

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1600

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Amandine DARRES

le 27 septembre 2017

CONVERSION PAR BÉLATACEPT CHEZ DES PATIENTS
TRANSPLANTÉS RÉNAUX EN MAINTENANCE :
ETUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE EUROPÉENNE

Directeur de thèse : Pr Nassim KAMAR

JURY

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER

Monsieur le Docteur Stanislas FAGUER

Monsieur le Docteur Olivier COINTAULT

Monsieur le Docteur David RIBES

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. MONTOYA Richard	Physiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie		
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
		M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
ABBREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION	11
PATIENTS ET METHODES.....	13
Analyses statistiques	13
RESULTATS.....	14
Fonction rénale.....	14
Facteurs prédictifs d'amélioration de la fonction rénale	14
Survie globale et des greffons	15
Rejet aigu.....	15
Complications infectieuses et néoplasiques	16
Analyse en sous-groupe des patients convertis dans les 3 premiers mois de greffe	16
Analyse en sous-groupe des patients présentant des DSA au moment de la conversion	16
ARTICLE EN ATTENTE DE PUBLICATION : Conversion to belatacept in maintenance kidney-transplant patients: a retrospective multicenter european study	17
Abstract	19
Introduction.....	20
Patients and Methods	21
Statistical analyses.....	22
Results	26
Kidney function.....	26
Predictive factors for improved kidney function after conversion to belatacept.....	29
Survival of patients and grafts.....	30
Acute rejection	33
Safety profile	33
Analyses of the subgroup of patients that were converted to belatacept during the first 3 months posttransplantation.....	36
Analyses of the subgroup of patients that had a DSA at conversion to belatacept.....	36
Discussion	37
References.....	42
Supplementary Tables.....	42
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE.....	52

REMERCIEMENTS

A mon Président de Jury.

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organe

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse,

Merci de nous faire partager votre passion pour la néphrologie,

Merci pour votre écoute et votre gentillesse,

Et malgré la fin de l'internat, j'espère pouvoir continuer à enrichir mes connaissances à vos côtés.

A mon Directeur de Thèse.

Monsieur le Professeur Nassim Kamar,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Chef de Service,
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes

Merci d'avoir accepté le dur labeur de diriger ma thèse.

Merci pour ton immense soutien tout au long de cette thèse et pour ta grande patience lors des nombreuses heures de relecture.

Merci d'avoir toujours été disponible et compréhensif pendant ces 4 ans d'internat.

Merci de constamment transmettre ton savoir sur la greffe.

Mille mercis ne suffiraient pas pour arriver à t'exprimer toute ma gratitude.

A mon jury de thèse,

Je vous prie de trouver en ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER,

De mon plus bel elfique, je vous dis merci.

ከእኛ ስን ሕንጻ ልጅ ርገጽ ጾርኝ ጎጾ ስ ርገጽ ጾርክ ሕንጻ
ዎሳኦጅጅጅ :

Monsieur le Docteur Stanislas FAGUER,

Merci pour ton soutien tout au long de ces 4 ans.

Merci de m'avoir encouragée à découvrir de nouveaux horizons, en Pédiatrie et en Polynésie.

Merci de rire de mon érythème pudique du décolleté à chaque fois que j'essaie de prendre la parole.

Et Merci d'être aussi génial !

Monsieur le Docteur Olivier COINTAULT,

Avec ma petite toux irritative, je te dis merci à toi, mon papa médical.

Merci de m'avoir pris sous ton aile comme si j'étais ta fille

Merci de m'avoir aidée à apprécier la réanimation (alors que c'était loin d'être gagné)

Merci d'essayer de pallier ma naïveté légendaire

Et Merci de m'apporter toute ta confiance quand je doute de mes capacités

Monsieur le Docteur David RIBES,

Un immense merci parce qu'un jour où je n'étais qu'externe, je suis tombée amoureuse de la néphrologie grâce à toi et à ton savoir.

Merci de toujours me pousser à viser l'excellence.

Merci d'être toujours disponible. Avec toi un glomérule qui meurt, ça ne me fait pas peur !

Et Merci de me rappeler constamment les valeurs communistes qui me sont si chères.

A toutes les équipes médicales et paramédicales,

A Nelly,

Comment aurais-je survécu à cet internat sans toi ? Tes blagues, tes ragots, tes boulettes, ton soutien, ta grande gueule, que du pur bonheur !

A Hélène, Damien, Eloise, Nico, Alexis, Morgane,

Je vous adore. Vous vendez du rêve chacun à votre façon ! La néphrologie, c'est ma seconde famille et c'est grâce à vous.

A Julien, Jimmy Neutron et Seb,

Ce dernier semestre est extra grâce à vous, grâce aux « crevures », aux conversations mariage, aux narcos trafiquants. Merci d'avoir fait de moi une princesse !

Aux jeunes et vieux internes de néphrologie

J'espère avoir le plaisir de travailler avec chacun d'entre vous et que vous trouverez votre bonheur en néphrologie, comme ça l'a été pour moi.

Aux chefs de clinique qui ont croisé ma route : Ines, Emilie, Gaelle, Julie, Olivier R, David M,

Si un jour je deviens une chef de clinique aussi adorée et compétente que vous, alors je ne pourrai pas être plus heureuse. Merci d'avoir rendu mon internat aussi enrichissant et aussi agréable !

Clin d'œil à Emilie et Ines avec qui j'ai commencé et terminé mon internat, vous avez été bien plus que des chefs de clinique pour moi !

A Joelle,

Travailler avec toi, c'est du bonheur au quotidien ! J'adore ! Merci pour tout.

A Antoine Huart,

Malgré toutes tes remarques grasses, tu es un vrai nounours, toujours disponible pour nous. Avec toi, je me sens toujours sereine. Tu es un médecin exceptionnel.

A Laurence et Marie B,

Un duo de choc, vous avez désacralisé ma peur de la réanimation. En votre présence, même un SDRA qui ne répond pas au DV, ne me stresse pas ! Simplement : un grand merci !

A Arnaud, Laure, Anne Laure, Pauline,

Merci d'avoir participé à rendre ces 4 ans si sympathiques.

Aux médecins d'hématologie : Loïc, Lucie, Murielle, Cécile, Anne, Suzanne, Sarah,

Vous m'avez dorlotée alors que je n'étais qu'un bébé interne. Merci pour ce semestre aussi enrichissant intellectuellement et émotionnellement.

A Kedna,

Merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur pendant ces 6 mois à Rodez !

Aux néphro-pédiatres : Julie, Karine, Stéphanie, Arnaud, Christine, Flavio,

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la pédiatrie. Que d'émotions, de rires, de larmes pendant ce semestre et surtout que de connaissances acquises grâce à chacun de vous !

Aux Polynésiens : Irène, Ronan, Pascale, Christophe, Anne Claire, Sylvie, Alain,

Immense enrichissement professionnel, île paradisiaque, liens d'amitiés, voilà ce que j'ai trouvé en Polynésie. Merci pour tout !

Aux IDE, AS et Cadres des unités du DNTD : Néphro 31, UTO 1, UTO 2, HDJ,

J'aurais aimé tous vous citer parce que chacun et chacune d'entre vous a participé à mon développement de médecin. Merci pour ces 4 ans !

Clin d'œil à l'UTO 2 : Merci pour les poses de voie à 4 mains les nuits à 4h du matin quand j'étais stressée !

Clin d'œil à la néphrologie 31 : TTB de travailler avec vous. Et même dans les moments où je suis BDR et où JPP, vous êtes là pour égayer ma journée. Merci !

Clin d'œil à la Couat, ma copine !

A ma famille,

A mon Machu,

En plus de m'avoir apporté ton soutien tout au long de l'internat, tu as, au cours de ces derniers mois, été un amour, un ami, un geek d'Excel, un soutien, un sèche larme. Je ne sais comment te remercier d'avoir été aussi compréhensif et présent.

Entre cette thèse où tu as largement apporté ton aide et tes multiples questions sur les mécanismes de dialyse, tu es mon (presque) néphrologue préféré ! Je t'aime.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue pour accomplir ce vieux rêve d'enfant d'être un jour médecin. 10 ans de larmes, de rires, de stress, de bonheur, je n'aurais jamais pu réaliser tout ça, sans vous. Vous êtes merveilleux.

A mon frère, ma sœur, Marie et Olivier, et Bébé Elise,

On dit souvent que j'ai une famille Bisounours, et j'en suis heureuse. Merci d'être la meilleure famille du monde parce que sans vous, je n'aurai peut-être pas réussi tout ça !

A mes papis, mamies

Merci d'être des papis, mamies extraordinaires. Et merci de m'avoir confectionnée plein de délicieux bocaux pendant ces 10 dernières années pour que j'arrive à me nourrir les soirs où mon frigo était vide !

A mon parrain, ma marraine, Régine, Alain, Cristina, Flo

Merci à vous d'avoir toujours été présents pour moi depuis ma petite enfance. Vous êtes des taties et tontons très précieux à mes yeux. Cousin, plein de courage pour les 10 prochaines années !

A Jean-Marc, Isabelle, Cécile, Hugo,

Merci de me laisser fréquenter votre fils et d'être une belle famille de rêve !

Aux copains,

A Manon,

Meuf, grâce à toi, j'ai décidé de prendre la vie du bon côté (Keen'v for ever). Pour moi, tu es bien plus qu'une amie : tu es une Rose, une warrior, une coloc extra (et une inculte). J'ai juste envie de te prendre dans mes bras pour te dire merci d'être toujours là pour moi (mais t'inquiète, je ne le tenterai pas).

A Carole,

Notre vieux couple me manque, mais malgré la distance qui nous sépare j'espère qu'on continuera à être notre duo de boulet pendant encore longtemps !

A Vivi,

Tu seras une pédiatre merveilleuse. 4 ans pendant lesquelles nous nous sommes soutenues l'une l'autre dans les moments difficiles de cet internat, vivement qu'on continue comme ça pendant le clinicat. Je t'adore !

A Djul, Soso et Ley,

Même aux 4 coins du monde (parce que Castres c'est presque aussi loin que la Réunion), notre amitié est inébranlable : merci d'être mes copines de toujours et pour toujours.

A mes copains, Xavier Boulet, Robin Charrieau, Benjamin Warther, Pipou'p,

Un soir de Vasco, votre rencontre a changé ma vie. Vos déguisements et vos blagues stupides ont égayé mes soirées des 4 dernières années. Vous êtes au top !

A Antoine, Laurie, Miss Tahiti, Julie, Olivier, et Eliott,

Merci d'avoir été mes chefs, mon infirmière préférée, ma copine, mes colocs, mes amis, ma famille. Vous me manquez tant... Nana KK !!!

A ma couz et Caro,

Simplement un grand merci les copines pour toutes ces années de médecine en votre compagnie.

A Cyrielle et Morgane,

Quelles filles incroyables j'ai découvert un jour à l'UTO ! Merci d'être des supers copines et d'être ma presque sœur : Cyrielle ou la fille quasiment intégrée dans la famille Darres !!!

A Lucille et Estelle,

Grâce à ce semestre difficile, nous voilà maintenant des « co-internes mais néanmoins amies ». Merci d'avoir autant de sensibilité et d'amour pour les enfants. Et Merci Estelle, grâce à toi je sais reconnaître un homme circoncis !!

A Marie et Caro,

Un duo de choc, un duo d'hémato, un duo de ragots, un duo d'efficacité. Vous me manquez les copines.

A Aurore et Romain,

Des copains tahitiens et maintenant des copains toulousains, merci de m'avoir recueillie un jour de désespoir avec ce scooter de malheur et merci d'avoir été de vrais amis pendant l'aventure Tahiti !

A Rom et Léa,

Merci de me convier à vos soirées foot pour pouvoir mater Grizzzzzman et boire des bières à défaut d'aimer le foot !

Aux ruthénois,

Merci pour semestre incroyable avec vous tous, et surtout merci pour la cuite de ma vie (Merci Delon pour les shooters !) et merci pour la rencontre avec un fan incontestable de Black M (Charvolin, ravie que tu te sois retrouvé sur ma route) !

A Charles Edouard et au Nicolove,

Castelginest for ever !! Merci d'avoir été présent au cours de toutes ces années de médecine.

A Anne-Marie, Eric, Cathy, Michel, Jacquot,

Que d'années d'amitiés, de rhums, de skis, de réveillons, de roses plantées dans les Pyrénées ! Merci pour votre soutien !

A tous les autres,

Merci d'être venus ce soir, cela me touche énormément !

ABBREVIATIONS

ACN: Anticalcineurine

ABMR: AntiBody Mediated Rejection

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

BKV: BK virus

CMV: CytoMegaloVirus

CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 associated

CsA: Cyclosporine A

DFG: Débit de Filtration Glomérulaire

EBV: Epstein Barr Virus

FI/AT: Fibrose Interstitielle Atrophie Tubulaire

HHV-8: Human Herpes Virus

IDM: Infarctus Du Myocarde

mTORi: mammalian Target Of Rapamycin inhibitor

PTLD: Post Transplantation Lymphoproliferative Disorder

SAL: Sérum Anti Lymphocytaire

TCMR: T Cell Mediated Rejection

INTRODUCTION

Les Anticalcineurines (ACN) sont le pivot des stratégies thérapeutiques immunosuppressives actuelles. Cependant, il a été démontré que ces molécules peuvent être à l'origine d'une fibrose interstitielle et d'une atrophie tubulaire et conduire à une dégradation de la fonction rénale (1,2). Compte tenu de leur néphrotoxicité avérée, les protocoles d'immunosuppression tendent actuellement vers des stratégies d'épargne des anticalcineurines (ACN) avec des molécules telles que les inhibiteurs de mTOR (mTORi) ou le bélatacept. Plusieurs études ont montré un bénéfice rénal d'un switch précoce des ACN par un mTORi mais au prix d'une augmentation du risque d'apparition de DSA, du risque de rejet (3–5) et de nombreux effets indésirables, tels que l'hyperlipidémie, le diabète induit, les œdèmes, les difficultés de cicatrisation limitant la tolérance et donc l'utilisation de ces médicaments (6).

Le bélatacept, un bloqueur de la costimulation inhibant l'activation lymphocytaire T, en combinaison avec de l'acide mycophénolique et des corticoïdes, a été évalué en tant qu'immunosuppresseur de novo dans deux grandes études de phase III : BENEFIT et BENEFIT-EXT (7,8). A 7 ans de suivi, la fonction rénale était significativement améliorée chez les patients traités par bélatacept par rapport à ceux traités dans le bras ciclosporine (9,10). En revanche, le risque de rejet était augmenté chez les patients traités par bélatacept. Le risque de développement de DSA *de novo* était quant à lui plus faible (9,10). Une seule étude a évalué l'efficacité et la sécurité de la conversion d'un ACN vers du bélatacept chez des patients avec une fonction rénale stable (11). A 3 ans de suivi, l'amélioration du DFG moyen était significativement plus importante dans le groupe de patients convertis au bélatacept par rapport au groupe de patients maintenus sous ACN (12). Bien que cette stratégie immunosuppressive ne soit pas encore validée, de

nombreux centres de transplantation rénale proposent une conversion par bélatacept aux patients transplantés rénaux présentant une fonction rénale imparfaite, et notamment en tant que thérapie de sauvetage ou lors de retard de reprise de fonction (13–15).

Notre centre de transplantation toulousain ainsi que plusieurs centres européens proposent cette stratégie immunosuppressive. Ainsi, cette étude rétrospective de large cohorte avait pour but d'évaluer l'efficacité du bélatacept après une conversion d'un ACN ou d'un mTORi, d'évaluer sa sécurité et d'identifier des facteurs prédictifs d'amélioration de la fonction rénale après cette conversion.

Je vous présenterai mon travail avec un résumé de l'étude en français, le travail complet sera quant à lui présenter sous forme d'un article complet soumis pour publication à l'American Journal of Transplantation.

PATIENTS ET METHODES

Dans notre étude rétrospective, 219 patients transplantés rénaux de 5 centres européens de transplantation rénale ont été inclus, entre janvier 2007 et novembre 2015 dans les centres de Barcelone, Berlin, Clermont-Ferrand, et Paris Necker et entre janvier 2007 et novembre 2016, dans le centre de Toulouse. Au total, 199 patients ont été convertis d'un ACN vers du bélatacept et 20 patients d'un mTORi. Le temps médian de conversion après la transplantation était de 21.2 (0.1-337.1) mois. 32 patients ont été convertis dans les 3 premiers mois de greffe.

La conversion a été réalisée essentiellement en raison d'une fonction rénale imparfaite ($n = 180$).

Le temps moyen de suivi sous bélatacept était de 21.9 ± 20.2 mois. 219 patients ont eu 3 mois de suivi, 206 patients 6 mois de suivi, 162 patients 1 an de suivi et 130 patients ont eu un suivi de plus d'un an.

L'efficacité et la sécurité après la conversion ont été évaluées à 3 mois, à 12 mois post conversion, et au dernier suivi sous bélatacept.

Analyses statistiques

Les valeurs analysées sont exprimées en moyenne ou en médiane. Les proportions ont été comparées par le χ^2 test ou par le Test de Fisher. Le test de Friedman a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. Nous avons évalué les facteurs prédictifs associés à une amélioration du DFG d'au moins 5 ou 10 mL/min/1.73 m² à 3 mois chez nos 219 patients et à 12 mois chez 206 patients. Comme seulement 162 patients avaient un suivi d'au moins 1 an, nous avons collecté les données du DFG au dernier temps de suivi le plus proche, soit entre 9 et 11 mois après la conversion. Les facteurs prédictifs d'amélioration

de la fonction rénale étaient étudiés en utilisant un modèle de régression logistique. Les variables avec un $p < 0.05$ en analyse univariée étaient incluses dans l'analyse multivariée. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

A la fin du suivi, 77.6% des patients étaient toujours traités par bélatacept. 49 arrêts du bélatacept sont survenues pour les raisons suivantes : 25 pertes de greffon, 7 infections, 5 cancers, 4 rejets aigus, 2 intolérances au bélatacept, 2 souhaits des patients, 1 récurrence de HSF et 2 arrêts de cause inconnue.

Fonction rénale

A la conversion, le DFG moyen était de 32 ± 16.4 mL/min/1.73 m². La répartition des patients selon le stade d'insuffisance rénale chronique est reproduite sur la figure 2. Le temps moyen de suivi était de 21.9 ± 20.2 mois. Le DFG moyen à 3 mois, 12 mois et au dernier suivi était respectivement de 37 ± 17 ($p < 0.0001$ comparé à la valeur de base), de 38 ± 18 ($p < 0.0001$) et de 38 ± 20 mL/min/1.73 m² ($p < 0.0001$). L'amélioration médiane du DFG était, elle, de +3.3 (-29.0 à +54.0), de +3.8 (-25.0 à +52.1), et de +3.58 (-34.6 à +90.2) mL/min/1.73 m² respectivement à 3 mois, 12 mois et au dernier suivi.

La protéinurie est restée stable entre la conversion et le dernier suivi.

Facteurs prédictifs d'amélioration de la fonction rénale

À 3 mois après la conversion, 84 patients (38.4%) avaient amélioré leur DFG d'au moins 5 mL/min/1.73 m² et 48 patients (21.9%) d'au moins 10 mL/min/1.73 m². Les deux facteurs prédictifs d'amélioration du DFG ≥ 5 mL/min/1.73 m² étaient la conversion dans les 3 premiers mois de greffe et le score de FI/AT pré conversion. Pour une amélioration de 10 mL/min/1.73 m², le seul facteur prédictif retrouvé était le temps de conversion inférieur à 3 mois post-transplantation (cf. Tableau 2). A 12mois post-conversion, 91

patients (44%) avaient amélioré leur DFG d'au moins 5 mL/min/1.73 m² et 55 patients (26.7%) d'au moins 10 mL/min/1.73 m². Les 2 facteurs prédictifs retrouvés pour une amélioration du DFG d'au moins 5 et 10 mL/min/1.73 m² étaient le temps de conversion inférieur à 3 mois et la positivité du C4d sur les biopsies réalisées avant la conversion (cf. Tableau 3).

Survie globale et des greffons

À la fin de l'étude, la survie globale était de 93.2% et la survie des greffons étaient de 86.8%. 15 patients sont décédés après la conversion dont 10 avec un greffon fonctionnel. Les causes de décès étaient : 6 d'origine cardiovasculaire, 4 d'origine infectieuse, 3 d'origine néoplasiques et 2 d'étiologie inconnue.

32 pertes de greffons ont été observées : 17 liées à une progression de la dégradation de la fonction rénale, 4 liées à une récurrence d'HSF, 3 liées à une non reprise primaire de fonction, 1 liée à une pyélonéphrite sévère, 1 à une insuffisance rénale aiguë post-chimiothérapie et 1 liée à une transplantectomie dans les suites d'un choc hémorragique sur un kyste du greffon. Le temps médian de perte

du greffon était de 9 (1 à 85) mois.

Rejet aigu

42 patients (19.2%) ont eu une histoire de rejet aigu avant la mise sous belatacept : 29 étaient des rejets cellulaires T médié (TCMR) et 7 des rejets à anticorps médié (ABMR). Après la conversion, 18 patients (8.2%) ont développé un rejet aigu après un délai moyen de 4.1±2.9 mois. 4 des 18 patients avaient des DSA à la conversion mais aucun n'a présenté de DSA *de novo*. 2 des 18 patients ont perdu leur greffon. Chez les 16 patients avec un greffon fonctionnel, la fonction rénale est restée stable avec un DFG à 34.1±18.5 mL/min/1.73 m² à la conversion et à 39.0±16.7 mL/min/1.73 m² au dernier suivi ($p=0.2$).

Les rejets aigus étaient significativement plus fréquents chez les patients convertis dans les 3 premiers mois de greffe (10 cas sur 32 patients soit 33.3%) par rapport à ceux convertis après les 3 premiers mois (8 cas sur 187 patients soit 4.3%), $p < 0.0001$.

Complications infectieuses et néoplasiques

80 patients (36.5%) ont présenté au moins une infection virale, 45 (20.5%) une infection bactérienne et 8 (3.7%) une infection fongique. 15 patients (6.6%) ont développé un cancer *de novo* sous bélatcept dont 2 syndromes lymphoprolifératifs à tropisme du système nerveux central.

Analyse en sous-groupe des patients convertis dans les 3 premiers mois de greffe

32 patients ont été convertis dans les 3 premiers mois de greffe. 75% avaient reçu des greffons à donneur à critères élargis, 63% avaient présenté un retard de reprise de fonction et 8 étaient dialyse dépendants. Après la conversion, seuls 5 des 8 patients ont été sevrés de la dialyse. Pour les 32 patients, le DFG s'était amélioré de 19.4 ± 12.8 à la conversion à 34.9 ± 21.8 mL/min/1.73 m² au dernier suivi ($p = 0.0007$).

Analyse en sous-groupe des patients présentant des DSA au moment de la conversion

35 patients avaient des DSA à la conversion. Aucun n'a développé de DSA *de novo* après la conversion. 4 (11.4%) ont présenté un rejet aigu dans les suites mais aucune perte de greffon n'a été objectivée et tous ont poursuivi leur traitement par bélatcept. Le DFG s'est amélioré de 30 ± 15 mL/min/1.73 m² à la conversion à 35 ± 21.8 mL/min/1.73 m² au dernier suivi ($p = 0.08$).

ARTICLE EN ATTENTE DE PUBLICATION : Conversion to belatacept in maintenance kidney-transplant patients: a retrospective multicenter european study

Amandine Darres¹, Camillo Ulloa², Susanne Brakemeier³, Cyril Garrouste⁴, Oriol Bestard⁵, Arnaud Del Bello¹, Rebecca Sberro Soussan², Michael Dürr³, Klemens Budde³, Christophe Legendre², Nassim Kamar^{1,6,7}

1 Department of Nephrology and Organ Transplantation, CHU Rangueil, Toulouse, France

2 Service de néphrologie-Transplantation, Hôpital Necker, AP-HP, Paris et Université Paris Descartes, Paris

3 Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany

4 CHU Clermont-Ferrand, Service de Néphrologie, Clermont-Ferrand, France

5 Kidney transplant Unit, Nephrology department. Bellvitge University Hospital. Barcelona, Spain

6 INSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

7 Université Paul Sabatier, Toulouse, France

Corresponding author:

Nassim KAMAR, MD, PhD

Department of Nephrology and Organ Transplantation

CHU Rangueil

TSA 50032

31059 Toulouse Cedex 9

France

Tel: +33 5 61 32 23 35

Fax: +33 5 61 32 39 89

E-mail: kamar.n@chu-toulouse.fr

Running title: Belatacept in maintenance patients

Abstract word count: 190

Manuscript word count: 3956

Tables: 3

Figure: 2

Supplementary Tables: 4

Abstract

The use of belatacept is not yet approved for maintenance kidney-transplant patients. This retrospective multicenter European study aimed to assess the efficacy and safety of conversion to belatacept in a large cohort of patients in a real-life setting, and to identify the predictive factors for improved kidney function after the switch. Two-hundred and nineteen maintenance kidney-transplant patients from five European kidney-transplant centers were converted to belatacept at 21.2 (0.1--337.1) months posttransplantation, mainly because of impaired kidney function. Thirty-two patients were converted to belatacept within the first 3 months posttransplantation. The mean duration of follow-up was 21.9 ± 20.2 months. The actuarial rate of patients still on belatacept-based therapy was 77.6%. Mean estimated glomerular-filtration rate (eGFR) increased from 32 ± 16.4 at baseline to 38 ± 20 mL/min/1.73 m² ($p < 0.0001$) at last follow-up. Conversion to belatacept before 3 months posttransplantation was the main predictive factor for significant improvement in eGFR. Eighteen patients (8.2%) presented with an acute-rejection episode after conversion; none developed a donor-specific antibody (DSA). Overall efficacy and safety were good, including for the 35 patients that had a DSA at conversion. In summary, conversion to belatacept was effective, especially when performed early after transplantation.

Introduction

Calcineurin inhibitors (CNIs) are cornerstone drugs used after kidney transplantation. However, several studies have shown that the long-term use of CNIs can cause interstitial fibrosis and tubular atrophy (1) (2). Hence, transplant physicians are seeking CNI-free regimens. Mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi)-based CNI-free regimens have been used until recently. However, this strategy has been associated with an increased risk of allograft rejection and de novo anti-human leukocyte antigen-donor-specific antibodies (DSAs) (3) (4) (5). In addition, because of mTORi's side effects, the drop-out rate is ~30--40% (6).

Belatacept, a co-stimulation blocker that selectively inhibits T-cell activation, has been developed and is used, in combination with mycophenolic acid (MPA) and steroids, in de novo kidney-transplant patients (the BENEFIT and BENEFIT EXT trials) (7) (8). Seven years of follow-up data show that kidney function was significantly improved in de novo kidney-transplant patients given belatacept, MPA, and steroids compared to those receiving cyclosporine A, MPA, and steroids, although the risk of acute rejection was higher in belatacept-treated patients (9) (10). Conversely, the risk of developing a de novo DSA was significantly lower under belatacept (9) (10).

A phase-II prospective randomized study assessed the efficacy and safety of converting maintenance kidney-transplant patients with stable kidney function from CNIs to belatacept (11). After a 3-year follow-up period, patients receiving belatacept had a significantly greater gain in mean eGFR compared to those maintained on CNIs, i.e., tacrolimus or cyclosporine A (12). Although the use of belatacept is not yet approved for maintenance patients, several centers offer belatacept to these patients, especially as a rescue therapy if there is delayed graft function including in high immunological risk patients (13) (14) (15) (16) (17).

This retrospective multicenter study aimed to assess the efficacy and safety of conversion to belatacept in a large cohort of patients in a real-life setting, and to identify the factors predictive for improved kidney function after the switch.

Patients and Methods

A total of 219 maintenance kidney-transplant patients from five European kidney-transplant centers were included in this retrospective study: Bellvitge University Hospital (Barcelona, Spain) (n=3), Charite Mitte (Berlin, Germany) (n=60), Clermont-Ferrand University Hospital (France) (n=8), Necker University Hospital (Paris, France) (n=69), and Toulouse University Hospital (France) (n=79). Conversion was conducted between January 2007 and November 2015 for patients from Barcelona, Berlin, Clermont-Ferrand, and Necker, and between January 2007 and November 2016 for patients from Toulouse.

A total of 199 patients were converted from CNIs to belatacept (161 patients had received tacrolimus and 38 had received cyclosporine A), and 20 patients were switched from mTORi to belatacept. The median time from transplantation to conversion was 21.2 (0.1-337.1) months. Thirty-two patients (14.6%) were converted to belatacept within the first 3 months posttransplantation.

The reasons for conversion were impaired kidney function (n=180), CNIs, or mTORi intolerance (n=20), inclusion in the phase-II trial (n=14), to prevent relapse of focal segmental glomerulosclerosis (n=4), or non-compliance to CNIs (n=1). Conversion to belatacept was done progressively, as previously described (11). CNIs or mTORi were tapered by 50% weekly and then stopped at month 1. Belatacept was given monthly at a dose of 5 mg/kg/month. The mean duration of follow-up was 21.9±20.2 months. A total of 219 patients had a 3-month follow-up, 206 patients had at least a 6-month follow-up,

162 patients had a follow-up of at least 1 year, and 130 patients had a follow-up of >1 year. The patients' characteristics are presented in Table 1.

After conversion to belatacept, the patients received the following combinations: belatacept—MPA--steroids (n=158), belatacept--MPA (n=25), belatacept—azathioprine--steroids (n=11), belatacept—mTORi--steroids (n=7), belatacept--steroids (n=6), belatacept alone (n=6), belatacept--low tacrolimus—MPA--steroids (n=5), belatacept--low tacrolimus--mTORi--steroids (n=1).

Efficacy, safety, and kidney parameters were assessed before conversion, and at 3 and 12 months after conversion, as well as at the last follow-up. Patients that died, those that lost a graft, and those that had belatacept stopped during the study period had the last parameters under belatacept recorded and considered in the analyses. eGFR was estimated using the abbreviated Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD) formula. Kidney biopsies were analyzed according to the 2013 Banff criteria (18).

Statistical analyses

Reported values represent either means ($\pm$ SD) or medians (ranges). Proportions were compared by the χ^2 test or Fisher's exact test. The non-parametric Friedman test for serial measurements was used to compare quantitative variables. We assessed the predictive factors associated with an improvement in eGFR as at least a 5 or 10 mL/min/1.73 m² at 3 months, in all patients (n=219), and in those that had a functioning graft at 12 months (n=206) after conversion to belatacept. Because only 162 patients had a follow-up of at least 1 year, we collected eGFR data at the last available time point from the remaining patients that still had a functioning graft, i.e., at 10 (range: 9--11) months after conversion.

The following variables were included in the univariate analyses: the recipients' characteristics (age, gender, initial nephropathy, duration of dialysis before

transplantation, rank of transplantation, preemptive transplantation or not), the donors' characteristics (living or deceased donor, cause of death, age, gender), characteristics of the transplantation (cold ischemia time, delayed graft function, number of dialysis sessions posttransplantation), virological status (donor/recipient risk group for cytomegalovirus and Epstein--Barr virus [EBV]), immunological parameters (presence of anti-human leukocyte antigen antibodies at transplantation, presence of a DSA at transplantation and at conversion, history of acute rejection, and type of acute rejection, if any), immunosuppressive therapy (induction therapy at transplantation, type of induction therapy, CNIs before conversion, type of CNI before conversion, mTORi before conversion), histological findings on kidney-allograft biopsies before conversion, indication for conversion to belatacept, time from transplantation to conversion, as well as kidney function and proteinuria at conversion. Independent factors associated with improved kidney function were studied using a stepwise multivariate logistic regression model using Statview software. Variables with a significance of $p < 0.05$ in univariate analyses were included in the multivariate analysis. A p-value of < 0.05 was considered to be statistically significant.

Table 1: Patients' characteristics

	N= 219
Recipients' gender: male	155 (70.8%)
Recipients' age (years)	55.2±13.8
Initial kidney disease	
Glomerulopathy	80 (36.5%)
Interstitial nephropathy	35 (16%)
Diabetes mellitus and/or nephroangiosclerosis	43 (19.6%)
Genetic disease	31 (14.2%)
Other	30 (13.7%)
Duration of dialysis before kidney transplantation (months)	39.3 ± 34.3
Rank of transplantation	1.21 ± 0.48
Preemptive transplantation	25 (11.4%)
Donors' characteristics	
Deceased donor	167 (76.3%)
Cause of death: vascular/ non-vascular	117 (70%)/ 50 (30%)
Extended-criteria donor	98 (44.7%)
Gender: male	110 (50.2%)
Donor's age (years)	58.4 ± 15.2
Cold ischemia time (min)	901 ± 566
Virological status	
Recipient EBV seropositive	212 (96.8%)
EBV donor positive/recipient negative	6 (2.7%)
Recipient CMV seropositive	124 (56.6%)
CMV donor positive/recipient negative	50 (22.8%)
Immunologic recipient status, n (%)	
Anti-HLA antibodies at kidney transplantation	62 (28.7%)
Donor-specific antibodies at kidney transplantation	25 (11.4%)
Donor-specific antibodies at conversion	35 (16%)
Delayed graft function *	56 (25.6%)
Immunosuppressive therapy	
Induction therapy at transplantation	
Anti-interleukin 2 receptor blocker	162 (74%)
Polyclonal antibodies	43 (19.6%)
None	13 (5.9%)
Unknown	1 (0.5%)
Calcineurin inhibitors before conversion to belatacept	199 (90.9%)
Cyclosporine A	38 (19.1%)
Tacrolimus	161 (80.9%)
mTORi-based therapy before conversion to belatacept	20 (9.1%)
Acute rejection episode before conversion to belatacept	42 (19.2%)
T-cell-mediated rejection	29
Antibody-mediated rejection	7
Both	6
Kidney biopsy before conversion to belatacept, n	182 (83.1%)
Sclerotic glomeruli	1 [0-22]
Glomeruli (g)	0 [0-3]
Interstitial infiltration (i)	0 [0-3]
Tubulitis (t)	0 [0-3]
Intimal arteritis (v)	0 [0-3]

Peritubular capillaritis (ptc)	0 [0-3]
Chronic glomerulopathy (cg)	0 [0-3]
Interstitial fibrosis (ci)	1 [0-3]
Tubular atrophy (ct)	1 [0-3]
Intimal fibrosis (cv)	2 [0-3]
Arteriolar hyaline thickening (ah)	2 [0-3]
Mesangial-matrix thickening (mm)	0 [0-3]
IFTA	1 [0-3]
Positive C4d staining	14 (7.7%)
Conversion to belatacept	
Time from transplantation to conversion	
Median (months)	21.2 [0.1-337.1]
Mean (months)	44.4±59.8
Conversion to transplantation <3 months posttransplantation	32 (14.6%)
Serum-creatinine level at conversion (μmol/L)	233 ± 134.5
eGFR at conversion (mL/min/1.73 m ²)	32.0 ± 16.4
Proteinuria at conversion (g/g of creatinuria)	0.20 [0-6.6]
Chronic kidney-disease stage at conversion	
Stage 1 or 2 (≥60 mL/min/1.73 m ²)	12 (5.5%)
Stage 3a (45 ≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)	29 (13.2%)
Stage 3b (30 ≤ eGFR <45 mL/min/1.73 m ²)	62 (28.3%)
Stage 4 or 5 (<30 mL/min/1.73 m ²)	116 (53%)

*Delayed graft function was defined as the need for at least one dialysis session within the first week posttransplantation.

Abbreviations: EBV, Epstein--Barr virus; CMV, cytomegalovirus; HLA, human leukocyte antigen; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor; IFTA, interstitial fibrosis tubular atrophy; eGFR, estimated glomerular-filtration rate

Results

The actuarial rate of patients still receiving belatacept-based therapy at the end of the study was 77.6% (Figure 1). Belatacept was stopped in 49 patients for the following reasons: graft loss (n=25), infection (n=7), cancer (n=5, three cases of Kaposi's sarcoma and two of posttransplant lympho-proliferative disease), acute rejection (n=4), belatacept intolerance (n=2), request by the patient (n=2), relapse of focal segmental glomerulosclerosis (n=1), recovery of kidney function (n=1), and unknown (n=2).

Kidney function

At conversion to belatacept, mean serum creatinine level and eGFR were 233 ± 134.5 $\mu\text{mol/L}$ and 32 ± 16.4 mL/min/1.73 m², respectively. Twelve patients (5.5%) had an eGFR of ≥ 60 mL/min/1.73 m², 29 patients (13.2%) had an eGFR of between 45 and 60 mL/min/1.73 m², 62 patients (28.3%) had an eGFR of between 30 and 45 mL/min/1.73 m², and 104 patients (50.5%) had an eGFR of <30 mL/min/1.73 m², including eight that were receiving dialysis (Figure 2). eGFR values at 3 and 12 months and at the last follow-up under belatacept were 37 ± 17 ($p < 0.0001$ compared to baseline), 38 ± 18 ($p < 0.0001$ compared to baseline) and 38 ± 20 mL/min/1.73 m², respectively ($p < 0.0001$ compared to baseline). The mean changes in eGFR from baseline to month 3, month 12, and the last follow-up were 4.7 ± 10.8 , 5.7 ± 11.3 , and 5.7 ± 14.5 mL/min/1.73 m², respectively. The median changes in eGFR from baseline to month 3, month 12, and the last follow-up were +3.3 (ranges: -29.0 to +54.0), +3.8 (-25.0 to 52.1), and +3.58 (-34.6 to +90.2) mL/min/1.73 m², respectively.

Figure 1: Survival of patients after conversion to belatacept.

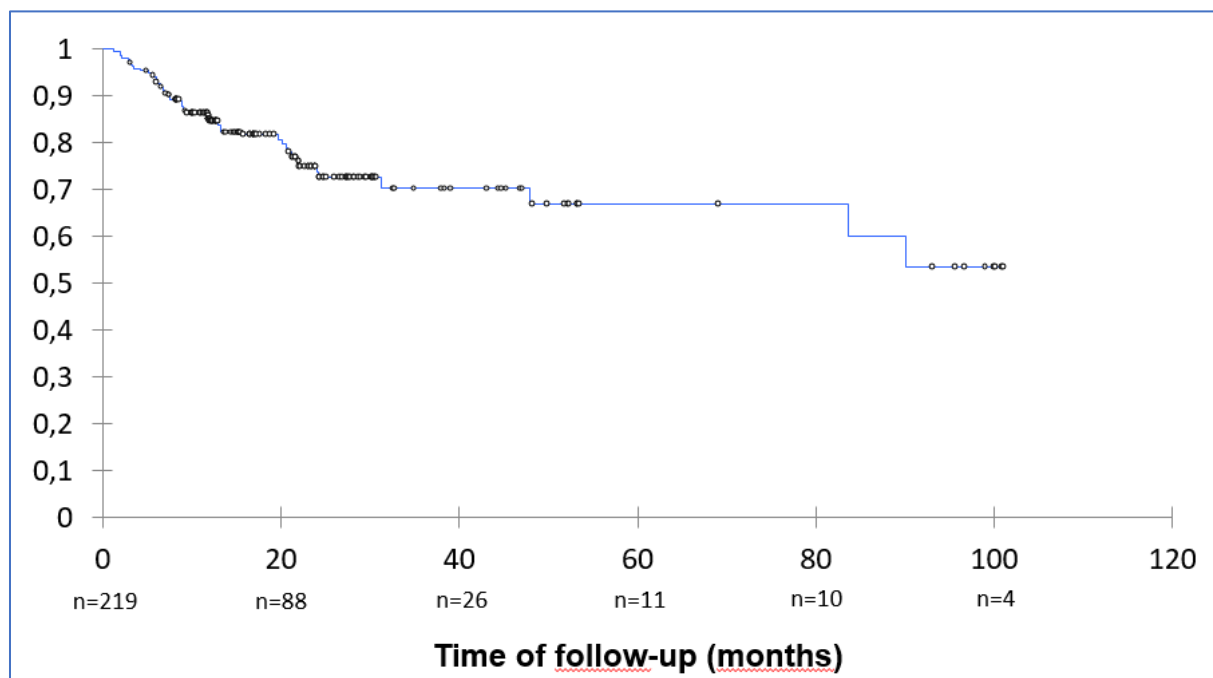
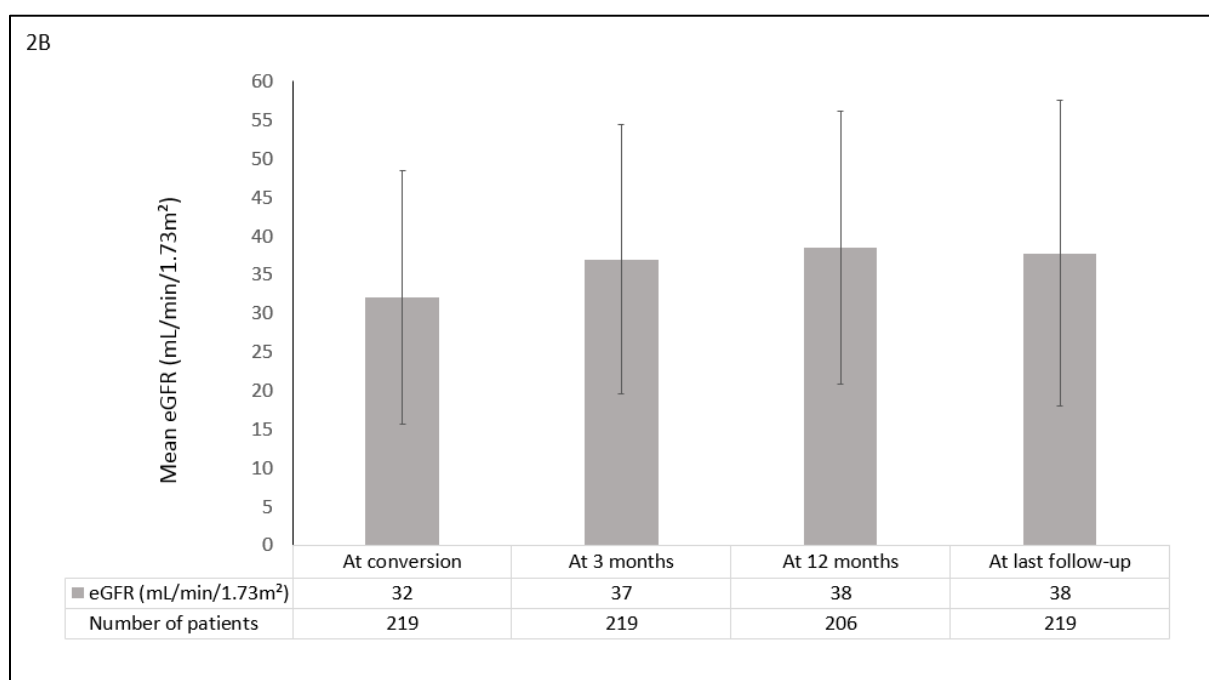
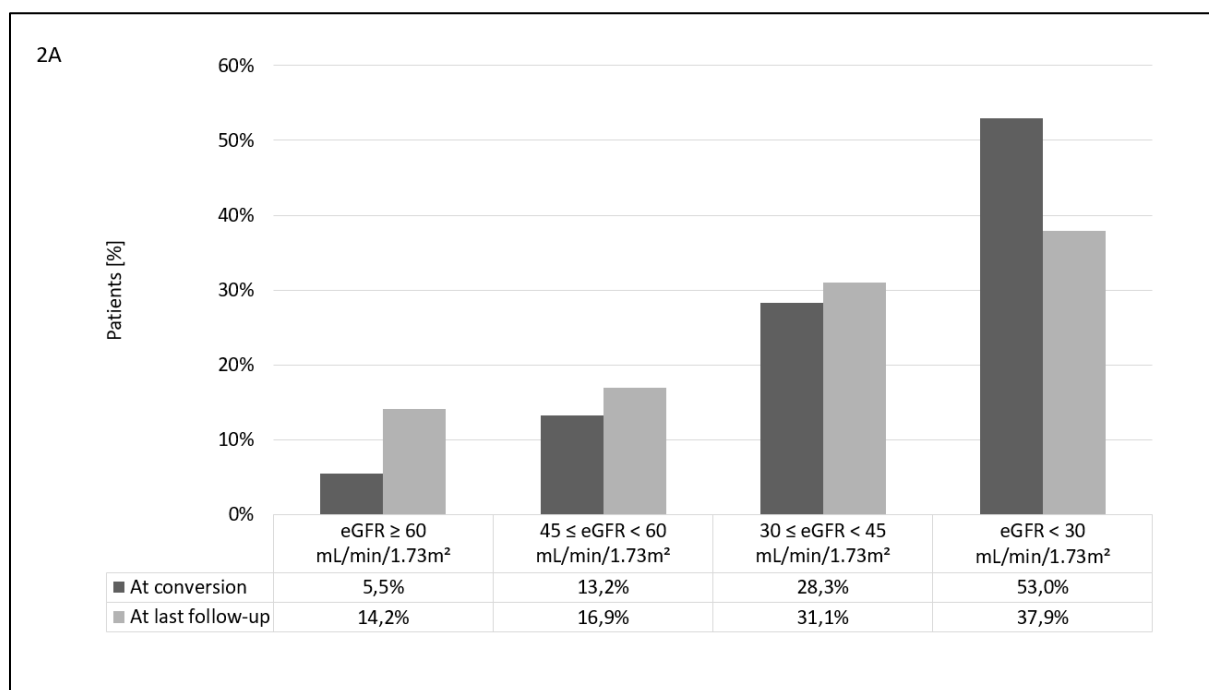


Figure 2:

A-Proportions of patients according to chronic kidney disease stage at and after conversion to belatacept.

B-Outcome of kidney function after conversion to belatacept



The percentages of patients where kidney function improved after conversion to belatacept were 71.7% (157 of 219) at 3 months, 69.9% (144 of 206 patients) at 12 months, and 63.5% (139 of 219) at the last follow-up under belatacept.

With respect to the six patients who were given low-dose of tacrolimus (trough level between 1.5 and 2.5 ng/mL) in addition to belatacept, at 12 months post-conversion, kidney function had improved in 4 patients, had remained stable in one patient, and the last patient lost his kidney allograft because of recurrence of FSGS.

Proteinuria remained unchanged after conversion to belatacept: 0.20 (range: 0--6.6) g/g of urine creatinine at baseline and 0.23 (0--10.8) g/g of urine creatinine at the last follow-up. Nephrotic-range proteinuria was only observed in patients with a relapse of focal segmental glomerulosclerosis.

Predictive factors for improved kidney function after conversion to belatacept

We aimed to determine the predictive factors for a significant improvement in kidney function at 3 and 12 months after conversion. We chose two clinically significant cut-off values for improved eGFR: i.e., 5 and 10 mL/min/1.73 m².

At 3 months after conversion to belatacept, 84 patients (38.4%) had improved eGFR values of ≥ 5 mL/min/1.73 m² and 48 patients (21.9%) had an improved eGFR of ≥ 10 mL/min/1.73 m² (Supplementary Tables 1 and 2). The independent predictive factors for improved eGFR of ≥ 5 mL/min/1.73 m² at 3 months post-conversion were conversion to belatacept before 3 months posttransplantation and a higher interstitial-fibrosis atrophy score before conversion. Conversion to belatacept before 3 months posttransplantation was the sole predictive factor for an improved eGFR of ≥ 10 mL/min/1.73 m² at 3 months post-conversion (Table 2).

At 12 months after conversion to belatacept, 91 patients (44%) had an improved eGFR of ≥ 5 mL/min/1.73 m² and 55 patients (26.7%) had an improved eGFR of ≥ 10 mL/min/1.73 m² (Supplementary Tables 3 and 4). Conversion to belatacept before 3 months posttransplantation and positive C4d staining on the pre-conversion kidney-allograft biopsies were independent predictive factors for an improved eGFR of ≥ 5 or ≥ 10 mL/min/1.73 m² at 12 months post-conversion (Table 3).

Survival of patients and grafts

After a mean follow-up post-conversion of 21.9 ± 20.2 months, the intent-to-treat patient- and death-censored graft-survival rates were 93.2% and 86.8%, respectively. Fifteen patients died after conversion: 10 with a functioning graft under belatacept, and 5 died after graft loss and when belatacept being stopped. The mean time until death was 24.5 ± 21.7 months. The causes of death were cardiovascular disease (n=6), infections (n=4), cancer (n=3), and unknown origin (n=2). Twenty-nine graft losses were observed during the follow-up period. These were related to progression of kidney-function impairment (n=17), de novo or relapsed primary glomerulopathy (n=4), non-primary graft function (n=3), severe acute-rejection episode (n=2), severe acute pyelonephritis (n=1), acute kidney-injury at post-chemotherapy (n=1), or allograft nephrectomy for hemorrhagic shock due to a ruptured cyst graft (n=1). The mean time until graft loss after conversion was 9 (range: 1—85) months.

Table 2: Predictive factors for a change in kidney function at 3 months post-conversion to belatacept.

Improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m² at 3 months post-conversion to belatacept					
	Univariate analyses			Multivariate analysis	
	No improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 135	Improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 84	<i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Interstitial fibrosis tubular atrophy in a kidney biopsy before conversion	0 [0-3]	1 [0-3]	0.03	1.34 (1.01-1.78)	0.04
Time from KT to conversion <3 months	13 (9.6%)	19 (22.6%)	0.01	3.17 (1.35-7.42)	0.008
Change of eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m² at 3 months post-conversion to belatacept					
	Univariate analyses			Multivariate analysis	
	No improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 171	Improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 48	<i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Time from KT to conversion <3 months	19 (11.1%)	13 (27.1%)	0.001	2.97 (1.34-6.58)	0.007

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular-filtration rate; KT, kidney transplantation

Table 3: Predictive factors for a change in kidney function at 12 months after conversion to belatacept.

Improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m² at 12 months post-conversion to belatacept					
	Univariate analyses			Multivariate analysis	
	No improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 115	Improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 91	<i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Anti-HLA antibodies at kidney transplantation	26 (22.6%)	36 (39.6%)	0.009	1.5 (0.7-3.1)	0.26
Positive C4d staining	3 (2.6%)	10 (11%)	0.02	4.7 (1.2-18.4)	0.001
Time from KT to conversion <3 months	4 (3.5%)	19 (20.9%)	<0.0001	6.8 (2.2-21.7)	0.03
Change of eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m² at 12 months post-conversion to belatacept					
	Univariate analyses			Multivariate analysis	
	No improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 151	Improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 55	<i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Anti-HLA antibodies at kidney transplantation	39 (25.8%)	23 (41.8%)	0.025	1.5 (0.7-3.1)	2.58
Positive C4d staining	5 (4.2%)	8 (19.5%)	0.005	4.7 (1.2-18.4)	0.03
Time from KT to conversion <3 months	8 (5.3%)	15 (27.3%)	<0.0001	6.8 (2.2-21.7)	0.001

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular-filtration rate; KT, kidney transplantation

Acute rejection

Forty-two patients (19.2%) experienced an acute-rejection episode before conversion to belatacept: 29 patients had a T-cell mediated rejection, 7 patients had an antibody-mediated rejection, and 6 had both. Thirty-five patients (15.9%) had a DSA at conversion to belatacept. After conversion to belatacept, 18 patients (8.2%) presented with an acute-rejection episode: 12 T-cell mediated rejections were treated by steroid pulses (n=8) or steroid pulses plus polyclonal antibodies (n=4), four borderline rejection episodes were treated by steroid pulses, and two antibody-mediated rejections were treated: one with plasmapheresis and the other with intravenous immunoglobulins. Acute rejection episodes occurred significantly more frequently in patients converted to belatacept during the first three months posttransplant (10 out of 32 patients, 33.3%) compared to those converted to belatacept beyond the third month posttransplant (8 out of 187 patients, 4.3%), $p < 0.0001$.

Four of these 18 patients had a DSA before conversion to belatacept. None of the patients developed a de novo DSA after conversion to belatacept. The mean time between conversion to belatacept and an acute-rejection episode was 4.1 ± 2.9 months. After the acute rejection episodes, 12 patients were maintained on belatacept, four patients were converted to tacrolimus, and two grafts losses occurred. Of the 16 patients that had a functioning graft, eGFR remained stable after the switch to belatacept (34.1 ± 18.5 mL/min/1.73 m² at conversion and 39.0 ± 16.7 mL/min/1.73 m² at the last follow-up ($p = 0.2$)). eGFR declined in nine patients that experienced an acute rejection after conversion to belatacept, and improved in nine patients by the last follow-up.

Safety profile

After conversion to belatacept, 80 patients (36.5%) had at least one viral replication (Table 4). Forty patients had EBV replication (18.3%); 19 patients (8.7%) had BK-virus

replication. Of these, only three patients had BK-virus replication before conversion to belatacept. After conversion, two patients (0.9%) presented with polyoma virus-associated nephropathy. Cytomegalovirus replication was observed in 23 patients (10.5%): 6 primary infections and 17 reactivations of cytomegalovirus. Seven patients (2.7%) developed cytomegalovirus disease. Forty-five patients (20.5%) developed one or several bacterial infections that required hospitalization. Eight patients (3.7%) developed a fungal infection.

Fifteen patients (6.8%) developed a de novo malignancy: of which, ten were skin cancers. Two patients developed central-nervous-system posttransplant lymphoproliferative disease: both cases were EBV seropositive and had detectable EBV replication in the blood.

Table 4: Safety parameters

	<i>n</i> =219
<u>Viral infection</u>	80 (36.5%)
Epstein--Barr replication	40 (18.3%)
Cytomegalovirus replication	23 (10.5%)
Cytomegalovirus disease	7 (2.7%)
BK-virus replication	19 (8.7%)
Polyomavirus-associated nephropathy	2 (0.9%)
Herpes simplex virus infection	6 (2.8%)
Varicella zoster virus infection	5 (2.3%)
Human herpes virus 8 replication	2 (0.5%)
JC virus replication	1 (0.5%)
Hepatitis E virus infection	1 (0.5%)
Parvovirus B19 infection	1 (0.5%)
Hepatitis B virus replication	1 (0.5%)
<u>Bacterial infection requiring hospitalization</u>	45 (20.5%)
Pulmonary infection	12 (5.5%)
Pyelonephritis	18 (8.2%)
Sepsis of digestive-tract origin	7 (3.2%)
Cutaneous infection	4 (1.8%)
Osteitis	3 (1.4%)
Mycobacterial infection	1 (0.5%)
<u>Fungal infection</u>	8 (3.7%)
Pneumocystosis	3 (1.4%)
Aspergillosis	2 (0.9%)
<i>Candida</i> infection	2 (0.9%)
<i>Cryptococcus</i> infection	1 (0.5%)
<u>De novo solid cancers</u>	15 (6.8%)
Basal-cell carcinoma	7 (3.2%)
Kaposi's sarcoma	3 (1.4%)
Lung cancer	2 (0.9%)
Prostate cancer	2 (0.9%)
Breast cancer	1 (0.5%)
Posttransplant lymphoproliferative disease (central nervous system)	2 (0.9%)

Analyses of the subgroup of patients that were converted to belatacept during the first 3 months posttransplantation

Thirty-two patients were converted to belatacept within the first 3 months posttransplantation. All had either very poor kidney function and/or had histological findings that showed severe acute tubular necrosis with severe vascular or tubular and interstitial chronic lesions. Seventy-five percent of these had received a kidney from an expanded-criteria donor. Sixty-three percent had experienced delayed graft function after transplantation. Eight patients were receiving dialysis at conversion. After the switch, only five patients recovered kidney function and could stop dialysis. The other three patients experienced non-primary-graft function. For these 32 patients, eGFR increased from 19.4 ± 12.8 at conversion to 34.9 ± 21.8 mL/min/1.73 m² at the last follow-up ($p=0.0007$).

Analyses of the subgroup of patients that had a DSA at conversion to belatacept

Thirty-five patients had a DSA at conversion to belatacept. The mean follow-up time after conversion was 19.7 ± 14 months. None developed a de novo DSA after conversion. Before conversion to belatacept, 14 had experienced an acute-rejection episode, eight of which were antibody-mediated rejections. After conversion to belatacept, four patients (11.4%) had an acute-rejection episode: i.e., two borderline rejections and two T-cell-mediated rejections. None of the graft losses were caused by a rejection episode. All continued belatacept-based therapy. eGFR levels in patients with a DSA at baseline increased from 30 ± 15 mL/min/1.73 m² at conversion to 39.7 ± 15.8 ($p=0.005$) and 35 ± 21.8 mL/min/1.73 m² ($p=0.08$) at 1 year and the last follow-up, respectively. eGFR improved in 27 of the 35 patients by month 3, 26 patients had improvement by month 12, and 20 patients had improvement by the last follow-up. During the follow-up, eight graft losses (23%) occurred: these were related to progression of kidney-function impairment ($n=6$), severe acute pyelonephritis ($n=1$), and a relapse of focal segmental glomerulosclerosis ($n=1$).

Discussion

In de novo kidney-transplant patients, two prospective randomized phase-III trials (the BENEFIT and BENEFIT EXT studies) compared a regimen of belatacept to that of cyclosporine A combined with mycophenolic acid and steroids (7) (8). Although the risk of acute rejection was increased with belatacept during the first year posttransplant, after 7 years of follow-up, kidney function was significantly better in belatacept-treated patients and the incidence of DSAs was significantly lower compared to those that received cyclosporine (9) (10). In the BENEFIT study, which included patients with standard-criteria donor kidneys, at 7 years posttransplantation, patient- and graft-survival rates were significantly higher with belatacept than with cyclosporine (9). In the BENEFIT EXT study, which included recipients of kidneys from extended-criteria donors, the patient- and graft-survival rates were similar with belatacept and cyclosporine A (10).

In maintenance kidney-transplant patients, the use of belatacept was evaluated in a randomized phase-II trial (11). Patients with stable kidney function and that were receiving CNI-based immunosuppression were randomized to switch to belatacept or to continue with CNI therapy. At 1 year, the improvement in kidney function compared to cyclosporine A was greater (11). This was confirmed at 3 years after the switch: the gain in eGFR was 1.9 mL/min/1.73 m² per year (12).

In our retrospective multicenter European study, we have assessed the efficacy and safety of converting maintenance kidney-transplant patients to belatacept-based immunosuppression, and have tried to identify the predictive factors for significant improvement in kidney function at 3 and 12 months post-conversion. Our findings are four-fold: (i) improved kidney function was observed in about two-thirds of patients by the last follow-up; (ii) conversion to belatacept before 3 months posttransplantation was the main predictive factor for a significant increase in eGFR (of 5 and 10 mL/min/1.73 m²

at 3 and 12 months after the switch, respectively); (iii) the use of belatacept was safe in highly sensitized patients, namely those displaying circulating DSA; and, (iv) the safety profiles were good.

In this present study, the mean increase in kidney function was 5.7 ± 11.3 mL/min/1.73 m² at 12 months after the switch, which is a similar value to that observed in the phase-II trial (7 ± 11.99 mL/min/1.73 m²) (11), although the patients' characteristics were quite different between the two studies. Indeed, compared to the phase-II trial, in our real-life study, the patients were older (55.2 ± 13.8 vs. 45.3 ± 13.5 years, respectively), mean eGFR at conversion was much lower (32.0 ± 16.4 vs. 53.5 ± 11 mL/min/1.73 m², respectively), >50% of our patients had an eGFR of <30 mL/min/1.73 m² at conversion whereas only patients that had an eGFR of between 35 and 75 mL/min/1.73 m² were enrolled in the randomized trial, and, finally, the time from transplantation to conversion was much longer in our study (44.4 ± 59.8 vs. 19.4 ± 9.2 months).

In 21 kidney-transplant recipients aged >65 years and with predominant vascular lesions on the allograft biopsy, improved graft function was found in 86% of cases (15). More recently, in a case control study, it has been shown that the replacement of CNIs by belatacept in patients with decreased allograft function and vascular lesions is associated with an improvement in eGFR compared to those who continued the CNIs (19). A retrospective German study has also showed a statistically significant improvement in kidney function at one-year in 79 kidney-transplant-patients converted to belatacept at 69 ± 62.6 months posttransplantation. Kidney function has significantly improved in patients having a baseline eGFR < 25 or > 25 mL/min/1.73m². In our study, improved kidney function was observed in 69.9% and 63.5% of patients at 12 months post-conversion and at the last follow-up, respectively. Conversion to belatacept before the

third month posttransplantation was the main independent predictive factor for increased eGFR of 5 and 10 mL/min/1.73 m² at 3 and 12 months, respectively, after the switch. This finding is similar to results in previous conversion studies from CNIs to mTORi. Indeed, studies that assessed the effect of a later conversion from CNIs to mTORi, such as the Convert (20) and Ascertain (21) studies, failed to find significant improvement in kidney function. Conversely, when conversion from CNIs to mTORi was done at 3 months or at 4.5 months, such as in the Concept (22) and Zeus (23) studies, a beneficial effect on kidney function was observed.

Le Meur and al. have recently reported on a case series of 25 kidney-transplant patients that were converted to belatacept within the first 6 months posttransplantation because of poor kidney function and/or histology (14). More recently, Wojciechowski and al. reported on the conversion of 20 patients from CNIs to belatacept within the first 3 months posttransplantation because of prolonged delayed graft function or an eGFR of <35 mL/min/1.73 m² by day 14 posttransplantation (24). The patients' characteristics and kidney-function outcomes from these two last studies (14) (24) were relatively similar to those observed in our subgroup of patients that had been converted to belatacept within the first 3 months posttransplant. The mean gain in kidney function at 12 months was 17 mL/min/1.73 m² in Le Meur's study (14). In Wojciechowski and al.'s study, the largest improvement in eGFR at 12 months was observed in patients converted to belatacept within the first 30 days posttransplant (mean increase of 55 mL/min/1.73 m²) compared to those converted between days 30 and 60 (mean increase of 37.2 mL/min/1.73 m²) or between days 60 and 90 posttransplant (mean increase of 13.3 mL/min/1.73 m²) (24). In our study, the mean gain in eGFR at the last follow-up was 13.3 mL/min/1.73 m². A few of our patients were converted to belatacept while they were still on hemodialysis. This approach allowed recovery of kidney function in 5 of 8 patients in

our study. Kidney function was improved and dialysis could be stopped in 4/5 patients in Bertrand and al.'s study (15), in 3 of 6 patients in Le Meur and al.'s study (14), and function was improved in all patients (n=6) in Wojciechowski and al.'s study (24). Gupta and al. converted two highly sensitized patients with prolonged delayed-graft-function at 3 months posttransplant from tacrolimus to belatacept. Both patients were weaned off dialysis (16). Hence, a belatacept-based CNI-free regimen seems to be very effective for patients with delayed graft function and tubular necrosis, allowing kidney function to recover. We found that a high score of interstitial fibrosis and tubular atrophy was a predictive factor for improved kidney function at 3 months post-conversion. Prolonged acute tubular necrosis after transplantation may explain the better kidney function improvement in patients converted before the third month posttrasplant.

Very few data regarding the safety of using belatacept in highly sensitized patients have been reported. Gupta and al. found the use of belatacept safe in six high-risk immunological patients (16); however, four of their six patients had a DSA at transplantation, and only one patient had a DSA (as assessed by Luminex) at the time of the switch (16). In the study by Brakemeier and al., kidney function was significantly improved 12 months after the conversion to belatacept in 27 kidney-transplant patients with pre-conversion DSAs (17). In our study, 35 patients had a DSA at the time of the switch. Similar to the study by Gupta and al. (16), none of our patients developed a de novo DSA after the switch, and kidney function was improved after the switch. In addition, we encountered two borderline rejections and two T-cell-mediated rejections after the switch. In contrast, Gupta and al. (16) observed no rejection episodes. Thus, belatacept-based therapy seems to be safe also in high-risk immunological patients.

Overall, our safety profile was good, although there were a few dropouts. The number of acute rejections after conversion was 8.2%, which is a similar percentage to those observed in the phase-II trial (7%) (11), in Le Meur and al.'s study (4%) (14), and in Brakemeier and al.'s study (11.4%) (17). In our study, two graft losses occurred due to acute-rejection episodes. Interestingly, between conversion and the last-follow-up, kidney function improved in 50% of our patients that experienced an acute rejection. No patient developed a de novo DSA after conversion.

Phase-II and -III trials have shown very low incidences of DSAs in belatacept-treated patients (9) (10) (12). In our real-life study, in which impaired kidney function was the main cause for conversion to belatacept, as expected, the number of graft losses was higher than in the phase-II trial. The incidences and types of infections we found are comparable to those reported in other belatacept studies. Of note, two of our patients presented with CNS posttransplant lymphoproliferative disease after conversion: both were EBV seropositive.

Our study has several limitations. We did not have a control group. Nevertheless, the aim of our study was not to compare conversion to a belatacept-based regimen with another immunosuppressive regimen. A phase-IIIb ongoing study is comparing conversion to belatacept with patients continuing a CNI regimen (ClinicalTrials.gov study number NCT01820572). Our study mostly included patients with low eGFR values: thus, we were unable to determine the predictive factors for its improvement in patients with preserved kidney function. The ongoing phase-IIIb trial may answer this question.

In summary, patients that have poor kidney graft function, including those with DSA, can safely receive belatacept and this may improve kidney function in the large majority of

cases. Nevertheless, the benefit of switching to belatacept seems to be preferentially obtained when performed soon after transplantation.

Financial disclosure:

CL has received lectures fees from Astellas, Novartis, Chiesi, CSL Behring, Hansa Medical and travel grants from Astellas, CSL Behring, and Alexion

NK has received lectures fees from Astellas, Novartis, Gilead, Neovii, MSD, Octapharma, Amgen and travel grants from Astellas, CSL Behring, Novartis, and Alexion

AD, CU, RSS, ADB have nothing to declare

References

cf. bibliographie

Supplementary Tables

Supplementary Table 1: Comparison between patients that had or did not have a change in estimated glomerular-filtration rate ≥ 5 mL/min/1.73 m² at 3 months post-conversion to belatacept.

Improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m² at 3 months post-conversion to belatacept			
	No improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 135	Improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 84	<i>p</i> -value
Recipients' gender: male	94 (69.6%)	61 (72.6%)	0.65
Recipients' age (years)	56.24 $\pm$ 12.9	53.7 $\pm$ 15.2	0.19
Initial kidney disease			
Glomerulopathy	53 (39.3%)	27 (32.1%)	0.46
Interstitial nephropathy	22 (16.3%)	13 (15.5%)	
Diabetes mellitus and/or nephroangiosclerosis	26 (19.3%)	17 (20.2%)	
Genetic disease	20 (14.8%)	11 (13.1%)	
Other	14 (10.4%)	16 (19%)	
Duration of dialysis before kidney transplantation (months)	40.4 $\pm$ 33.4	37.4 $\pm$ 35.9	0.52
Rank of transplantation	1.2 $\pm$ 0.47	1.2 $\pm$ 0.5	0.8
Preemptive transplantation	11 (8.1%)	14 (16.7%)	0.08
Donors' characteristics			
Deceased donor	102 (75.6%)	65 (77.4%)	0.74
Cause of death: vascular/non-vascular	73 (72.3%)/28 (27.7%)	45 (69.2%)/20 (30.8%)	0.72
Extended-criteria donor	59 (43.7%)	39 (46.4%)	0.67
Gender: male	61 (45.2%)	49 (59.0%)	0.052
Donor's age (years)	58.3 $\pm$ 14.5	58.6 $\pm$ 16.4	0.89
Cold ischemia time (min)	874.5 $\pm$ 554.6	944.7 $\pm$ 585.1	0.37
Virological status			
Recipient EBV seropositive	130 (96.3%)	83 (98.8%)	0.41
EBV donor positive/recipient negative			0.41
Recipient CMV seropositive	5 (3.7%)	1 (1.2%)	0.58
CMV donor positive/recipient negative	78 (57.8%)	46 (54.8%)	
	29 (21.5%)	21 (25%)	
Immunological recipients' status			
Anti-HLA antibodies at KT	34 (25.2%)	31 (37.3%)	0.07
DSA at KT	13 (9.6%)	12 (14.3%)	0.28
DSA at conversion	22 (16.3%)	13 (15.5%)	>0.99
Delayed graft function *	30 (22.2%)	26 (31%)	0.33
Immunosuppressive therapy			
Induction therapy at KT	129 (95.6%)	76 (90.5%)	0.16
Type of induction therapy			0.31
Anti-interleukin-2 receptor blocker	103 (76.3%)	59 (70.2%)	
Polyclonal antibodies	26 (19.3%)	17 (20.2%)	
None	6 (4.4%)	7 (8.3%)	
Unknown	0 (0%)	1 (1.2%)	
CNIs before conversion to belatacept	120 (88.9%)	79 (94%)	0.23
Cyclosporine A/ Tacrolimus	22 (18.3%)/98 (81.7%)	16 (20.3%)/63 (79.7%)	0.85
Acute-rejection episode before conversion to belatacept	27 (20%)	15 (17.9%)	0.73
Type of acute rejection			0.44
T-cell-mediated rejection	20 (74.1%)	9 (60%)	

Antibody-mediated rejection Both	3 (11.1%) 4 (14.8%)	4 (26.7%) 2 (13.3%)	
Kidney biopsy before conversion			
Sclerotic glomeruli	1 [0-22]	1 [0-11]	0.27
Glomeruli (g)	0 [0-3]	0 [0-2]	0.52
Interstitial infiltration (i)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.36
Tubulitis (t)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.56
Intimal arteritis (v)	0 [0-3]	0 [0-2]	0.67
Peritubular capillaritis (ptc)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.53
Chronic glomerulopathy (cg)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.37
Interstitial fibrosis (ci)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.48
Tubular atrophy (ct)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.63
Intimal fibrosis (cv)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.28
Arteriolar hyaline thickening (ah)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.85
Mesangial matrix thickening (mm)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.51
IFTA	0 [0-3]	1 [0-3]	0.03
Positive C4d staining	6 (5.9%)	9 (13.8%)	0.1
Conversion to belatacept			
Time from KT to conversion (months)	22.2 [0.8-337.1]	18 [0.1-253.9]	0.15
Conversion <3 months post- transplantation	13 (9.6%)	19 (22.6%)	0.01
Serum creatinine level at conversion ($\mu\text{mol/L}$)	228.2 $\pm$ 122.5	241.7 $\pm$ 152.6	0.47
eGFR at conversion (mL/min/1.73 m ²)	32.3 $\pm$ 16.3	31.5 $\pm$ 16.5	0.72
Proteinuria at conversion (g/g of urine creatinine)	0.2 [0-6.6]	0.2 [0-5.1]	0.55
Chronic kidney-disease stage at conversion			0.52
≥ 60 mL/min/1.73 m ²	6 (4.4%)	6 (7.1%)	
$45 \leq$ eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	21 (15.6%)	8 (9.5%)	
$30 \leq$ eGFR <45 mL/min/1.73 m ²	37 (27.4%)	25 (29.8%)	
<30 mL/min/1.73 m ²	71 (52.6%)	45 (53.6%)	

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular-filtration rate; EBV, Epstein--Barr virus; CMV, cytomegalovirus; HLA, human leukocyte antigen; DSA, donor-specific antibodies; KT, kidney transplantation; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor; IFTA, interstitial fibrosis tubular atrophy.

*Delayed graft function was defined as the need for at least one dialysis session within the first week posttransplantation.

Supplementary Table 2: Comparison between patients that had or did not have a change in estimated glomerular-filtration rate ≥ 10 mL/min/1.73 m² at 3 months post-conversion to belatacept.

Improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m² at 3 months post-conversion to belatacept			
	No improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 171	Improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 48	<i>p</i> -value
Recipients' gender: male	121 (70.8%)	34 (70.8%)	>0.99
Recipients' age (years)	56 $\pm$ 13.2	52.8 $\pm$ 16	0.17
Initial kidney disease			
Glomerulopathy	65 (38%)	15 (31.3%)	0.34
Interstitial nephropathy	26 (15.2%)	9 (18.8%)	
Diabetes mellitus and/or nephroangiosclerosis	33 (19.3%)	10 (20.8%)	
Genetic disease	27 (15.8%)	4 (8.3%)	
Other	20 (11.7%)	10 (20.8%)	
Duration of dialysis before kidney transplantation (months)	38.6 $\pm$ 33.3	41.7 $\pm$ 38.1	0.57
Rank of transplantation	1.2 $\pm$ 0.46	1.25 $\pm$ 0.54	0.58
Preemptive transplantation	16 (9.4%)	9 (18.8%)	0.08
Donors' characteristics			
Deceased donor	130 (76%)	37 (77.1%)	0.84
Cause of death: vascular/non-vascular	88 (51.5%)/41 (24%)	30 (62.5%)/7 (14.6%)	0.15
Extended-criteria donor	78 (45.6%)	20 (41.7%)	0.74
Gender: male	83 (50%)	27 (57.4%)	0.41
Donor's age (years)	58.8 $\pm$ 14.9	57 $\pm$ 16.6	0.47
Cold ischemia time (min)	903.7 $\pm$ 577.1	893 $\pm$ 530.5	0.91
Virological status			
Recipient EBV seropositive	165 (96.5%)	47 (97.9%)	>0.99
EBV donor positive/recipient negative	5 (2.9%)	1 (2.1%)	>0.99
Recipient CMV seropositive	97 (56.7%)	27 (56.3%)	>0.99
CMV donor positive/recipient negative	39 (22.8%)	11 (22.9%)	>0.99
Immunological recipients' status			
Anti-HLA antibodies at KT	47 (27.5%)	18 (38.3%)	0.15
DSA at KT	19 (11.1%)	6 (12.5%)	0.79
DSA at conversion	29 (17.0%)	6 (12.5%)	0.60
Delayed graft function *	42 (24.6%)	14 (29.2%)	0.57
Immunosuppressive therapy			
Induction therapy at KT	162 (94.7%)	43 (89.6%)	0.19
Type of induction therapy			0.43
Anti-interleukin-2 receptor blocker	129 (75.4%)	33 (68.8%)	
Polyclonal antibodies	33 (19.3%)	10 (20.8%)	
None	9 (5.3%)	4 (8.3%)	
Unknown	0 (0%)	1 (2.1%)	
Calcineurin inhibitors before conversion to belatacept	154 (90.1%)	45 (93.8%)	0.57

Cyclosporine A/ Tacrolimus	30 (19.5%)/124 (80.5%)	8 (16.7%)/37 (82.2%)	>0.99
Acute-rejection episode before conversion to belatacept	34 (19.9%)	8 (16.7%)	0.68
Type of acute rejection			0.79
T-cell mediated rejection	24 (14%)	5 (10.4%)	
Antibody-mediated rejection	5 (2.9%)	2 (4.2%)	
Both	5 (2.9%)	1 (2.1%)	
Kidney biopsy before conversion to belatacept			
Sclerotic glomeruli	1 [0-22]	0 [0-22]	0.31
Glomeruli (g)	0 [0-3]	1 [0-11]	0.78
Interstitial infiltration (i)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.55
Tubulitis (t)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.88
Intimal arteritis (v)	0 [0-3]	0 [0-2]	0.60
Peritubular capillaritis (ptc)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.45
Chronic glomerulopathy (cg)	0 [0-3]	0 [0-0]	0.10
Interstitial fibrosis (ci)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.83
Tubular atrophy (ct)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.57
Intimal fibrosis (cv)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.75
Arteriolar hyaline thickening (ah)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.85
Mesangial matrix thickening (mm)	0 [0-3]	0 [0-2]	>0.99
IFTA	0 [0-3]	1 [0-3]	0.39
Positive C4d staining	10 (7.6%)	5 (14.3%)	0.31
Conversion to belatacept			
Time from transplantation to conversion (months)	23.3 [0.8-337.1]	10.6 [0.1-253.9]	0.17
Conversion <3 months post-KT	19 (11.1%)	13 (27.1%)	0.001
Serum creatinine level at conversion (μmol/L)	225 ± 117.1	263.6 ± 183.1	0.08
eGFR at conversion (mL/min/1.73 m ²)	32.7 ± 16.2	29.6 ± 17	0.25
Proteinuria at conversion (g/g of creatinuria)	0.2 [0-6.6]	0.2 [0-1.6]	0.09
Chronic kidney-disease stage at conversion			0.3
≥60 mL/min/1.73 m ²	8 (4.7%)	4 (8.3%)	
45≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	26 (15.2%)	3 (6.3%)	
30≤ eGFR <45 mL/min/1.73 m ²	48 (28.1%)	14 (29.2%)	
<30 mL/min/1.73 m ²	89 (52%)	27 (56.3%)	

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular-filtration rate; EBV, Epstein--Barr virus; CMV, cytomegalovirus; HLA, human leukocyte antigen; DSA, donor-specific antibodies; KT, kidney transplantation; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor; IFTA, interstitial fibrosis tubular atrophy.

*Delayed graft function was defined as the need for at least one dialysis session within the first week posttransplantation.

Supplementary Table 3: Comparison between patients that had or did not have a change in estimated glomerular-filtration rate of ≥ 5 mL/min/1.73 m² at 12 months post-conversion to belatacept.

Improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m² at 12 months post-conversion to belatacept			
	No improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 115	Improvement in eGFR ≥ 5 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 91	<i>p</i> -value
Recipients' gender: male	78 (67.8%)	65 (71.4%)	0.64
Recipients' age (years)	55 ± 13.6	55 ± 14.5	0.97
Initial kidney disease			
Glomerulopathy	40 (34.8%)	35 (38.5%)	0.65
Interstitial nephropathy	19 (16.5%)	14 (15.4%)	
Diabetes mellitus and/or nephroangiosclerosis	25 (21.7%)	13 (14.3%)	
Genetic disease	17 (14.8%)	14 (15.4%)	
Others	14 (12.2%)	15 (16.5%)	
Duration of dialysis before KT (months)	41.8 ± 35.2	36.2 ± 34.5	0.261
Rank of transplantation	1.19 ± 0.460	1.24 ± 0.52	0.58
Preemptive transplantation	11 (9.6%)	14 (15.4%)	0.28
Donors' characteristics			
Deceased donor	89 (77.4%)	66 (72.5%)	0.51
Cause of death: Vascular/ Non vascular	57 (60.6%)/37 (39.4%)	51 (69.9%)/22 (30.1%)	0.25
Extended criteria donor	46 (40%)	44 (48.4%)	0.31
Gender: male	58 (50.4%)	43 (47.8%)	0.78
Donor's age (years)	56.4 ± 15.9	60.4 ± 14.6	0.07
Cold ischemia time (min)	890.9 ± 555.4	890.5 ± 587.3	0.99
Virological Status			
Recipient EBV seropositive	112 (97.4%)	87 (95.6%)	>0.99
EBV donor positive/recipient negative	4 (3.5%)	2 (2.2%)	0.69
Recipient CMV seropositive	70 (60.9%)	48 (52.7%)	0.2
CMV donor positive/recipient negative	22 (19.1%)	25 (27.5%)	0.18
Immunological recipients' status			
Anti-HLA antibodies at KT	26 (22.6%)	36 (39.6%)	0.009
Donor specific antibodies at KT	11 (9.6%)	14 (15.6%)	0.2
DSA at conversion	18 (15.7%)	15 (16.5%)	>0.99
Delayed graft function *	22 (19.1%)	26 (28.6%)	0.18
Immunosuppressive therapy			
Induction therapy at KT	91 (79.1%)	63 (70%)	0.15
Type of induction therapy			0.32
Anti-interleukin 2 receptor blocker	21 (18.3%)	20 (22.2%)	
Polyclonal antibodies	3 (2.6%)	7 (7.8%)	
None	101 (87.8%)	86 (94.5%)	

Calcineurin inhibitors before conversion to belatacept Cyclosporine A/Tacrolimus	20 (17.4%) 81 (70.4%)/14 (12.2%)	17 (18.7%) 69 (75.8%)/5 (5.5%)	>0.99 0.16
Acute-rejection episode before conversion to belatacept	21 (18.3%)	18 (19.7%)	0.85
Type of acute rejection			>0.99
T-cell mediated rejection	15 (13.0%)	13 (14.2%)	
Antibody-mediated rejection	3 (2.6%)	3 (3.3%)	
Both	3 (2.6%)	2 (2.2%)	
Kidney biopsy before conversion to belatacept			
Sclerotic glomeruli	1 [0-22]	1 [0-11]	0.05
Glomeruli (g)	0 [0-3]	0 [0-2]	0.32
Interstitial infiltration (i)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.71
Tubulitis (t)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.94
Intimal arteritis (v)	0 [0-2]	0 [0-3]	0.27
Peritubular capillaritis (ptc)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.57
Chronic glomerulopathy (cg)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.23
Interstitial fibrosis (ci)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.57
Tubular atrophy (ct)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.55
Intimal fibrosis (cv)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.89
Arteriolar hyaline thickening (ah)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.41
Mesangial matrix thickening (mm)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.66
IFTA	0 [0-3]	1 [0-3]	0.58
Positive C4d staining	3 (2.6%)	10 (11%)	0.02
Conversion to belatacept			
Time from transplantation to conversion (months)	32.6 [1-337.1]	14.1 [0.1-253.9]	0.0002
Conversion <3 months post-KT	4 (3.5%)	19 (20.9%)	<0.0001
Serum creatinine level at conversion ($\mu\text{mol/L}$)	210 $\pm$ 92	236 $\pm$ 123	0.08
eGFR at conversion (mL/min/1.73 m^2)	34.6 $\pm$ 17.5	30.3 $\pm$ 14.2	0.06
Proteinuria at conversion (g/g urine creatinine)	0.2 [0-6.6]	0.2 [0-5.1]	0.09
Chronic kidney-disease stage at conversion			
$\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	8 (7.0%)	3 (3.3%)	0.11
$45 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	16 (13.9%)	13 (14.3%)	
$30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	40 (34.8%)	21 (23.1%)	
$< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	51 (44.3%)	54 (59.3%)	

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular-filtration rate; EBV, Epstein--Barr virus; CMV, cytomegalovirus; HLA, human leukocyte antigen; DSA, donor-specific antibodies; KT, kidney transplantation; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor; IFTA, interstitial fibrosis tubular atrophy.

*Delayed graft function was defined as the need for at least one dialysis session within the first week posttransplantation.

Supplementary Table 4: Comparison between patients that had or did not have a change in estimated glomerular-filtration rate ≥ 10 mL/min/1.73 m² at 12 months post-conversion to belatacept.

Improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m² at 12 months post-conversion to belatacept			
	No improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 151	Improvement in eGFR ≥ 10 mL/min/1.73 m ² <i>n</i> = 55	<i>p</i> -value
Recipients' gender: male	102 (67.5%)	41 (74.5%)	0.39
Recipients' age (years)	55.3 $\pm$ 13.4	54.3 $\pm$ 15.6	0.65
Initial kidney disease			
Glomerulopathy	55 (36.4%)	20 (36.4%)	0.85
Interstitial nephropathy	24 (15.9%)	9 (16.4%)	
Diabetes mellitus and/or nephroangiosclerosis	29 (19.5%)	9 (16.4%)	
Genetic disease	24 (15.9%)	7 (12.7%)	
Other	19 (12.6%)	10 (18.2%)	
Duration of dialysis before kidney transplantation (months)	40.2 $\pm$ 35.1	37.1 $\pm$ 34.6	0.57
Rank of transplantation	1.20 $\pm$ 0.47	1.26 $\pm$ 0.53	0.45
Preemptive transplantation	17 (11.3%)	8 (14.5%)	0.63
Donors' characteristics			
Deceased donor	112 (74.2%)	43 (78.2%)	0.46
Cause of death: vascular/non-vascular	76 (62.8%)/45 (37.2%)	32 (69.6%) /14 (30.4%)	0.47
Extended-criteria donor	62 (41.1%)	28 (50.9%)	0.25
Gender: male	72 (47.7%)	29 (53.7%)	0.52
Donor's age (years)	57.4 $\pm$ 15.2	60.0 $\pm$ 16.0	0.29
Cold ischemia time (min)	845.5 $\pm$ 551.7	1016.4 $\pm$ 599.3	0.58
Virological status			
Recipient EBV seropositive	146 (96.7%)	53 (96.4%)	>0.99
EBV donor positive/recipient negative	6 (4.0%)	0 (0%)	0.34
Recipient CMV seropositive	85 (56.3%)	33 (60%)	0.75
CMV donor positive/recipient negative	34 (22.5%)	13 (23.6%)	0.85
Immunological recipients' status			
Anti-HLA antibodies at KT	39 (25.8%)	23 (41.8%)	0.025
DSA at KT	14 (9.3%)	11 (20.0%)	0.05
DSA at conversion	23 (15.2%)	10 (18.1%)	>0.99
Delayed graft function *	29 (19.2%)	19 (34.5%)	0.06
Immunosuppressive therapy			
Induction therapy at KT	145 (96.0%)	50 (9.0%)	0.17
Type of induction therapy			0.38
Anti-interleukin-2 receptor blocker	117 (77.5%)	37 (67.3%)	
Polyclonal antibodies	28 (18.5%)	13 (23.6%)	
None	6 (4.0%)	4 (7.3%)	

Unknown	0 (0.0%)	1 (1.8%)	
Calcineurin inhibitors before conversion to belatacept	135 (89.4%)	52 (94.5%)	0.41
Cyclosporine A/ Tacrolimus	26 (17.1%)/109 (72.2%)	11 (20.0%)/41(74.5%)	0.83
Acute-rejection episode before conversion to belatacept	29 (19.2%)	10 (13.5%)	>0.99
Type of acute rejection			0.39
T-cell-mediated rejection	21 (13.9%)	7 (12.7%)	
Antibody-mediated rejection	5 (3.3%)	1 (1.8%)	
Both	3 (2%)	2 (3.6%)	
Kidney biopsy before conversion to belatacept			
Sclerotic glomeruli	1 [0-22]	1 [0-11]	0.22
Glomeruli (g)	0 [0-3]	0 [0-1]	0.62
Interstitial infiltration (i)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.59
Tubulitis (t)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.92
Intimal arteritis (v)	0 [0-3]	0 [0-2]	0.52
Peritubular capillaritis (ptc)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.70
Chronic glomerulopathy (cg)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.32
Interstitial fibrosis (ci)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.76
Tubular atrophy (ct)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.96
Intimal fibrosis (cv)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.77
Arteriolar hyaline thickening (ah)	1 [0-3]	1 [0-3]	0.40
Mesangial matrix thickening (mm)	0 [0-3]	0 [0-3]	0.44
IFTA	0 [0-3]	1 [0-3]	0.28
Positive C4d staining	5 (4.2%)	8 (19.5%)	0.005
Conversion to belatacept			
Time from transplantation to conversion (months)	25.5 [0.9-337.1]	11.5 [0.1-253.9]	0.02
Conversion <3 months post-KT	8 (5.3%)	15 (27.3%)	<0.0001
Serum creatinine level at conversion (μmol/L)	213.4 ± 92.1	244.6 ± 141.3	0.067
eGFR at conversion (mL/min/1.73 m ²)	33.5 ± 16.4	30.7 ± 15.8	0.28
Proteinuria at conversion (g/g urine creatinine)	0.2 [0-6.6]	0.2 [0-5.1]	0.38
Chronic kidney-disease stage at conversion			
≥60 mL/min/1.73 m ²	9 (6.0%)	2 (3.6%)	0.22
45≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	20 (13.2%)	9 (16.4%)	
30≤ eGFR <45 mL/min/1.73 m ²	50 (33.1%)	11 (20.0%)	
<30 mL/min/1.73 m ²	72 (47.7%)	33 (60.0%)	

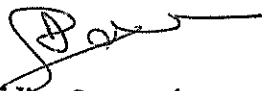
Abbreviations: eGFR, estimated glomerular-filtration rate; EBV, Epstein--Barr virus; CMV, cytomegalovirus; HLA, human leukocyte antigen; DSA, donor-specific antibodies; KT, kidney transplantation; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor; IFTA, interstitial fibrosis tubular atrophy.

*Delayed graft function was defined as the need for at least one dialysis session within the first week posttransplantation.

CONCLUSION

En conclusion, l'utilisation du bélatacept en tant que stratégie immunosuppressive d'entretien en relai d'un traitement par ACN ou d'un mTORi, notamment en cas de fonction rénale imparfaite, présente un bénéfice rénal dans la majorité des cas. La conversion par bélatacept sera d'autant plus efficace qu'elle sera réalisée précocement dans les 3 premiers mois de greffe. L'utilisation de ce dernier est sûre, y compris chez les patients présentant des DSA au moment de la conversion.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*


Didier CARRIÉ


Pr Dominique CHAUEAU
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51
N° RPPS : 10000449693

BIBLIOGRAPHIE

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349(24):2326-2333.
2. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2):481-508.
3. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A and al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357(25):2562-2575.
4. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schonemann C and al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(5):1192-1198.
5. Rostaing L, Hertig A, Albano L, Anglicheau D, Durrbach A, Vuiblet V and al. Fibrosis progression according to epithelial-mesenchymal transition profile: a randomized trial of everolimus versus CsA. *Am J Transplant* 2015; 15(5):1303-1312.
6. Stallone G, Infante B, Grandaliano G, Gesualdo L. Management of side effects of sirolimus therapy. *Transplantation* 2009; 87(8 Suppl):S23-26.
7. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P and al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3):535-546.
8. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J and al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3):547-557.

9. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaite L and al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2016; 374(4):333-343.
10. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, Del Carmen Rial M, Rostaing L, Kuypers D and al. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant* 2016; 16(11):3192-3201.
11. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, del Carmen Rial M and al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(2):430-439.
12. Grinyo JM, Del Carmen Rial M, Alberu J, Steinberg SM, Manfro RC, Nainan G and al. Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(5):587-594.
13. Belliere J, Guilbeau-Frugier C, Del Bello A, Esposito L, Capuani C, Cardeau-Desangles I and al. Beneficial effect of conversion to belatacept in kidney-transplant patients with a low glomerular-filtration rate. *Case Rep Transplant*; 2014:190516.
14. Le Meur Y, Aulagnon F, Bertrand D, Heng AE, Lavaud S, Caillard S and al. Effect of an Early Switch to Belatacept Among Calcineurin Inhibitor-Intolerant Graft Recipients of Kidneys From Extended-Criteria Donors. *Am J Transplant* 2016; 16(7):2181-2186.
15. Bertrand D, Cheddani L, Guerrot D. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2016; 374(26):2599.
16. Gupta G, Regmi A, Kumar D, Posner S, Posner MP, Sharma A and al. Safe Conversion From Tacrolimus to Belatacept in High Immunologic Risk Kidney Transplant Recipients With Allograft Dysfunction. *Am J Transplant* 2015; 15(10):2726-2731.

17. Brakemeier S, Kannenkeril D, Durr M, Braun T, Bachmann F, Schmidt D and al. Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2016; 29(11):1184-1195.
18. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB and al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14(2):272-283.
19. Bertrand D, Cheddani L, Etienne I, Francois A, Hanoy M, Laurent C and al. Belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients with vascular lesions: a case control study. *Am J Transplant* 2017.
20. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC and al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87(2):233-242.
21. Holdaas H, Rostaing L, Seron D, Cole E, Chapman J, Fellstrom B and al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *Transplantation* 2011; 92(4):410-418.
22. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E and al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant* 2009; 9(5):1115-1123.
23. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U and al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9768):837-847.

24. Wojciechowski D, Chandran S, Vincenti F. Early post-transplant conversion from tacrolimus to belatacept for prolonged delayed graft function improves renal function in kidney transplant recipients. Clin Transplant 2017; 31(5).

CONVERSION PAR BÉLATACEPT EN STRATÉGIE DE MAINTENANCE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX

RESUME EN FRANÇAIS :

La conversion des anticalcineurines vers le belatacept n'est pas encore approuvée chez les patients transplantés rénaux en maintenance. Cette étude rétrospective multicentrique européenne réalisée sur une large cohorte de patients a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une conversion d'un anticalcineurine ou d'un inhibiteur de mTOR vers le belatacept et d'identifier les facteurs prédictifs d'amélioration de la fonction rénale après la conversion. 219 transplantés rénaux de 5 centres européens ont été convertis vers le belatacept, principalement du fait d'une fonction rénale imparfaite. Le temps médian de conversion post -transplantation était de 21.2 (0.1-337.1) mois. La durée moyenne de suivi était de 21.9±20.2 mois. À la fin du suivi, 77.6% des patients étaient toujours traités par belatacept. Le DFG moyen s'est amélioré de 32±16.4 mL/min/1.73 m² à la conversion à 38±20 mL/min/1.73 m² au dernier suivi (p<0.0001). Le principal facteur prédictif d'amélioration du DFG est le temps de conversion inférieur à 3 mois après la transplantation. Chez les 32 patients convertis dans les 3 premiers mois de greffe, le DFG s'est amélioré de 19.4±12.8 mL/min/1.73 m² à la conversion à 34.9±21.8 mL/min/1.73 m² au dernier suivi (p=0.0007). 18 patients (8.2%) ont présenté un rejet aigu avec un délai moyen de 4.1±2.9 mois après la conversion. Aucun n'a développé de DSA de novo. Chez les 35 patients présentant des DSA à la conversion, 4 ont présenté un rejet aigu mais sans perte de greffon. En conclusion, la conversion par belatacept est sûre et efficace, notamment lorsqu'elle est réalisée précocement dans les 3 premiers mois de greffe, y compris chez des patients à haut risque immunologique.

TITRE EN ANGLAIS : Conversion to belatacept in maintenance kidney-transplant patients : A retrospective multicenter European study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : transplantation rénale, belatacept, conversion, anticalcineurine, fonction rénale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Nassim KAMAR