assessing health and quality of life outcomes in dialysis: a report on an Institute of Medicine workshop. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1997 Jul;30(1):140–55.
82. Cagney KA, Wu AW, Fink NE, Jenckes MW, Meyer KB, Bass EB, et al. Formal literature review of quality-of-life instruments used in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2000 Aug;36(2):327–36.
83. Edgell ET, Coons SJ, Carter WB, Kallich JD, Mapes D, Damush TM, et al. A review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. *Clin Ther*. 1996 Oct;18(5):887–938.
84. Valderrábano F, Jofre R, López-Gómez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2001 Sep;38(3):443–64.
85. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E, Ruggiata R, Mosconi P, Apolone G. Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. DIA-QOL Group. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1999 Jun;14(6):1503–10.
86. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Heal Policy Amst Neth*. 1990 Dec;16(3):199–208.
87. Korevaar JC, Jansen MA, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Quality of life in predialysis end-stage renal disease patients at the initiation of dialysis therapy. The NECOSAD Study Group. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. 2000 Feb;20(1):69–75.
88. De Wit GA, Merkus MP, Krediet RT, de Charro FT. A comparison of quality of life of patients on automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. 2001 Jun;21(3):306–12.
89. Liem YS, Bosch JL, Hunink MGM. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008 Aug;11(4):733–41.
90. World Health Organization. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 1993 Apr;2(2):153–9.
91. Knez R, Francisković T, Samarin RM, Niksić M. Parental quality of life in the framework of paediatric chronic gastrointestinal disease. *Coll Antropol*. 2011 Sep;35 Suppl 2:275–80.

92. Baumann C, Erpelding M-L, Régat S, Collin J-F, Briançon S. The WHOQOL-BREF questionnaire: French adult population norms for the physical health, psychological health and social relationship dimensions. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 2010 Feb;58(1):33–9.
93. Eryilmaz MM, Ozdemir C, Yurtman F, Cilli A, Karaman T. Quality of sleep and quality of life in renal transplantation patients. *Transplant Proc*. 2005 Jun;37(5):2072–6.
94. Sapkota A, Sedhain A, Rai MK. Quality of life of adult clients on renal replacement therapies in Nepal. *J Ren Care*. 2013 Jul 15;
95. World Health Organization. WHO-Division of mental health. 2004 [cited 2013 Jul 20]. Available from: http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/
96. Parfrey PS, Vavasour H, Bullock M, Henry S, Harnett JD, Gault MH. Development of a health questionnaire specific for end-stage renal disease. *Nephron*. 1989;52(1):20–8.
97. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP Jr, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1985 Feb 28;312(9):553–9.
98. Campbell A, Converse PE, Rodgers WL. The quality of American life: perceptions, evaluations, and satisfactions / Angus Campbell, Philip E. Converse, Willard L. Rodgers. New York: Russell Sage Foundation; New York: Russell Sage Foundation, c1976.
99. Karnofsky D, Burchenal J. “The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.”, *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. MacLeod CM. Columbia: Columbia Univ Press; p. 196 p.
100. Laupacis A, Pus N, Muirhead N, Wong C, Ferguson B, Keown P. Disease-specific questionnaire for patients with a renal transplant. *Nephron*. 1993;64(2):226–31.
101. Jacobs RJ, Pescovitz MD, Brook B, Birnbaum J, Dean J, Pus N. A self-administered quality of life questionnaire for renal transplant recipients. *Nephron*. 1998;79(1):123–4.
102. Chisholm-Burns MA, Erickson SR, Spivey CA, Gruessner RW, Kaplan B. Concurrent validity of kidney transplant questionnaire in US renal transplant recipients. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:517–22.
103. Chisholm-Burns MA, Erickson SR, Spivey CA, Kaplan B. Health-related quality of life and employment among renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012 Jun;26(3):411–7.
104. Rostami Z, Tavallaii S-A, Jahani Y, Einollahi B. Assessment of quality of life in a single-center transplantation population using the Kidney Transplant Questionnaire-25 questionnaire. *Transplant Proc*. 2011 Mar;43(2):590–1.
105. Franke GH, Reimer J, Kohnle M, Luetkes P, Maehner N, Heemann U. Quality of life in end-stage renal disease patients after successful kidney transplantation: development of the ESRD symptom checklist - transplantation module. *Nephron*. 1999 Sep;83(1):31–9.
106. Reimer J, Franke GH, Philipp T, Heemann U. Quality of life in kidney recipients: comparison of tacrolimus and cyclosporine-microemulsion. *Clin Transplant*. 2002 Feb;16(1):48–54.

107. Franke GH, Reimer J, Philipp T, Heemann U. Aspects of quality of life through end-stage renal disease. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2003 Mar;12(2):103–15.
108. Franke GH, Trampenau C, Reimer J, Switch to Tacrolimus for Ciclosporin-Related Side Effects Study Group. Switching from cyclosporine to tacrolimus leads to improved disease-specific quality of life in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1293–4.
109. Pérez San Gregorio MA, Martín Rodríguez A, Díaz Domínguez R, Pérez Bernal J. [Health related quality of life evolution in kidney transplanted patients]. *Nefrol Publicación Of Soc Española Nefrol.* 2007;27(5):619–26.
110. Stavem K, Ganss R. Reliability and validity of the ESRD Symptom Checklist--Transplantation Module in Norwegian kidney transplant recipients. *BMC Nephrol.* 2006;7:17.
111. Gentile S, Jouve E, Dussol B, Moal V, Berland Y, Sambuc R. Development and validation of a French patient-based health-related quality of life instrument in kidney transplant: the ReTransQoL. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(2):78.
112. De Geest S, Moons P. The patient's appraisal of side-effects: the blind spot in quality-of-life assessments in transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2000 Apr;15(4):457–9.
113. Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2000 Dec;22(6):412–24.
114. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2004 Mar 15;77(5):769–76.
115. Maclean JR, Pfister M, Zhou Z, Roy A, Tuomari VA, Heifets M. Quantifying the impact of nonadherence patterns on exposure to oral immunosuppressants. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:149–56.
116. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2008 Feb;8(2):324–31.
117. Stephens MDB, Talbot J, Waller P. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions. John Wiley & Sons; 2004. 776 p.
118. Greenstein S, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation.* 1998 Dec 27;66(12):1718–26.
119. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* 2005 Oct;59(1):13–20.
120. 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 Feb 15;59(3):340–7.

121. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2008 May;10(5):348–54.
122. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophr Res.* 2008 Mar;100(1-3):53–9.
123. World Health Organization. Anatomical Therapeutic Chemical. [cited 2014 Jun 16]. Available from: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
124. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 1999 Feb;20(2):109–17.
125. Code de la santé publique - Article R1123-39. Code de la santé publique.
126. Moons P, De Geest S, Versteven K, Abraham I, Vlaminck H, Moens G, et al. Psychometric properties of the “Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale.” *J Nurs Meas.* 2001;9(2):115–34.
127. Dobbels F, Moons P, Abraham I, Larsen CP, Dupont L, De Geest S. Measuring symptom experience of side-effects of immunosuppressive drugs: the Modified Transplant Symptom Occurrence and Distress Scale. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2008 Aug;21(8):764–73.
128. R development Core Team. R: A language environment for statistical computing. Vienna, Austria: R foundation for Statistical Computing; 2009.
129. Agence de la Biomédecine. Protocole de l'évaluation d'un indicateur de résultat post greffe des équipes de greffe d'organes. 2010 [cited 2013 Jan 15]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/indicateur-de-resultats-post-greffe-d-organe-2010.pdf>
130. Chang SH, Russ GR, Chadban SJ, Campbell SB, McDonald SP. Trends in kidney transplantation in Australia and New Zealand, 1993-2004. *Transplantation.* 2007 Sep 15;84(5):611–8.
131. Etablissement français du sang. Etablissement Français du Sang - Les groupes sanguins. 2013 [cited 2013 Jan 28]. Available from: <http://www.dondusang.net/rewrite/article/2382/le-sang-c-est-quoi/les-groupes-sanguins/les-groupes-sanguins.htm?idRubrique=953>
132. Diemont WL, Vrugink PA, Meuleman EJ, Doesburg WH, Lemmens WA, Berden JH. Sexual dysfunction after renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2000 May;35(5):845–51.
133. Ozdemir C, Eryilmaz M, Yurtman F, Karaman T. Sexual functioning after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1451–4.
134. Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Apr;14(2):119–25.
135. Pertuz W, Castaneda DA, Rincon O, Lozano E. Sexual dysfunction in patients with chronic renal disease: does it improve with renal transplantation? *Transplant Proc.* 2014;46(9):3021–6.
136. Couzi L, Moulin B, Morin M-P, Albano L, Godin M, Barrou B, et al. Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study. *Transplantation.* 2013 Jan 27;95(2):326–32.

137. Tsapepas D, Langone A, Chan L, Wiland A, McCague K, Chisholm-Burns M. A longitudinal assessment of adherence with immunosuppressive therapy following kidney transplantation from the Mycophenolic Acid Observational REnal Transplant (MORE) study. *Ann Transplant Q Pol Transplant Soc.* 2014;19:174–81.
138. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009 Jan;9(1):35–41.
139. Beauger D, Gentile S, Jouve E, Dussol B, Jacquelinet C, Briçon S. Analysis, evaluation and adaptation of the ReTransQoL: a specific quality of life questionnaire for renal transplant recipients. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:148.
140. Kessler RC, Mroczek DK. Some methodological issues in the development of quality of life measures for the evaluation of medical interventions. *J Eval Clin Pract.* 1996 Aug;2(3):181–91.
141. Fayers P, Machin D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-reported Outcomes.* 2nd ed. Wiley; 2007. 568 p.
142. Kaiser H. The varimax criterion for analytic criterion rotation in factor analysis. *Psychometrika.* 1958;23:187–200.
143. Hatcher L. *A Step-By-Step Approach to Using the Sas System for Factor Analysis and Structural Equation Modeling.* SAS Institute; 1994. 610 p.
144. Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychol Bull.* 1959;56(2):81–105.
145. Hays RD, Hayashi T. Beyond internal consistency reliability: Rationale and user's guide for multitrait analysis: Program on the micro-computer. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers.* 1990 May;167–75.
146. Cronbach L. Coefficient alpha and internal structure of test. *Psychometrika.* 1951;16(3):297–334.
147. Boyle GJ. Does item homogeneity indicate internal consistency or item redundancy in psychometric scales ? *Pers Individ Diff.* 1994;12:291–4.
148. Nunnally JC. *Psychometric theory.* 2nd edition. New-York, NY: McGraw-Hill; 1978. 730 p.
149. Deseix A, Merville P, Couzi L. [Analysis of hemodialysis and graft representations in patients with chronic renal failure: an anthropological approach]. *Néphrologie Thérapeutique.* 2010 Apr;6(2):111–20.
150. Weclawiak H, Mengelle C, Ould Mohamed A, Izopet J, Rostaing L, Kamar N. [Cytomegalovirus effects in solid organ transplantation and the role of antiviral prophylaxis]. *Néphrologie Thérapeutique.* 2010 Nov;6(6):505–12.
151. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010 Apr 15;89(7):779–95.
152. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs.* 2010 May 28;70(8):965–81.
153. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of

- cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007 Sep;7(9):2106–13.
154. Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy.* 2010 Feb;30(2):144–57.
 155. Bataille S, Moal V, Gaudart J, Indreies M, Purgus R, Dussol B, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2010 Dec;12(6):480–8.
 156. Manuel O, Pang XL, Humar A, Kumar D, Doucette K, Preiksaitis JK. An assessment of donor-to-recipient transmission patterns of human cytomegalovirus by analysis of viral genomic variants. *J Infect Dis.* 2009 Jun 1;199(11):1621–8.
 157. Humar A, Snyderman D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009 Dec;9 Suppl 4:S78–86.
 158. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008 Oct 1;47(7):875–82.
 159. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GFM, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2005 Jun 18;365(9477):2105–15.
 160. Razonable RR. Strategies for managing cytomegalovirus in transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Aug;11(12):1983–97.
 161. Paya CV. Economic impact of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2001;3 Suppl 2:14–9.
 162. Woillard J-B, Rerolle J-P, Picard N, Rousseau A, Guillaudeau A, Munteanu E, et al. Donor P-gp polymorphisms strongly influence renal function and graft loss in a cohort of renal transplant recipients on cyclosporine therapy in a long-term follow-up. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jul;88(1):95–100.
 163. Woillard J-B, Rerolle J-P, Picard N, Rousseau A, Drouet M, Munteanu E, et al. Risk of diarrhoea in a long-term cohort of renal transplant patients given mycophenolate mofetil: the significant role of the UGT1A8 2 variant allele. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Jun;69(6):675–83.
 164. Gensburger O, Van Schaik RHN, Picard N, Le Meur Y, Rousseau A, Woillard J-B, et al. Polymorphisms in type I and II inosine monophosphate dehydrogenase genes and association with clinical outcome in patients on mycophenolate mofetil. *Pharmacogenet Genomics.* 2010 Sep;20(9):537–43.
 165. Quintana LF, Solé-Gonzalez A, Kalko SG, Bañon-Maneus E, Solé M, Diekmann F, et al. Urine proteomics to detect biomarkers for chronic allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2009 Feb;20(2):428–35.
 166. Sigdel TK, Kaushal A, Gritsenko M, Norbeck AD, Qian W-J, Xiao W, et al. Shotgun proteomics identifies proteins specific for acute renal transplant rejection. *Proteomics Clin Appl.* 2010 Jan;4(1):32–47.

167. Mischak H, Delles C, Klein J, Schanstra JP. Urinary proteomics based on capillary electrophoresis-coupled mass spectrometry in kidney disease: discovery and validation of biomarkers, and clinical application. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Nov;17(6):493–506.
168. Lee EK-L, Cham T-M, Tseng P-L. Using the pharmacoepidemiology approach to evaluate the first-year posttransplantation ambulatory health care cost from the Longitudinal Health Insurance Database (2001 to 2006) in Taiwan. *Transplant Proc.* 2010 Apr;42(3):957–60.
169. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013 Aug 27;96(4):333–60.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire de qualité de vie SF-36

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente ___ Très bonne ___ Bonne ___ Satisfaisante ___ Mauvaise ___

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an ___ Un peu meilleure qu'il y a un an ___
A peu près comme il y a un an ___ Un peu moins bonne qu'il y a un an ___
Pire qu'il y a un an ___

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.

↓ ↓ ↓
 Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort		

5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?

↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout très peu assez fortement énormément

7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout très peu assez fortement énormément

8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout un peu modérément assez fortement énormément

9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473-483.

Annexe 2 : Questionnaire EQ-5D

Pour chaque catégorie, cocher l'énoncé qui décrit le mieux votre état de santé actuel.
Veuillez cocher une seule case par catégorie.

Mobilité

- ₀ Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- ₁ J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- ₂ Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

- ₀ Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- ₁ J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- ₂ Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes (ex. : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- ₀ Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- ₁ J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- ₂ Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs / Gêne

- ₀ Je n'ai ni douleur ni gêne
- ₁ J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- ₂ J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété / Dépression

- ₀ Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- ₁ Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- ₂ Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Annexe 3 : ReTransQol version 1

Certaines séries de questions vous demandent de répondre en vous référant à une période de quatre semaines ou d'autres se rapportent à votre vie depuis la greffe.

I. Nous vous demandons de répondre à toutes les questions même si certaines se ressemblent. Voici une liste de situations que vous pouvez avoir eues depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
1. Avez-vous eu des douleurs physiques ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
2. Votre greffon vous a-t-il gêné ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
3. Vous êtes-vous senti(e) fatigué(e) ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
4. Avez-vous pratiqué une activité physique ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
5. Vous êtes-vous senti(e) dynamique ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

II. Indiquez pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure vous êtes d'accord ou pas d'accord dans votre cas depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Ni d'accord, ni pas d'accord	Plutôt d'accord	Pas d'accord
6. Vous portez-vous aussi bien que n'importe qui ?	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
7. Vous avez arrêté de faire certaines choses ?	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
8. Vous vous sentez autonome ?	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
9. Vous pouvez faire votre ménage, vos courses tout(e) seul(e)	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

III. Ces questions portent sur comment vous vous sentez d'une façon générale et ce depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	Pas du tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
10. Vous sentez-vous transformé(e) physiquement ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
11. Êtes-vous ennuyé(e) par les effets secondaires du traitement ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
12. Votre poids vous pose-t-il un problème ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
13. Vous sentez-vous soulagé(e) ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
14. Vous sentez-vous malade ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
15. Réussissez-vous à oublier le fait d'être greffé(e) ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
16. Pensez-vous souvent à votre greffe ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
17. Êtes-vous satisfait(e) de votre greffe ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
18. Êtes-vous satisfaisant(e) de votre qualité de vie actuelle ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
19. Votre famille vous soutient-elle moralement ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
20. Votre famille a-t-elle acceptée votre maladie ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
21. Vous sentez-vous incompris(e) par votre entourage ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
22. Vous sentez-vous proche de vos amis ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

IV. Ces questions portent sur comment vous vous sentez d'une façon générale depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
23. Vous êtes-vous senti(e) triste ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
24. Avez-vous profité de la vie ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
25. Vous êtes-vous senti(e) plus nerveux(se) ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
26. Vous êtes-vous senti(e) découragé(e) ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
27. Arrivez-vous à supporter les soucis, le stress quotidien ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
28. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
29. Etes-vous anxieux(se) de votre état de santé ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
30. Etes-vous angoissé(e) par l'attente des résultats d'analyse ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
31. Pensez-vous au retour possible en dialyse ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
32. Vous arrive t-il de penser encore à la dialyse ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

V. Indiquez pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure vous êtes d'accord ou pas d'accord dans votre cas depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Ni d'accord / ni pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas d'accord
33. Vous diriez que vous avez une vie normale.	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
34. Vous vivez la greffe comme une deuxième vie, une renaissance.	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
35. Pensez-vous avoir suffisamment de revenus pour subvenir à vos besoins ?	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

VI. D'une façon générale et ce depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
36. Avez-vous des loisirs ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

VII. En ce qui concerne votre prise en charge médicale, d'une façon générale depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	Pas du tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
37. La prise des médicaments est-elle pour vous une contrainte ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
38. Avez-vous peur des effets secondaires possibles des traitements anti-rejets ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
39. Les consignes de votre médecin sont-elles contraignantes ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
40. Avez-vous confiance en votre néphrologue ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
41. Avez-vous confiance dans les traitements prescrits ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
42. Etes-vous satisfait(e) de l'écoute de votre néphrologue ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
43. Vous sentez-vous suffisamment informé(e) par votre néphrologue ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
44. Vous sentez-vous suffisamment informé(e) concernant les effets secondaires des traitements ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
45. Vous sentez-vous suffisamment informé(e) concernant les complications de la greffe ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
46. Vous sentez-vous soutenu par l'équipe soignante ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
47. Jugez-vous la consultation trop rapide?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
48. Jugez-vous le rythme des consultations trop fréquent ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
49. Etes-vous satisfait(e) de votre suivi médical ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

VIII. En ce qui concerne votre qualité de vie actuelle. Cocher une seule case par ligne.

	Mauvaise	Médiocre	Acceptable	Bonne	Très bonne	Excellente
50. Vous diriez que votre qualité de vie est plutôt ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

Annexe 4 : Publication concernant la cohorte Epigren

The EPIGREN cohort: a pharmaco-clinical study of kidney transplant recipients: methodology and first results

D. Fruit^{a, b, c}, ML Laroche^{a, c}, I. Lacroix^d, S. Bouchet^{e, f, g}, A. Coubret^a, C. Villeneuve^{a, b, c}, A. Desseix^h, P. Merville^{g, h}, N. Kamar^{i, j, k}, M. Essig^{b, l, m}, P. Marquet^{a, b, c}, A. Rousseau^{b, n}
on behalf of the EPIGREN study group

^aCHU Limoges, Department of Pharmacology, Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, Limoges, France

^bINSERM, UMR-S850, Limoges, France

^cUniv Limoges, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology, Limoges, France

^dCHU Toulouse, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance, Toulouse, France

^eInserm U657, Bordeaux, France

^fDepartment of Clinical Pharmacology and Toxicology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, Bordeaux, France

^gUniversité de Bordeaux, Bordeaux, France

^hDepartment of Nephrology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Pellegrin, Bordeaux, France.

ⁱDepartment of Nephrology and Organ Transplantation, CHU Toulouse, Toulouse, France

^jUniversité Paul Sabatier, Toulouse, France

^kINSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

^lCHU Limoges, Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Limoges, France

^mUniv Limoges, Faculty of Medicine, Limoges, France

ⁿUniv Limoges, Faculty of Pharmacy, Department of Biophysics, Limoges, France

The EPIGREN study group:

JC. Aldigier^l, J. Allard^l, V. Allot^l, H. Bagheri^d, F. Bocquentin^l, S. Bouchet^{e, f, g}, L. Capdevielle^{e, f, g}, L. Chevolleau^{e, f, g}, A. Coubret^a, L. Couzi^h, A. David^{e, f, g}, A. Desseix^h, M. Essig^{a, l}, N. Kamar^{i, j, k}, D. Fruit^{a, b, c}, L. Lacoïn^{e, f, g}, I. Lacroix^d, M.L. Laroche^{a, 3}, P. Marquet^{a, b, c}, K. Martin-Latry^{e, f, g}, P. Merville^h, G. Mesplé^d, Y. Nouaille^a, P. Olivier^d, J.P. Rérolle^{a, l}, C. Ricard^{e, f, g}, L. Rostaingⁱ, A. Rousseau^{a, m}, C. Villeneuve^a.

Corresponding author contact information

Pr Annick Rousseau

Laboratoire de Pharmacologie médicale

Faculté de médecine

2, Rue du Dr Marcland

87025 Limoges Cedex –France

Tel: 33 5 55 43 58 95

Fax: 33 5 55 43 59 36

annick.rousseau@unilim.fr

**Validation of the psychometrics properties of a French quality of life
questionnaire for renal transplant recipients less than one year:
findings from the French EPIGREN Cohort**

Davy Beauger^{1*}, Dorothee Fruit^{2,3,4}, Laurent Boyer¹, Marie-Laure Laroche^{2,4}, Elisabeth
Jouve⁵, Annick Rousseau^{3,6}, Stéphanie Gentile¹

¹Aix-Marseille University, EA 3279 – Public Health, Chronic Diseases and Quality of Life - Research Unit, 13005 Marseille, France.

²CHU Limoges, Department of Pharmacology, Toxicology and Centre of Pharmacovigilance, Limoges, France

³INSERM, UMR-S850, Limoges, France

⁴Univ Limoges, Faculty of Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacology, Limoges, France

⁵Medical Evaluation and Public Health Department, Assistance Publique — Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

⁶Univ Limoges, Faculty of Pharmacy, Department of Biophysics, Limoges, France

***Corresponding author:**

Davy Beauger
Aix-Marseille University, EA 3279 – Public Health, Chronic Diseases and Quality of Life -
Research Unit
Phone: 04 91 32 45 17
Fax: 04 91 38 44 82
Email: davy.beauger@ap-hm.fr

Annexe 6 : ReTransQol version 2

I. Nous vous demandons de répondre à toutes les questions même si certaines se ressemblent. Voici une liste de situations que vous pouvez avoir eues depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
1. Avez-vous eu des douleurs physiques ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
2. Vous êtes-vous senti(e) fatigué(e) ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
3. Avez-vous pratiqué une activité physique ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
4. Vous êtes-vous senti(e) dynamique ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

II. Indiquez pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure vous êtes d'accord ou pas d'accord dans votre cas depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Ni d'accord / ni pas d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas d'accord
5. Vous-vous portez aussi bien que n'importe qui	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
6. Vous avez arrêté de faire certaines choses.	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
7. Vous-vous sentez autonome.	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
8. Vous pouvez faire votre ménage, vos courses tout(e) seul(e).	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

III. Ces questions portent sur comment vous vous sentez d'une façon générale et ce depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	Pas du tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
9. Etes-vous ennuyé(e) par les effets secondaires du traitement ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
10. Réussissez-vous à oublier le fait d'être greffé(e) ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
11. Pensez-vous souvent à votre greffe ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
12. Etes-vous satisfait(e) de votre greffe ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
13. Votre famille vous soutient-elle moralement ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
14. Votre famille a-t-elle accepté votre maladie ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
15. Vous sentez-vous incompris(e) par votre entourage ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
16. Vous sentez-vous proche de vos amis ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

IV. Ces questions portent sur comment vous vous sentez d'une façon générale depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
17. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
18. Etes-vous anxieux(se) de votre état de santé ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
19. Etes-vous angoissé(e) par l'attente des résultats d'analyse ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
20. Pensez-vous au retour possible en dialyse ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
21. Vous arrive t-il de penser encore à la dialyse ?	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

V. En ce qui concerne votre prise en charge médicale, d'une façon générale depuis le dernier questionnaire. Cocher une seule case par ligne.

	Pas du tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
22. La prise des médicaments est-elle pour vous une contrainte ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
23. Avez-vous peur des effets secondaires possibles des traitements anti-rejets ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
24. Les consignes de votre médecin sont-elles contraignantes ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
25. Avez-vous confiance en votre néphrologue ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
26. Avez-vous confiance dans les traitements prescrits ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
27. Etes-vous satisfait(e) de l'écoute de votre néphrologue ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
28. Vous sentez-vous suffisamment informé(e) par votre néphrologue ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
29. Vous sentez-vous suffisamment informé(e) concernant les effets secondaires des traitements ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
30. Vous sentez-vous suffisamment informé(e) concernant les complications de la greffe ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
31. Vous sentez-vous soutenu par l'équipe soignante ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
32. Etes-vous satisfait(e) de votre suivi médical ?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

EPIGREN : une cohorte pharmaco-clinique en transplantation rénale – Objectifs, méthodes, caractéristiques des patients greffés rénaux et de leur qualité de vie

Résumé :

Parmi toutes les études/cohortes existantes en transplantation rénale, peu d'entre elles étudient l'impact des paramètres pharmacologiques. L'utilisation d'un auto-questionnaire, en complément du dossier médical, a été validée pour le recueil de ces données. La comparaison du dossier médical et des auto-questionnaires pour la déclaration des événements indésirables a permis de mettre en évidence des différences. Les infections étaient les événements indésirables les plus déclarés par les médecins alors que les patients n'en déclaraient que très peu. L'observance, évaluée par l'auto-questionnaire, diminuait entre la 1^{ère} et la 3^{ème} année post-greffe, tout comme la sensation d'euphorie et de renaissance. En effet, le score de qualité de vie (QdV) de la dimension « Santé mentale » du ReTransQol diminuait entre ces deux périodes. En revanche, la peur de la perte du greffon du patient augmentait comme démontrée par la diminution du score de QdV de la dimension « Peur de la perte du greffon ». La QdV, évaluée par des questionnaires génériques ou spécifiques aux greffés rénaux, est aussi un paramètre important à prendre en compte dans le suivi des patients. Les propriétés psychométriques de la 2^{nde} version du ReTransQol, ainsi que sa reproductibilité et sa sensibilité aux changements ont été validées dès le 3^{ème} mois post-transplantation rénale. L'étude de pharmacoeconomie Ephegren, suite de la cohorte Epigren, va notamment étudier les rapports coût-efficacité et coût-utilité des stratégies immunosuppressives et anti-cytomégalovirus. Ainsi, des recommandations pourront être proposées afin d'homogénéiser les pratiques et diminuer les coûts de prise en charge des greffés rénaux.

Mots clés : pharmaco-épidémiologie, transplantation rénale, événements indésirables, qualité de vie

EPIGREN: a pharmaco-clinical cohort study in kidney transplantation – Objectives, methods, characteristics of kidney transplant recipients and of their quality of life

Abstract :

Among all existing studies/cohorts in kidney transplantation, only a few study the impact of the pharmacological parameters. In addition to the clinical file, the use of a self-administered questionnaire has been validated to collect these data. Comparison between clinical file and self-administered questionnaire concerning the reporting of adverse events highlighted some differences. Infections were the most reported adverse events by the physicians while the patients declared only a few. Adherence evaluated with the self-administered questionnaire decreased between the first and third post-transplantation year and so did the feeling of euphoria and revival. The « Mental health » dimension of the quality of life (QOL) ReTransQol score decreased over this period. However patients' fear of losing the graft increased as shown by the decrease of the « Fear of losing the graft » dimension of the QOL score. QOL, evaluated by generic and kidney-transplanted-specific questionnaires is also an important parameter that must be considered in patient follow-up. Psychometric properties of the second version of the ReTransQol, as well as its reproducibility and its sensitivity to changes have been validated as early as the 3rd post-kidney-transplantation month. The pharmacoeconomic study Ephegren, development of Epigren cohort, will study the cost-effectiveness and cost-utility ratio of immunosuppressive and anti-cytomegalovirus strategies. Guidelines will then be proposed to standardise the treatments and decrease the management costs of kidney-transplant recipients.

Keywords: pharmacoepidemiology, kidney transplantation, adverse events, quality of life