

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE **DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

Claire FERRAN

Née le 25/03/1996 à PAU (64)

QUANTIFICATION DE LA REPONSE IMMUNITAIRE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES RENALES INITIALEMENT NON REPONDEURS A LA VACCINATION COVID : IMPACT DU SWITCH DE L'ACIDE MYCOPHENOLIQUE A L'EVEROLIMUS POUR ENCADRER UN RAPPEL VACCINAL

Présentée et soutenue publiquement le **14/06/2024** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI, Néphrologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Matthias BUCHLER, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Philippe GATAULT, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur David TERNANT, Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Catherine GAUDY-GRAFFIN, Bactériologie - virologie, hygiène hospitalière, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Hélène LONGUET, Néphrologie, Praticien Hospitalier, CHU – Tours

RESUME

QUANTIFICATION DE LA REPONSE IMMUNITAIRE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES RENALES INITIALEMENT NON REPONDEURS A LA VACCINATION COVID : IMPACT DU SWITCH DE L'ACIDE MYCOPHENOLIQUE A L'EVEROLIMUS POUR ENCADRER UN RAPPEL VACCINAL

Introduction : les patients transplantés rénaux présentent une réponse immunitaire altérée à la vaccination SARS-Cov-2 en comparaison de la population générale. Ce phénomène est en partie dû à leur immunosuppression, notamment à l'acide mycophénolique (MPA). De récentes études ont montré une meilleure séroconversion chez les patients sous inhibiteur de mTOR (mTORi). L'objectif de ce travail était de comparer la production endogène d'anticorps anti-spike avant et après switch de MPA vers un mTORi.

Méthodes : Nous avons étudié les patients transplantés rénaux non-répondeurs à la vaccination préalablement traités par anticorps monoclonaux anti-spike qui ont eu un rappel vaccinal (vaccin ARNm) après remplacement du MPA par un mTORi. Les anticorps anti-spike ont été quantifiés par technique CMIA qui ne discrimine pas les anticorps endogènes des anticorps thérapeutiques monoclonaux. Nous avons décrit la cinétique des anticorps monoclonaux préalablement administrés et la réponse immunitaire après vaccination par modélisation pharmacocinétique de population. Les cinétiques d'anticorps anti-spike liées aux vaccinations avant et après switch ont été comparées.

Résultats : 134 patients ont été analysés dont 126 ont pu avoir le changement de traitement immunosuppresseur suivi du rappel vaccinal, car 8 patients (6 %) ont présenté des effets secondaires justifiant l'arrêt des mTORi. Aucun rejet n'est survenu. Aucun patient n'a développé d'anticorps spécifique du donneur. Le modèle cinétique a permis une description satisfaisante des données. La production d'Ac anti-spike était multipliée par 10 000 après le switch.

Conclusion : le switch MPA pour mTORi a augmenté la réponse immunitaire à la vaccination ARNm des patients transplantés rénaux jusqu'ici non répondeurs, avec une tolérance clinique satisfaisante. L'effet sur l'incidence des infections SARS-CoV-2 sévères reste à démontrer. Une telle stratégie pourrait s'appliquer à d'autres vaccins.

Mots clés : Néphrologie, Transplantation rénale, Pharmacologie, Virologie, COVID-19, vaccination SARS-CoV-2, vaccin ARNm, traitement immunosuppresseur, sérologie anti-spike

ABSTRACT

SWITCH MYCOPHENOLIC ACID TO MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN INHIBITOR: IMPACT ON SEROLOGICAL RESPONSE TO SARS-CoV-2 mRNA VACCINE IN NON-RESPONDERS KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Introduction: Kidney Transplant Recipients (KTRs) have a suboptimal immune response to the SARS-CoV-2 mRNA vaccine compared to the overall population. Their immunosuppressive regimen, particularly with mycophenolate (MPA), is partly responsible. The aim of the study is to evaluate the effect of a temporary switch from MPA and/or Belatacept to mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) before anti-SARS-CoV-2 mRNA booster on anti-spike IgG endogenous production in KTRs with no prior vaccinal response following three mRNA vaccine doses.

Methods: we studied all non-responders KTRs previously treated with anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies (mAbs) who received a booster mRNA vaccine after switching from MPA to mTORi. The quantification of anti-spike IgG was carried out using the CMIA, which does not discriminate between the endogenous antibodies and the therapeutic monoclonal antibodies. We have used population pharmacokinetic modelling to describe the kinetics of pre-administered monoclonal antibodies and the immune response to vaccination.

Results: 134 KTRs were analyzed, 126 of whom were successfully treated with the switch of immunosuppressive therapy followed by a booster vaccination, 8 patient (6%) reported side effects requiring discontinuation of mTORi. The kinetic model provided a convincing description of the data. The production of anti-spike IgG was improved by a factor of 10,000 after the switch. No rejection occurred and nobody developed donor-specific antibodies (DSA).

Conclusion: switch from MPA to mTORi improve the immune response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine on non-responders KTRs, with acceptable tolerance. Such a strategy could be applied to other mRNA vaccines in the future.

Keys words: Nephrology, Kidney transplantation, Pharmacology, Virology, COVID-19, SARS-CoV-2 vaccine, mRNA vaccine, immunosuppressive regimen, anti-spike serology

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVERARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VIALLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....

Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....

Orthophoniste
IMBERT Mélanie

Orthophoniste
SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président de thèse, Monsieur le Professeur Jean Michel HALIMI -

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Néphrologie

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci également pour la transmission de tes connaissances médicales et de la volonté que tu as de nous pousser à devenir meilleur. Je retiendrai sans nul doute ta théorie du fromage et dessert.

A mon Maître et Directeur de thèse, Madame le Docteur Hélène LONGUET -

Praticien Hospitalier de Néphrologie

Merci pour ta confiance pour ce travail, mais surtout merci pour ces 4 années d'encadrement, toujours dans la bonne humeur. Tu allies avec une facilité déconcertante la rigueur et l'efficacité dans ton travail, le ralliement des troupes et la bienveillance envers tout le monde, je t'admire beaucoup pour ça.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Professeur Matthias BUCHLER -

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Néphrologie

Merci pour ta bienveillance et ton accompagnement tout au long de cet internat, pour tout ce que tu m'as appris, toutes tes anecdotes sur la médecine mais aussi et surtout sur la vie.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Professeur Philippe GATAULT -

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Néphrologie

Merci pour ce travail qui n'aurait pas vu le jour sans toi. Merci pour toutes ces visites de greffe dans lesquelles tu m'as beaucoup appris et bien sûr merci pour tes « je suis pas inquiet » qui ont le don de rassurer tout le monde.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Professeur David TERNANT,

Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier de Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

Merci pour ton aide dans ce travail qui nous en a donné beaucoup à tous les deux. Merci pour ta disponibilité et ta motivation, ça a été un plaisir de travailler avec toi.

A mon Maître et Juge, Madame le Professeur Catherine GAUDY-GRAFFIN,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Virologie

Merci pour votre aide dans mon travail, merci d'avoir répondu présente avec entrain et de me faire l'honneur d'être dans mon jury aujourd'hui.

A ma Famille,

A ma mère, difficile de trouver les mots juste pour exprimer combien je suis reconnaissante envers toi de ton soutien sans faille depuis toutes ces années, et de l'amour que tu nous portes. C'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui, tu es un vrai modèle pour moi.

A mon père, merci pour tout l'amour que tu m'apportes depuis toujours, merci de m'avoir transmis la passion du sport, de m'avoir appris à me battre et à être déterminée.

A mon frère, mon Paulo, merci pour ton soutien et ton admiration depuis toujours, tu sais à quel point tu comptes pour moi, et à quel point je suis fière de toi. J'aime tous les moments qu'on passe ensemble, même si on n'est pas toujours d'accord et ça nous fait grandir mutuellement ; après tout c'est ça d'être frère et sœur. Merci aussi à toi Illona, de rendre Paul heureux et épanoui.

A Papou et Mamou, à Papy et Mamie, merci pour votre soutien, votre considération et votre admiration depuis toujours. Je réalise la chance que j'ai d'avoir grandi à vos côtés et de vous avoir avec moi pour toutes ces étapes de ma vie.

A la famille Fillon, Philippe, Nathalie, Clément, Justine, Ludo, Anne-Claire, Marius, Louise, Hugo, Leila, Nicolas et Maria, merci de m'avoir accueillie dans votre formidable famille, dans laquelle j'ai hâte de rentrer.

A mes amis,

A Claire, ma Clairou, ma Davz, ma jumelle depuis toutes ces années. Qu'est-ce que je suis fière du chemin que nous avons parcouru ensemble, toujours main dans la main dans toutes ces étapes. Merci pour ta présence de toujours, pour nos fous-rires, nos séances de debriefs et j'en passe, j'ai hâte de nous voir évoluer ensemble encore toute notre vie.

A Roxane, merci pour les fous rires, le soutien à l'hôpital et en dehors, pour la vie avec toi au quotidien tout simplement, à base de Miracle Morning et de Sissyp*** uniquement bien sûr. Merci évidemment aussi à Baudouin d'être rentré dans ta vie, merci pour les délicieux repas tous ensemble et les bonnes bouteilles que tu nous fais découvrir.

Aux bestas, Hélé, Juju, la Clem, la Duss et Alayouche, mes meilleures amies de toujours. Je suis très fière de ce que l'on est devenues et de notre amitié sans faille depuis toutes ces années. Merci d'être là pour moi.

A Bibite, merci pour ces folles années d'externat, pour les délicieuses lasagnes que tu nous cuisinait, pour tes talents de bricolo (RIP l'hallux, heureusement que j'étais là).

A Sarah, ma marseillaise, pour cet externat partagé ensemble, dans les bons et mauvais moments, les sous-colles qui finissent au Cock, les rendez-vous à la salle de sport et les voyages au soleil.

A Lulu, merci pour ces débuts d'internat à la coloc, ces petits repas de chef en lendemain de garde, ces tisanes ventre plat après les soirées burgers et les pipis à 3h du matin. Merci à toi aussi Chef Salem pour ta bonne humeur communicative.

A Sandra, ma petite perle lyonnaise, je suis ravie que nos chemins se soient croisés à Tours. Ravie aussi ces soirées à la coloc à débriefer sur nos journées, à t'entendre raconter avoir « cher la mort » en mangeant du chocolat avec ta tête de petit ange.

A la team des Bordelais, Davz, Lulu, Rox, Aurel D, Laulan, Pierre grâce à qui le débarquement dans la cité Tourangelle a pu se faire en douceur (et en Génépi, merci Laulan).

Aux girlz de Tours, à Nao et ta joie de vivre expressive, à Claire Sims pour tes anecdotes croustillantes, à Alice et ses goûts stylés et aiguisés mais aussi à Clara, Pops, Raphaëlle ; merci pour ces petits dates hebdomadaires.

Merci bien sûr aux boys de Tours, les Aurels nos DJ pref, Crespín, Martin, Roms.

A tous les médecins du service de néphrologie, Kitelle, Béné, Juliette, Maud, Jean-François, Nolwenn, Nico merci pour votre accompagnement tout au long de cet internat. **Aux collègues et amis**, Margaux Pacaud ma première cointerne avec Thomas, Mathieu K et son calme légendaire, Élise et ses seumdis d'astreinte (cœur cœur), Leila mon amie voisine préférée plus que ma cointerne (+ merci pour ton aide précieuse pour les soirées relectures de thèse au VHO) et merci aussi à Hugo voisin neurologue ou neurochirurgien préféré ça dépend des jours, Quentin et Robin mes petits acolytes de greffes merci ce semestre très sympathique mais aussi Ines, Lulu, Paul Macko, Lucie, Valentin, Louis, Maël et Christina. A mes cointernes bordelais préférés, Beber, Badiane, Juliette, Tonio, merci pour ce semestre mémorable.

A tous les copains de la réa, Vicky, Julito, Yvann, Max, Lélé, Ouriii, Rox, Simon, Alexis et Alexandra pour les heures à discuter en salle de micro-siestes et les soirées au Baron.

A toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai rencontrées, pour avoir fait de mon internat un beau voyage.

A Alexandre, mon amour, mon sexy daddy. Merci pour la vie que tu m'offres, pleine de bonheur, de rires, de complicité, d'émotion et surtout d'amour. Merci aussi à tes amis, de Tours et de Poitiers, qui te reflètent totalement et ont su m'intégrer. Tu es un soutien infailible au quotidien, mon moteur qui me pousse toujours à grandir. Merci de m'avoir supportée ces derniers mois. Je suis tellement heureuse à tes côtés. Je t'aime.

ABREVIATIONS

KTRs: kidney transplant recipients

SFT: Société francophone de transplantation

NRV: non responder to vaccine

mAbs: monoclonal antibodies

CNI: calcineurin inhibitor

Tac: tacrolimus

Cic: ciclosporin

MPA: mycophenolic acid

CS: corticosteroids

mTORi: mammalian target of rapamycin inhibitor

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome *coronavirus 2*

GFR: glomerular filtration rate

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	15
1 INTRODUCTION.....	24
2 PATIENTS AND METHODS	26
2.1 PATIENTS.....	26
2.2 SWITCH OF IMMUNOSUPPRESSIVE REGIMEN AND VACCINATION	26
2.3 OUTCOME MEASUREMENTS	27
2.3.1 <i>Baseline characteristics</i>	28
2.3.2 <i>Primary outcome: anti-spike IgG levels over time</i>	28
2.3.3 <i>Secondary outcomes</i>	28
2.4 STATISTICAL ANALYSIS.....	29
2.4.1 <i>Kinetic model</i>	29
2.4.2 <i>Model development</i>	30
2.4.3 <i>Simulations</i>	30
3 RESULTS	31
3.1 PATIENTS.....	31
3.2 PRIMARY OUTCOME: ANTI-SPIKE IgG KINETIC MODEL.....	33
3.3 SECONDARY OUTCOMES	35
4 DISCUSSION	37
REFERENCES	40
SUPPLEMENTAL FILE	45

Introduction générale

La transplantation rénale est le traitement le plus efficace de l'insuffisance rénale terminale en termes de qualité de vie, de mortalité en particulier cardio-vasculaires et de survie (1,2). Mais le succès d'une transplantation d'organe nécessite une immunosuppression efficace chez le receveur qui expose à des complications principalement infectieuses, néoplasiques et cardiovasculaires (3).

L'épidémie à la Covid-19 (pour coronavirus Disease 2019) est apparue en France en janvier 2020 et est devenue très rapidement une problématique grave pour les centres de transplantation d'organes en raison de la sévérité de cette nouvelle infection virale dans cette population de patients immunodéprimés avec de fréquentes comorbidités (4).

Physiopathologie du SARS-CoV-2 et mécanisme de l'infection virale

La Covid-19 est une maladie infectieuse respiratoire causée par le SARS-CoV-2 (acronyme anglais de severe acute respiratory syndrome *coronavirus* 2) ayant émergé fin 2019 en Chine, un virus appartenant à la famille des coronavirus. Cette infection a provoqué une pandémie mondiale ayant touché plus de 600 millions de personnes et entraîné plus de 6,8 millions de décès, en lien avec sa rapidité de propagation et sa capacité à muter aboutissant à l'émergence de variants échappant à l'immunité spécifique.

Les coronavirus sont connus pour provoquer des maladies chez l'Homme et l'animal. Le coronavirus 1 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1), le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2 peuvent provoquer un large éventail de manifestations chez l'Homme, allant d'affections respiratoires et/ou gastro-intestinales bénignes à des atteintes sévères telles que des syndromes de détresse respiratoire aigus dus à des pneumonies étendues ou des coagulopathies.

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN utilisant le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principal pour pénétrer dans la cellule hôte. Les cellules épithéliales des voies aériennes et pulmonaires sont les premières cibles du SARS-CoV-2. Cependant, de nombreuses cellules de l'organisme expriment le récepteur ACE2, ce qui

confère au virus un large tropisme et explique en partie les nombreuses atteintes tissulaires observées.

Les deux tiers du génome correspondent à un vaste gène réplicase qui code pour seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour la protéine capside (N) et pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE), les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E). La nucléocapside formée de N complexée à l'ARN viral est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) (5)(Figure 1).

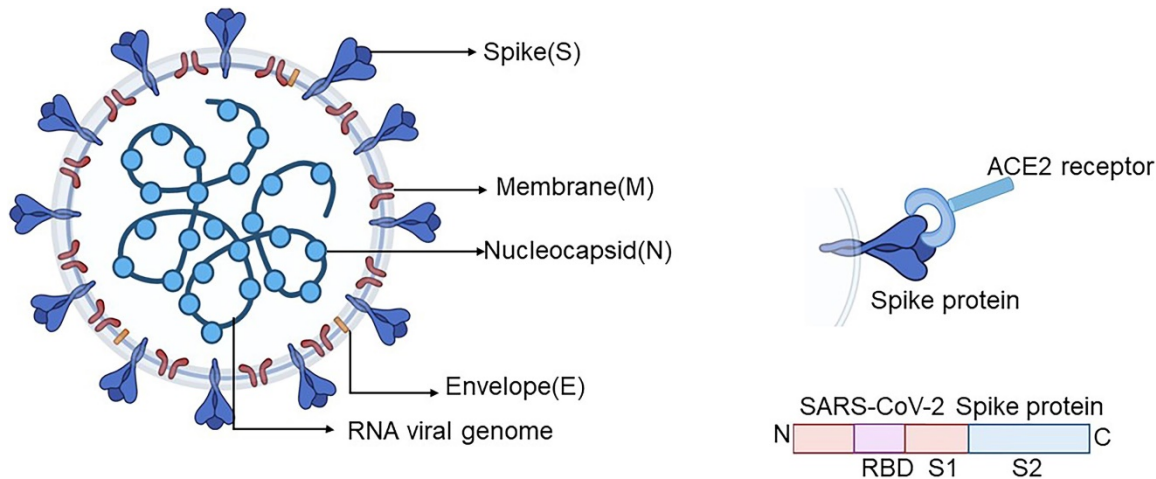


Figure 1 : Schéma du virus SARS-Cov-2 (6)

La liaison entre le virus et la cellule hôte se fait entre la sous-unité S1 de la protéine spike par l'intermédiaire du domaine RBD (receptor-binding domain) et le récepteur ACE2, permettant ainsi l'endocytose du virus puis le relargage du matériel viral dans le cytoplasme de la cellule infectée.

Les grandes fonctions de l'immunité sont de reconnaître des structures étrangères à l'organisme grâce à des récepteurs spécifiques, d'éliminer ces substances étrangères par des mécanismes effecteurs, notamment par la synthèse d'anticorps. Parmi les antigènes du SARS-CoV-2, seuls certains sont des antigènes d'intérêt pour la réponse immune adaptative. Ce sont la *spike* protéine et la nucléocapside protéine (protéine N).

Les anticorps apparaissent rapidement après l'infection par le SARS-CoV-2, ces anticorps neutralisants empêchent l'infection de nouvelles cellules par le virus quand la réponse immune est adaptée.

La réponse immunitaire humorale est encore imprécise quant à l'intensité de la réponse en fonction de la sévérité clinique de l'infection.

La production d'anticorps d'isotype IgM débiterait assez précocement (à partir du cinquième jour suivant l'apparition des symptômes) et serait détectable au cours de la deuxième semaine chez la totalité des patients. La production des IgG survient de façon un peu décalée par rapport à celle des IgM mais peut être aussi quasi concomitante et donc les anticorps anti-SARS-CoV-2 (IgM et/ou IgG) sont détectables chez les patients symptomatiques à partir de la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes.(7)

Gravité de l'infection COVID chez les patients transplantés

Les patients transplantés rénaux sont des patients à haut risque infectieux du fait de leur traitement immunosuppresseur et de leurs comorbidités (8). De nombreux rapports et études ont montré une mortalité liée à l'infection SARS-CoV-2 significativement plus importante chez les patients transplantés rénaux par rapport à la population générale. En effet, Hilbrands et al ont analysé en 2020 la base européenne ERACODA et ont retrouvé une mortalité à 30 jours était de 21,3% chez les patients transplantés rénaux contre 2,3% en population générale (9). Un registre national français des transplantés d'organes (French SOT COVID Registry) avec le support de la Société Francophone de Transplantation (SFT) a été créé à partir de mars 2020 et a décrit lors de la première vague épidémique un taux d'hospitalisation de plus de 80 % avec une mortalité à 30 jours de plus de 20 % (10), taux qui semblent similaires aux données internationales. La population des transplantés rénaux en comparaison des patients transplantés hépatiques, pulmonaires et cardiaques a été sévèrement plus touchée avec des taux de mortalité retrouvés respectivement à 28%, 9%, 10% et 9% (11).

Les principaux facteurs prédictifs de mortalité en population générale étaient l'âge élevé, le diabète, l'obésité, les maladies rénale, cardiaque et pulmonaire chroniques (12,13). Les mêmes facteurs de risque de mortalité due au COVID ont été identifiés chez les patients transplantés. Ils expliqueraient d'ailleurs grandement la mortalité élevée dans cette population peut-être plus que l'immunosuppression (8). En effet, selon les séries, 50 % à 100 % des patients transplantés rénaux

ont une hypertension artérielle, 30 % un diabète, 8 % à 50 % une pathologie cardiovasculaire, 8 % à 20 % une maladie pulmonaire chronique et 29 % à 69 % une obésité (4). En ce qui concerne les thérapeutiques immunosuppressives, une étude de cohorte reprenant les données de santé publique française a suggéré que le traitement par acide mycophénolique (MPA), par sirolimus, et corticostéroïdes étaient associés à un risque plus élevé d'hospitalisation en lien avec la COVID-19 (14). Le traitement par Belatacept a aussi été associé à une proportion plus élevée d'hospitalisation, de passage en réanimation et de décès (15). La SFT a rapidement recommandé au cours de la première vague épidémique la suspension de ces traitements chez les patients transplantés rénaux.

COVID et vaccination

En raison de la gravité de la maladie, de l'absence d'antiviraux spécifiques et des conséquences en termes de santé publique (systèmes de soins de santé défaillant en raison des hospitalisations longues et hospitalisations en soins intensifs et réanimations notamment), la vaccination a été considérée comme la solution la plus prometteuse et appropriée (16). Plusieurs vaccins contre le SARS-CoV-2 ont été mis au point, validés, approuvés et administrés dans le monde entier. Différents mécanismes d'action ont été utilisés : vaccin à base d'ARNm (Pfizer et Moderna), vaccin à vecteur viral (AstraZeneca, Janssen Johnson & Johnson et Sputnik V), vaccin à sous-unité protéique (Novavax) et vaccin à virus inactivé (Sinopharm, Sinovac et Coronovax) (17). Tous ces vaccins ont pour but de déclencher une réponse immunitaire innée puis adaptative aboutissant au développement d'une réponse cellulaire spécifique et à la production d'anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 dirigés contre la protéine spike.

Le premier vaccin disponible a été développé par Pfizer-BioNTech. Il s'agissait du vaccin BNT162b2 à ARNm. La séquence originale de la protéine virale SARS-CoV-2 a été légèrement modifiée au niveau de la séquence codant pour la sous-unité S2 de la protéine spike pour diriger la synthèse de la protéine dans une conformation stabilisée. Pour permettre l'entrée dans les cellules, l'ARNm a été encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP) à visée de stabilisation. Les LNP fusionnent avec la membrane plasmique des cellules musculaires et somatiques. L'ARNm est ensuite traduit par le ribosome humain en protéine Spike qui vient se placer sur la membrane plasmique des cellules. La protéine S est ensuite reconnue comme étrangère par les cellules présentatrices d'antigène qui vont initier la réponse immunitaire adaptative (16,18). Ces vaccins, pour la première fois utilisés chez l'Homme, ont démontré une efficacité remarquable de 95% après 2 doses vaccinales pour la prévention d'infection à SARS-CoV-2 en population générale. La SFT

a recommandé les deux vaccins à ARNm (le vaccin Moderna Spikevax® a démontré une efficacité similaire) chez les patients transplantés rénaux dès leur mise à disposition.

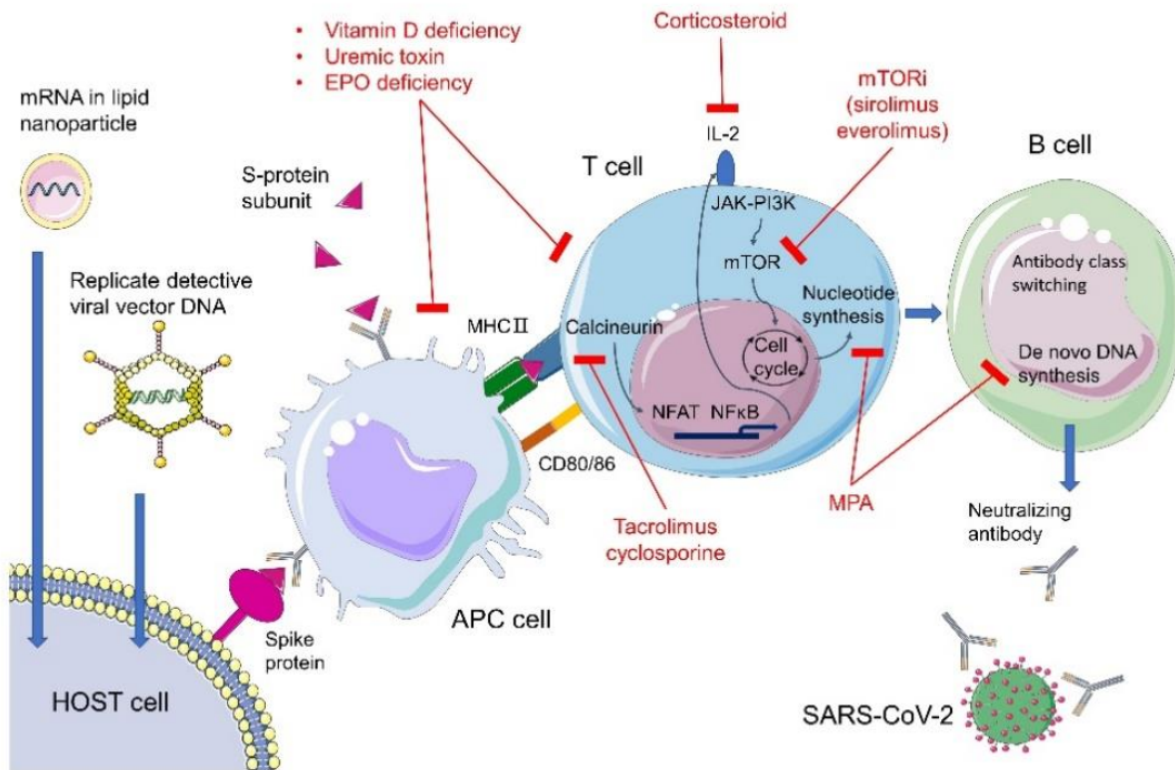


Figure 2 : Le mécanisme de l'altération de la production d'anticorps neutralisants après l'injection du vaccin anti-SARS-CoV-2 chez les patients insuffisants rénaux chroniques et transplantés rénaux (19).

Ces protéines virales ont été étudiées et visées dans les recherches biologiques de réponse à l'infection et à la vaccination ; le dosage notamment d'immunoglobuline anti-spike donc devenu la référence en termes d'évaluation de l'efficacité vaccinale.(17)

Un haut taux IgG anti spike, IgG anti-RBD et titre d'anticorps neutralisants est associé à un faible risque de forme symptomatique. Le taux d'anticorps IgG anti-spike pour 80% d'efficacité vaccinale a été défini à 260 BAU/ml (20). La protection n'est pas totale mais le risque d'infection diminue inversement à la concentration d'anticorps. La diminution des concentrations d'anticorps la vaccination et les infections secondaires signalées suggèrent que l'immunité est transitoire et incomplète, au moins pour une partie de la population. Le taux d'anticorps à 28 jours prédispose à la protection contre le COVID pour les 4-6 mois suivants. (21,22)

Faible réponse vaccinale chez les transplantés rénaux et nouvelles stratégies

L'efficacité vaccinale est communément moindre chez les patients transplantés, notamment les vaccins contre l'hépatite A, l'hépatite B, et la grippe (23). En effet, un taux de séroconversion allant de 30 à 50% pour la vaccination grippale était retrouvé chez les patients transplantés d'organes solides contre plus de 75% chez les patients en population générale, avec une plus faible concentration chez les patients traités par Mycophénolate mofétil (MMF) (24–26).

Dans le cadre de la vaccination SARS-CoV-2, le taux de séroconversion chez les patients transplantés d'organe solide après une première injection vaccinale atteignait seulement 20 % contre plus de 90% chez les immunocompétents, soit 16 fois moins de séroconversion (27). Un âge jeune, de faibles doses de mycophénolate mofétil (MMF), un débit de filtration glomérulaire (DFG) haut, des dosages résiduels bas de d'anticalcineurines, un traitement par inhibiteur de mTOR, l'absence de diabète et de lymphopénie étaient des facteurs prédictifs de bonne réponse vaccinale dans cette population (28–31).

Face à cette mauvaise réponse vaccinale, plusieurs stratégies ont été mises en place, notamment un renforcement du schéma vaccinal avec une troisième dose vaccinale ou encore une vaccination hétérologue par combinaison de différents vaccins, permettant d'augmenter le taux de séroconversion à 40-50% selon les études, taux qui restent significativement plus bas qu'en population générale pour cette population à risque (32–39). L'étude RECOVAC notamment retrouvait un taux de séroconversion chez les patients transplantés rénaux de 56% après une seconde dose vaccinale contre 100% en population générale (40). Chez les patients non répondeurs (défini dans les recommandations de la SFT Société française de Transplantation Rénale par un taux d'IgG anti-spike après un schéma complet de vaccination de 3 doses < 260 BAU), des stratégies supplémentaires telles que la prophylaxie préexposition par anticorps monoclonaux ont été développées. La première génération d'anticorps autorisés à visée prophylactique était le casirivimab/imdévimab qui est une association de deux anticorps monoclonaux recombinants d'immunoglobuline G1 humaine qui cible le RBD de la protéine spike, bloquant ainsi l'attachement viral et l'entrée dans les cellules humaines (41–43). En raison de la perte de capacité neutralisante de ces anticorps monoclonaux suite à l'émergence de variants mutés dans la l'épitope, une

combinaison de deux nouveaux anticorps anti-RBD (tixagevimab/cilgavimab) ont été utilisés. Ils ont été associés à un risque plus faible d'infection par le SARS-CoV-2 lorsqu'ils étaient utilisés dans le cadre d'une prophylaxie préexposition, avec un profil de sécurité acceptable et sans effets indésirables significatifs ou irréversibles (44–46). Malheureusement, les mutations rapides du virus ont entraîné une perte d'efficacité de protection de ces anticorps contre les nouveaux variants omicron et leur ils ne sont plus utilisés depuis janvier 2023. De nouveaux anticorps monoclonaux ciblant les nouveaux variants, Sipavibart (AZD3152), est en cours de mise sur le marché après des résultats concluant à réduction significative de l'incidence d'infection symptomatique lors des essais de phase III.

Immunosuppression et réponse vaccinale

Le traitement immunosuppresseur d'entretien de référence en transplantation rénale est une bithérapie par anti-calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) et un inhibiteur enzymatique de l'Inosine monophosphate déshydrogénase (acide mycophénolique (MPA) délivré sous forme de mycophénolate mofétil (MMF) ou mycophénolate sodique (EC-MPS)), souvent associée à une corticothérapie. L'utilisation de MPA, ainsi que la dose utilisée, a été identifiée comme un facteur associé à une altération de la réponse vaccinale avec un OR de 13.25 en faveur du groupe sans MPA (28,47). Jusqu'ici, peu d'études ont évalué la réponse vaccinale après modification de l'immunosuppression. Schrezenmeier *et al* ont montré, après un arrêt temporaire du traitement par MMF/MPA chez 24 patients transplantés depuis 9.9 +/- 5.9 ans, non répondeurs après 3 doses de vaccin, un taux de séroconversion de 76% (48). Benning *et al* ont montré également une meilleure réponse humorale à la vaccination mRNA après un arrêt temporaire de MPA mais ont constaté une augmentation significative du taux d'anticorps anti HLA dirigés contre le greffon (49).

La seconde molécule reconnue comme délétère pour la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2 est le Belatacept, qui un inhibiteur de l'interaction CD80/86—CD28 impliquée dans la coopération entre les LT et les LB. Le taux de séroconversion ne dépassait pas 5% dans la population de transplantés rénaux traités par Belatacept en comparaison des anticalcineurines, même après plusieurs doses vaccinales (15,50). A contrario, le traitement par inhibiteur de mTOR est associé à une meilleure réponse vaccinale, non seulement en permettant la production d'anticorps induits par le vaccin mais aussi en stimulant la réponse des cellules T anti-SARS-CoV-2 (51–53).

Banjongjit *et al* ont étudié l'arrêt temporaire de MPA remplacé par du Sirolimus, et ont retrouvé une meilleure réponse vaccinale dans le groupe Sirolimus mais l'étude a été réalisée sur l'ensemble

de KTRs de leur centre, certains étant répondeurs de base (54) Par conséquent, l'interruption de la dose de MPA remplacée par l'administration d'un inhibiteur de mTOR associé à la prise d'anticalcineurine et corticothérapie en péri vaccination a été une des stratégies étudiées afin d'améliorer la réponse immunitaire vaccinale anti-SARS-CoV-2 et de limiter la formation d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur et donc de rejet.

Objectif de l'étude

Devant l'échappement du virus aux anticorps monoclonaux, nous avons décidé d'évaluer la possibilité d'optimiser la réponse vaccinale chez les patients transplantés identifiés comme non répondeurs à la vaccination, c'est-à-dire séronégatifs malgré au moins 3 injections vaccinales. Nous avons opté pour une suspension du MPA et du belatacept, couplée à une utilisation temporaire d'Everolimus. Nous proposons ici cette stratégie thérapeutique en termes de tolérance (effets secondaires, fonction rénale, rejets, immunisation) et d'efficacité (réponse vaccinale).

SWITCH MYCOPHENOLIC ACID TO MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN INHIBITOR: IMPACT ON SEROLOGICAL RESPONSE TO SARS-CoV-2 mRNA VACCINE IN NON-RESPONDERS KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Introduction: Kidney Transplant Recipients (KTRs) have a suboptimal immune response to the SARS-CoV-2 mRNA vaccine compared to the overall population. Their immunosuppressive regimen, particularly with mycophenolate (MPA), is partly responsible. The aim of the study is to evaluate the effect of a temporary switch from MPA and/or Belatacept to mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) before anti-SARS-CoV-2 mRNA booster on anti-spike IgG endogenous production in KTRs with no prior vaccinal response following three mRNA vaccine doses. **Methods:** we studied all non-responders KTRs previously treated with anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies (mAbs) who received a booster mRNA vaccine after switching from MPA to mTORi. The quantification of anti-spike IgG was carried out using the CMIA, which does not discriminate between the endogenous antibodies and the therapeutic monoclonal antibodies. We have used population pharmacokinetic modelling to describe the kinetics of pre-administered monoclonal antibodies and the immune response to vaccination. **Results:** 134 KTRs were analyzed, 126 of whom were successfully treated with the switch of immunosuppressive therapy followed by a booster vaccination, 8 patient (6%) reported side effects requiring discontinuation of mTORi. The kinetic model provided a convincing description of the data. The production of anti-spike IgG was improved by a factor of 10,000 after the switch. No rejection occurred and nobody developed donor-specific antibodies (DSA). **Conclusion:** switch from MPA to mTORi improve the immune response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine on non-responders KTRs, with acceptable tolerance. Such a strategy could be applied to other mRNA vaccines in the future.

1 Introduction

Kidney transplant recipients (KTRs) are at high risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection with a high mortality rate due to their comorbidities and immunosuppression (4,8–10). Furthermore, a decreased immune response to the SARS-CoV-2 mRNA vaccine was reported in KTRs compared to overall population which led an inadequate protection (27).

Accordingly, the French Transplant Society (SFT) recommended that KTRs should receive a primary vaccination with three successive doses of mRNA vaccine (one additional dose compared to overall population), followed by booster injections every 6 months. While a third dose improves immune response in healthy cohorts, a high proportion of KTRs still fail to respond to mRNA vaccine (30).

For non-responders to vaccination (NRV) patients, pre-exposure prophylaxis with monoclonal antibodies targeting Spike protein of SARS-CoV-2 (Anti-SARS-CoV-2 mAbs) were developed ; initially casirivimab/imdevimab (Ronapreve®) then tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) (41,46). However, due to fast mutation rate of the virus, the efficiency of monoclonal antibodies against the new variant decreased over time, leading to discontinuation of anti-SARS-CoV-2 mAbs administration starting from January 2023. From then on, the only remaining preventive strategy against SARS-CoV-2 was to attempt improving vaccine response in NRV patients.

Response to vaccination has been significantly affected by immunosuppression regimen. The standard immunosuppressive regimen consists of calcineurin inhibitor (CNI), mycophenolic acid (MPA) and corticosteroids (CS). Common alternatives to CNI and/or MPA use are belatacept, a CD80/86-CD28 co-stimulation blocker and inhibitors of mammalian target of rapamycin (mTORi). The use of MPA has been identified as a key factor associated with a suboptimal vaccine response and increased risk of severe SARS-CoV-2 infection (24,26,30). Belatacept is strongly associated with a high morbidity and mortality rate of SARS-CoV-2 infection and the response to vaccine

rate does not exceed 5%, despite several mRNA vaccine doses (15,50,55,56). This suggested that vaccine response may be improved by temporary discontinuation of these treatments. A limited number of studies have investigated the impact of MPA withdrawal on the enhancement of vaccine response (47–49). Nevertheless, a short-term discontinuation of MPA may lead to increased risk of rejection (49).

Recent studies reported that the use of mTORi-based immunosuppressive regimens was associated with increased IgG levels and T-cell mediated immunity against SARS-CoV-2 spike protein compared with standard immunosuppressive regimen, as already reported for vaccination against influenza virus (52,57,58). A previous study of Banjongjit *and al.* suggested a substantial improvement in vaccine response against SARS-CoV-2 following peri-booster injection in KTRs who had switched from MPA to mTORi (54). However, this study was realized on a small KTRs population made of responders and non-responders to vaccination.

Therefore, in the department of kidney transplantation of the Tours University Hospital of Tours (Tours, France), we developed a strategy to improve immune response to mRNA vaccine in NRV patients, which consisted in temporary switching MPA and or belatacept to mTORi. This study aimed to evaluate the effect of this switch on anti-spike IgG response after a SARS-CoV-2 mRNA vaccine booster in non-responders KTRs.

2 Patients and Methods

2.1 Patients

Our study was conducted with data from a cohort of KTRs of Tours University Hospital, France. All patients included in this study had previously given their consent to be part of a prospective collection and the use of their data (DR-2012-518).

In this study, patients that were assessed did not respond to SARS-CoV-2 mRNA vaccine and previously treated with prophylaxis anti-SARS-CoV-2 mAbs, i.e. that presented anti-spike IgG levels < 260 BAU/mL after complete 3-dose vaccination regimen (20). After switching MPA to Everolimus (mTORi), patients received a mRNA vaccine booster (BNT162b2 [Pfizer-BioNTech, Cominarty®] or mRNA1273 [Moderna, Spikevax®]) between January 2023 and December 2023.

Patients selected in the immunosuppressive regimen switch and mRNA booster protocol were those receiving an immunosuppressive regimen including CNI-MPA+/-CS or belatacept-MPA+/-CS and presenting stable graft function. Patients with graft rejection during the last 12 months, history of severe allergy to mRNA vaccine, history of mTORi intolerance or mRNA booster during the last 6 months were not assessed.

2.2 Switch of immunosuppressive regimen and vaccination

The switch of immunosuppressive regimen was initiated 14 days before the mRNA booster and was continued for 14 days after.

Administration of MPA and belatacept was discontinued from day 0 to 28, 1 mg b.i.d. of Everolimus and 10 mg per day of prednisolone were administered during this period. For KTRs with belatacept regimen the switch protocol started one month after the last injection. (Figure 1)

The protocol was explained by teleconsultation and written in details on the prescription. Adherence to protocol was verified by phone call 1 month after switch.

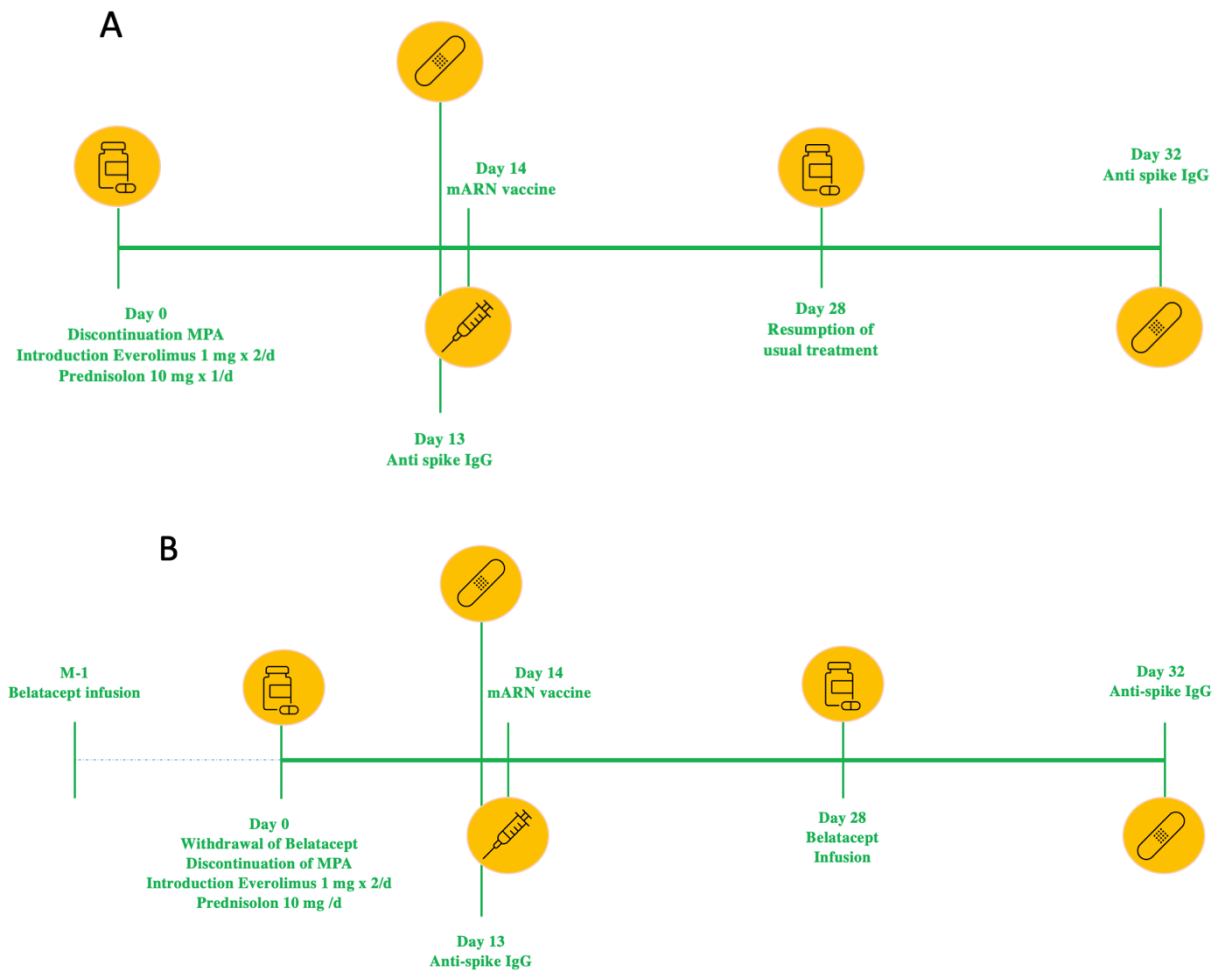


Figure 1: Organization of the switch according to the immunosuppressive regimen. A: CNI/MPA+/-CS group. B: Belatacept/MPA+/-CS. CNI: calcineurin inhibitor. MPA: mycophenolic acid. CS: corticosteroids.

2.3 Outcome measurements

Data before the switch and booster vaccine were collected retrospectively using electronic medical records while data after were collected prospectively.

2.3.1 Baseline characteristics

Baseline characteristics and biochemical data included demographic (age, sex, weight, height), clinical (diabete, arterial hypertension, renal disease, graft history), daily dose of MPA, and biochemical characteristics (glomerular filtration rate [GFR], lymphocytes count, trough level of CNI). Dates and doses of anti-SARS-CoV-2 vaccines and monoclonal antibodies (mAbs) were collected exhaustively for each patient from electronic medical records.

2.3.2 Primary outcome: anti-spike IgG levels over time

Blood samples were collected to measure anti-spike IgG levels after initial vaccination, after monoclonal anti-SARS-CoV-2 mAbs administration, before and 28 days after each booster injection. These levels were measured using SARS-CoV-2 IgG II Quant assay, ACHITECT I Systems (Abbott®, North Chicago, Illinois, USA) (59). Results were given in Binding Antibody Units (BAU) per mL. Limit of detection was 4.3 BAU/mL. Anti-spike IgG levels over time were described using population kinetic modeling (part 2.4.).

2.3.3 Secondary outcomes

The following outcomes were recorded and described during one year from day of switch:

- Side effects and tolerance data were collected by phone call and medical consultation.
- Biopsy-confirmed graft rejection.
- Development of donor-specific anti-HLA antibodies from post-transplant routine laboratory.
- SARS-CoV-2 infection determined by positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction result.
- Long-term immune response following a new booster vaccine at least 6 months after the switch by IgG anti-spike level.

2.4 Statistical analysis

2.4.1 Kinetic model

The goal of this study was to investigate the potential influence of immunosuppressive regimen switch on anti-spike IgG levels induced by mRNA vaccine booster. We developed a mathematical model describing the kinetics of anti-spike IgG levels over time. This model, derived from pharmacokinetic and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling, allowed quantifying endogenous production kinetics of anti-spike IgG using a zero-order input rate constant (k_{in}) and its modulation following switch of immunosuppressive regimen. The k_{in} parameter (BAU/mL/day) is a zero-order rate constant describing the intensity of anti-spike IgG production; the more the k_{in} value, the more intensive this production. In addition to vaccination, anti-spike IgG levels are susceptible to be influenced by other factors, such as treatment with anti-SARS-CoV-2 mAbs, i.e. casirivimab/imdevimab (Ronapreve®) and tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®), and SARS-CoV-2 infection, which necessitated the development of several model components. Details regarding the mathematical model are given in supplemental file.

To describe variations of anti-spike IgG levels due to anti-SARS-CoV-2 mAbs treatment, we used a one-compartment pharmacokinetic with first-order absorption and elimination kinetics. This model notably allowed estimating elimination half-lives ($T_{1/2}$) of both Ronapreve® and Evusheld®.

The kinetics of anti-spike IgG endogenous production following injections of anti-SAR-CoV-2 mRNA was described using a transit kinetic model, characterized by five sequential compartments representing the different immune mechanisms leading to delayed antibody production. To describe the influence of treatment switch on k_{in} , several parameterization strategies were attempted. This influence was best described assuming k_{in} being anti-spike IgG input after switch, while its value before switch is written as $k_{in,0} = k_{in} \cdot (1 - E_{max})$, where $k_{in,0}$ is antibody input rate constant before switch, and E_{max} quantifies the increase in antibody production after to switch.

The kinetics of antibody production following SARS-CoV-2 infection was described using a transit kinetic model similar to anti-SARS-CoV-2 mRNA injection.

2.4.2 Model development

Kinetic model parameters were estimated by nonlinear mixed-effect modeling (population analysis) using Monolix Suite 2023 (Lixoft®, Antony, France). Population analysis, which has been widely used in pharmacology, allows the description of interindividual model parameter distribution by estimating the mean (typical) of each parameter, the interindividual variability (interindividual variance), the influence of potential sources on such variability (covariates) and the estimated parameter values for each patient. To build the kinetic model, the model components (Ronapreve® and Evusheld® treatments, vaccination, and SARS-CoV-2 infection) were sequentially added. For each model component, the model was compared to a reference model without the component (supplemental file). The influence of switch on endogenous anti-spike IgG input was tested by comparing the model to a reference model without Emax parameter, i.e. with the same k_{in} value before and after switch. This comparison was made using Likelihood Ratio Test (LRT). The association of model parameters with baseline patients' characteristics was tested considering them as covariates (table I).

2.4.3 Simulations

Simulations aimed (i) to evaluate separate kinetics of anti-S antibodies after Ronapreve® or Evusheld® administration or SARS-CoV-2 vaccine doses and (ii) to evaluate the influence of covariates that significantly influenced kinetic parameters. Structural and interindividual parameters of the final model (supplemental file) were used to compute 90% prediction interval of anti-spike IgG kinetics. Firstly, a single 300 mg subcutaneous administration of Ronapreve® or Evusheld®, or of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine were simulated. Secondly, 1, 2 and 3 mRNA doses every 28 days were simulated. For each simulation 1000 virtual patients were computed. Simulations were made using SimulX software (Lixoft®, Antony, France).

3 Results

3.1 Patients

A total of 486 NRV KTRs were eligible to the immune regimen switch and vaccine booster.

We did not select 352 patients due to: 26 deaths, 15 graft loss, 5 losses of follow-up, 71 decline, 300 booster dose received within 6 months, 152 medical reason, 53 not receiving standard immunosuppressive regimen. Ultimately, 134 patients should receive the vaccine booster injection after having switched their immunosuppressive regimen. Eight patients discontinued the switch: 6 for adverse events and 2 for misunderstanding of the switch protocol. (Figure 2)

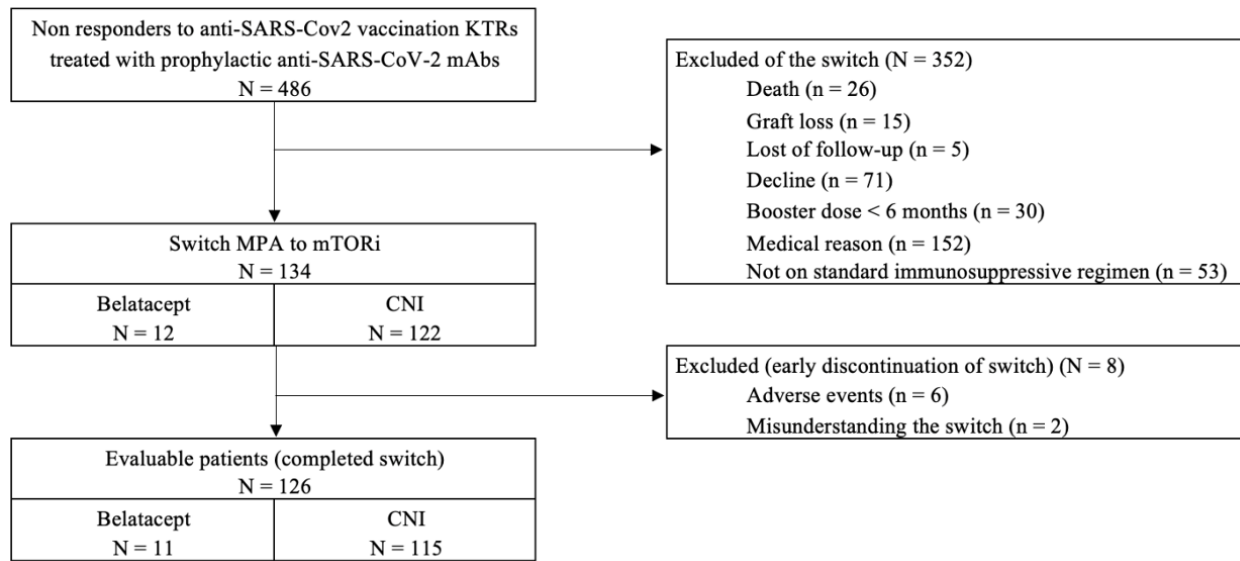


Figure 2: Flow chart of the study. KTRs: kidney transplant recipients. mAbs: monoclonal antibodies. MPA: mycophenolic acid. mTORi: inhibitors of mammalian target of rapamycin. CNI: calcineurin inhibitors.

Median (IQR) age was 69 (61-73) years, and 82/134 (60.4%) patients were male. Median (IQR) transplant vintage was 4.9 (2.3-9.8) years. Among the 134 KTRs, 122 received CNI-based regimen while 12 patients received Belatacept (Table I).

Table I - Baseline characteristics

Variable	Total (N = 134)
Demographic characteristics	
Age, years; median (IQR)	69 (61-73)
Male, n (%)	82 (60,4%)
Body Mass Index, kg/m ² ; median (IQR)	25.7 (23.1-30.2)
Cause of end-stage kidney disease, n (%)	
Glomerular disease	34 (25%)
Polycystic kidney disease	28 (21%)
Vascular causes	13 (10%)
Diabetes	17 (13%)
Tubulo-interstitial nephropathy	6 (4%)
Uropathy	5 (4%)
Others/unknown	31 (24%)
Comorbidities	
Diabete, n (%)	94 (70.1%)
Arterial hypertension, n (%)	113 (84.3%)
Transplant-related data	
First transplant, n (%)	120 (89%)
Time since transplantation, years; median (IQR)	4.9 (2.3-9.8)
Induction therapy, n (%)	
Anti-lymphocyte serum	50 (37%)
Anti-IL2	83 (61%)
Immunosuppressive maintenance therapy, n (%)	
Belatacept, MPA	1 (0,7%)
Belatacept, MPA, CS	11 (8,2%)
CyA/Tac, MPA	51 (38.1%)
CyA/Tac, MPA, CS	71 (53%)
Daily MPA dose, mg/j; median (IQR)	
Cellcept	1500 (1000-1500)
Myfortic	720 (720-1080)
CNI trough level, ug/L; median (IQR)	
Tac	6.1 (5-7)
CyA	84 (69-97)
Biologic data	
GFR, ml/min/1,7m ² ; median (IQR)	46 (34-61)
Lymphocytes, G/L; median (IQR)	1.4 (1-1.9)
Anti-Spike IgG data	
Anti-Spike IgG, BAU/mL; median (IQR)	
Post-complete initial vaccination (3 doses)	0,3 (0,1-7,8)
Pre-booster vaccination	880,5 (436,1-1704,1)
Time between administration of anti-SARS-Cov-2 mAbs to pre-booster anti-Spike IgG assay, days; median (IQR)	184 (153-215)

Continuous data were presented as median (interquartile range, IQR). Categorical data were described by frequencies and percentages. IL2, interleukin 2; CyA, cyclosporin A; Tac, tacrolimus; MPA, mycophenolic acid; CS, corticosteroids; CNI, calcineurin inhibitor; GFR, glomerular filtration rate.

3.2 Primary outcome: anti-spike IgG kinetic model

The final kinetic model described satisfactorily anti-spike IgG levels over time data (supplemental file). Elimination half-lives of Ronapreve® and Evusheld® were 40 and 64 days, respectively. Treatment switch significantly increased anti-S IgG endogenous production by approximately 10000 fold ($LRT=68.72$, $p=8.4 \cdot 10^{-19}$). The value of k_{in} was $38 \cdot (1-0.9998) = 0.000714$ and 38.0 BAU/mL/day before and after switch, respectively.

Simulations of anti-spike IgG levels confirmed the longer residence of Ronapreve® compared to Evusheld® (figure 3A): following a single mAb infusion, the median anti-spike IgG level remained superior to 260 BAU/mL during 190 days and 320 days for Ronapreve® and Evusheld®, respectively (figure 3B). Following a single mRNA dose, anti-spike IgG levels were superior to 260 BAU/mL up to 300 days for 2.3% and 50% of patients before and after treatment switch, respectively (figures 3A and 3B). In addition, increased GFR were associated with increased median anti-spike IgG levels and therefore with increased to reach IgG level superior to 260 BAU/mL: a GFR = 40 mL/min is associated with median IgG level superior to 260 BAU/mL (figure 3C). Finally, 55.5% of patients presented anti-spike IgG levels superior to 260 BAU/mL for more than 500 days (figure 3D).

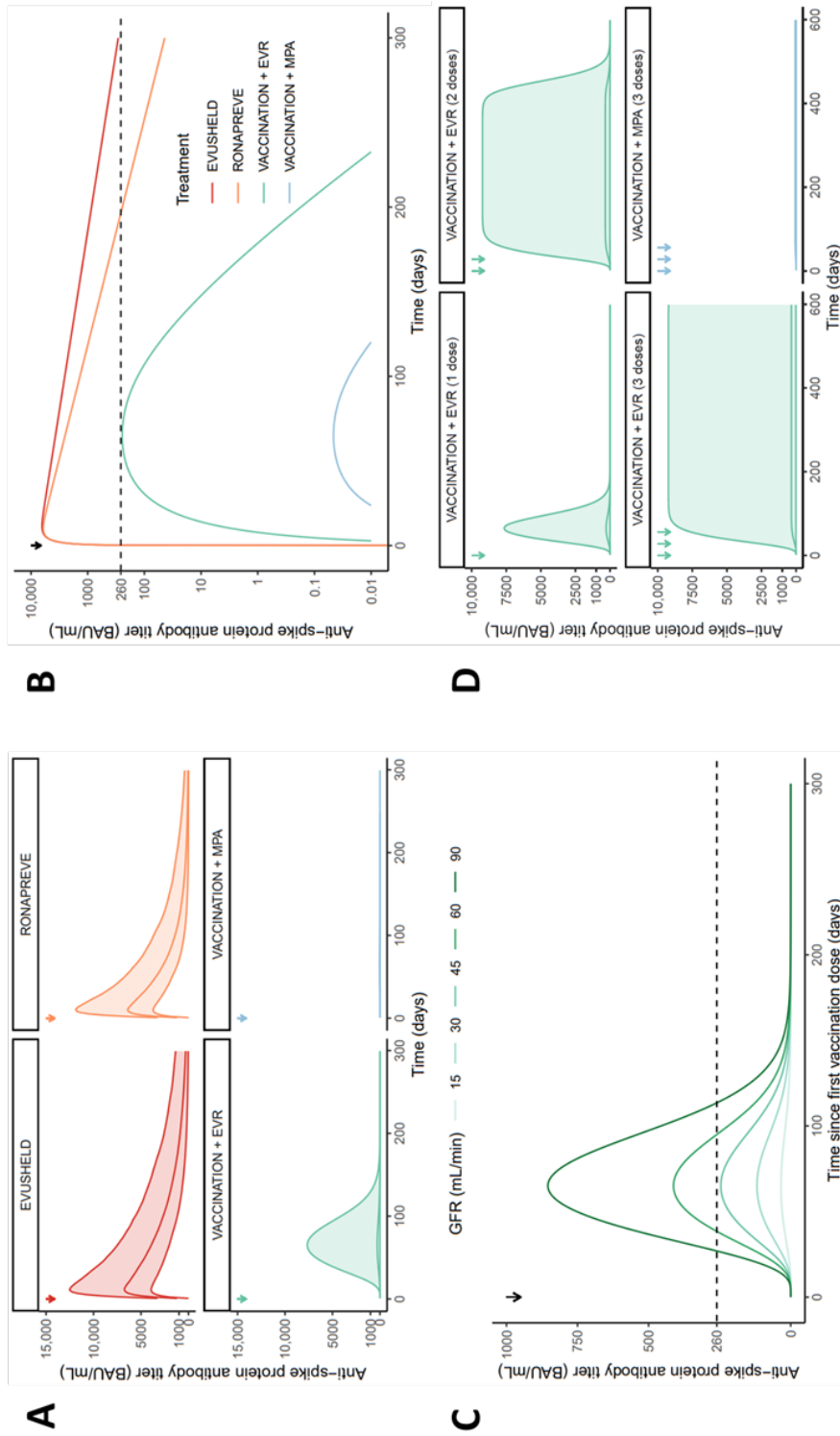


Figure 3. Simulations of 90% prediction intervals (PI90, figure A), and median (figure B) anti-spike IgG levels following a single injection of 300 mg Ronapreve® (orange), of 300 mg Evusheld® (red) and of one anti-spike mRNA booster (green) after (left) and before (right) switch. Simulations of median anti-spike IgG levels following a single anti-spike mRNA injection for different glomerular filtration rate (GFR) values (figure C). Simulation of PI90 following 1, 2, and 3 mRNA injections every 28 days (figure D). Arrows are administrations/injections, lines and areas are median level profiles, are 90% prediction intervals (PI90), respectively.

3.3 Secondary outcomes

The immunosuppressive regimen switch was overall well-tolerated in all KTRs (Table II). There were 6 early discontinuations of the switch because of severe adverse events: 4 cases of pneumonitis (3%), 1 case of severe diarrhea (0,7%) and 1 case of acute renal failure (0,7%).

Some minor adverse events were described as edema (3,7%), asthenia (4,5%) or diarrhea (2,2%). During the follow-up period, we detected neither graft rejection nor formation of *de novo* DSA.

Table II: Adverse events

<i>Serious adverse event¹</i>	<i>Total (n = 134)</i>
Rejection n (%)	0 (0%)
Pneumonitis n (%)	4 (3%)
Diarrhea n (%)	1 (0,7%)
Acute renal failure n (%)	1 (0,7%)
<i>Other adverse event²</i>	
Myalgia n (%)	1 (0,7%)
Edema n (%)	5 (3,7%)
Headache n (%)	1 (0,7%)
Asthenia n (%)	6 (4,5%)
Arthralgia n (%)	1 (0,7%)
Diabete imbalance n (%)	1 (0,7%)
Diarrhea n (%)	3 (2,2%)
Blood pressure imbalance n (%)	2 (1,5%)
Facial erythema n (%)	1 (0,7%)
Healing disorders n (%)	1 (0,7%)

¹Discontinuation of the protocol or hospitalization necessity.

²Protocole still going on.

For one-year follow-up, only one KTR has developed a severe SARS-CoV-2 infection with admission in ICU. Fourteen (10,4%) KTRs had a SARS-CoV-2 infection but without hospitalization.

After switch from MPA and or Belatacept to mTORi, 42 KTRs have received a new mRNA booster dose at median (IQR) time delay of 273 days (245-303 days) after switch and presented a non-significant trend ($p = 0.07$) towards increasing median (IQR) anti-spike IgG levels before and after new mRNA booster dose: 291,3 BAU/mL (90,7-748,6) and 650,3 BAU/mL (63,7-1206,7) ($p=0;07$), respectively. (Figure 4).

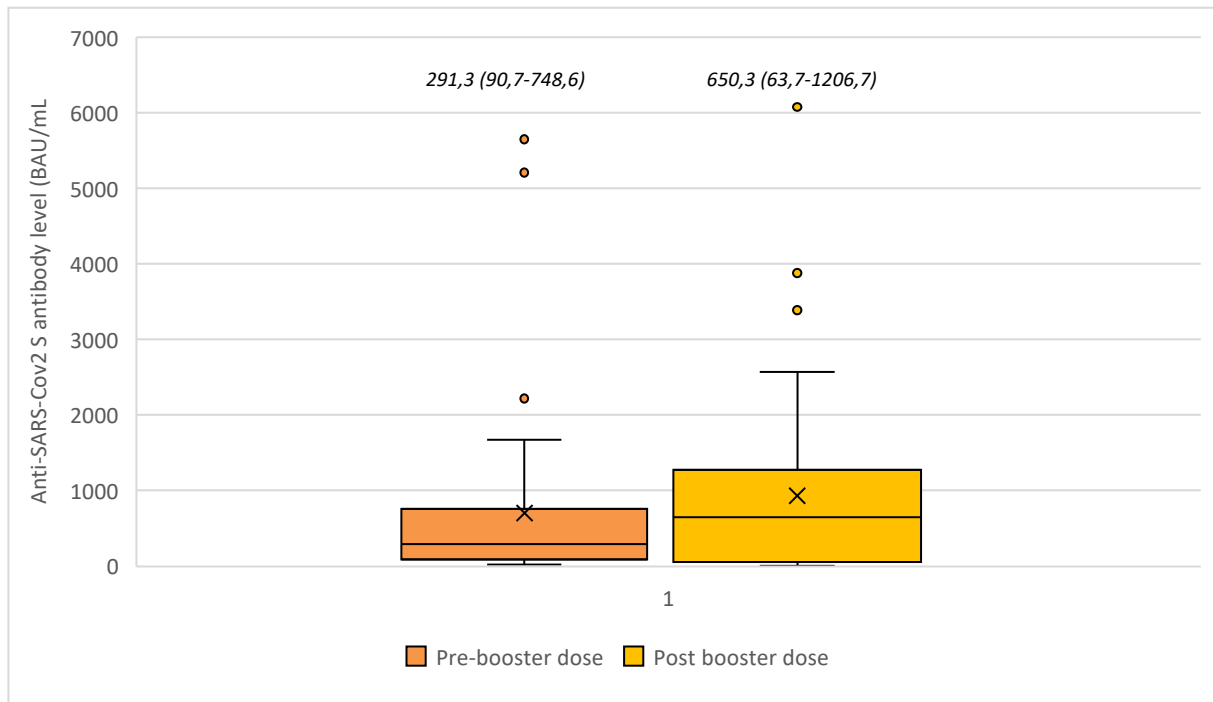


Figure 4: The anti-SARS-CoV-2 S IgG level (median (IQR) pre and post last vaccination at least 6 months after the switch of immunosuppressive treatment on 42 KTRs. After the post switch booster dose, anti-SARS-Cov-2 S antibody level increased but was not significantly higher. (* $p = 0,07$, Bilateral Wilcoxon paired test with alpha risk of 0.05).

4 Discussion

To our knowledge, this study is the first to quantify the effect a temporary switch from MPA and/or belatacept to mTORi before anti-SARS-CoV-2 mRNA booster on anti-spike IgG endogenous production in KTRs with no prior vaccinal response following three anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine. We showed that switch of immunosuppressive regimen dramatically increased this production by more than 10000fold compared to their initial vaccine response. We showed a seroconversion rate of 50% seroconversion rate after a booster dose.

Many studies reported that KTRs have a lower immune response to vaccination compared to overall population, partly due to immunosuppression, particularly to MPA and belatacept (30,56,60). The standard immunosuppressive regimen composed of CNI, MPA and CS provided lower immune response to many vaccines, such influenza, hepatitis A and SARS-CoV-2 (23,24,26). The primary interest of our investigation was to concurrently investigate the effects on the immune response of: withholding MPA and or belatacept to enhance immune function (47–49) and incorporating an mTORi to increase vaccine immune response (52,57,58) while minimizing the risk of graft rejection (61). A limited number of studies have showed enhanced immune response following a short pause of MPA treatment, but they described a risk of developing DSA (49). A previous study investigated the efficacy of switching from MPA to mTORi in a small cohort of KTRs, including both vaccine responders and non-responders (54).

We found that the 4-week period of switch, made of 2 weeks pre- and post-booster dose, was deemed sufficient for immunosuppressive drug modification. In contrast, a previous study with a shorter duration (2 weeks) demonstrated an inadequate immune response (62).

The immune system requires a certain timeframe to recover after immunosuppressive drug suppression, thereby necessitating a minimum of 2 weeks of immunosuppressive regimen switching prior to vaccination. This allows restoring the immune system and therefore to mount an immune response to vaccination over the following 2 weeks. From a safety perspective, this time interval was deemed suitable, as in our study no rejection or de novo DSA formation was observed during the 1-year follow-up period. Indeed, a longer MPA withdrawal was associated with resurgence of pre-existing DSA in one-third of patient.

In addition to anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine, confounding factors are bound to influence anti-spike IgG levels: administration of anti-SARS-CoV-2 mAbs and SARS-CoV-2 infection. Indeed, anti-spike serology by CMIA do not discriminate IgG from mAbs, SARS-CoV-2

vaccine and infection. These factors prevented us from a simple comparison of these levels before and after switch. This issue was overcome by population kinetic modeling. This approach allowed describing variations of outcomes (drug or biomarker concentrations notably) over time. Our model was able to quantify the influence of these factors influencing anti-spike IgG levels, including anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines and to compare IgG kinetics before vs. after switch, even in presence of confounding factors. Specifically, we observed a significant association between high GFR and increased endogenous anti-spike IgG production. This result is consistent with previous studies reported in the literature (31,60).

To evaluate the efficacy of seroconversion in previously NRV KTRs following immunosuppressive regimen switch and SARS-CoV-2 vaccine booster administration, we monitored the incidence of SARS-CoV-2 infection occurring after the protocol implementation. Our analysis revealed a single case of severe infection requiring intensive care unit hospitalization. Of note, this study was conducted during a period of low SARS-CoV-2 infection incidence, with a reported rate of 11 cases per 100,000 inhabitants in France in June 2023, compared to 4,000 cases per 100,000 inhabitants in January 2022, which underscores the potential impact of vaccine-induced immunity on disease (63).

Following the long-term transition from MPA to mTORi, 42 patients received a new vaccine booster dose at least 6 months after the switch period. After this new booster, we observed an increase in anti-spike IgG levels, albeit falling short of statistical significance. Since, after switch period, patients recovered standard immunosuppressive regimen, this suggests that temporary withdrawal of MPA or belatacept might trigger delayed increase in immune response to mRNA booster.

Nevertheless, our study presents several limitations. Firstly, our study is an observational, single-center trial although we found a considerable improvement of immune response to mRNA booster following switch in immunosuppressive regimen, our study does not pretend to replace a randomized controlled clinical trial.

Second, we only assessed anti-spike IgG titers and we were not able to investigate the virus-neutralizing potential of IgG, as this would require a controlled laboratory setting. However, it has been previously established that both anti-spike IgG levels and neutralizing antibodies are correlated with protection against SARS-CoV-2 infection, and have been shown to prevent acquisition of the virus (20,22). However, it is important to acknowledge that asymptomatic infected individuals may not have been detected, as our analysis did not include anti-nucleocapsid (N) antibody tests. These could have influenced anti-spike IgG levels.

Further studies with a larger sample size, including patients with higher immunological risk profiles, and extended follow-up periods are necessary to investigate thoroughly the benefit of switching from MPA to mTORi in enhancing vaccination efficacy. The significant decline in SARS-CoV-2 infection rates may hinder the feasibility of conducting a prospective, randomized controlled trial. Nevertheless, this approach should be considered for future mRNA-based vaccine studies to provide valuable insights into vaccine development and optimization.

In conclusion, we showed a significant increase of the immune response following a vaccine booster dose during the switch strategy, in KTRs who had previously failed to respond to vaccination, with no obvious loss of immunosuppressive activity. Notably, this improved response was achieved by switching from MPA and/or belatacept to mTORi 2 weeks prior to booster administration and maintained for an additional 2 weeks. This strategy appears to be a reasonable approach to enhance seroconversion rates and might be applied to other vaccination protocols. Future studies are needed to validate this strategy.

References

1. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, Khalpey Z, Riaz IB, Kaplan B, et al. Survival Benefit of Solid-Organ Transplant in the United States. *JAMA Surg.* 1 mars 2015;150(3):252.
2. Strohmaier S, Wallisch C, Kammer M, Geroldinger A, Heinze G, Oberbauer R, et al. Survival Benefit of First Single-Organ Deceased Donor Kidney Transplantation Compared With Long-term Dialysis Across Ages in Transplant-Eligible Patients With Kidney Failure. *JAMA Netw Open.* 7 oct 2022;5(10):e2234971.
3. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases.* juin 2019;73(6):866-79.
4. Azzi Y, Bartash R, Scalea J, Loarte-Campos P, Akalin E. COVID-19 and Solid Organ Transplantation: A Review Article. *Transplantation.* janv 2021;105(1):37-55.
5. Röltgen K, Boyd SD. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell Host & Microbe.* juill 2021;29(7):1063-75.
6. Min L, Sun Q. Antibodies and Vaccines Target RBD of SARS-CoV-2. *Front Mol Biosci.* 22 avr 2021;8:671633.
7. Bertholom C. Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Option/Bio.* janv 2021;32(627-628):15-7.
8. Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Greze C, Kamar N, et al. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *American Journal of Transplantation.* mars 2021;21(3):1295-303.
9. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 nov 2020;35(11):1973-83.
10. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney International.* déc 2020;98(6):1549-58.
11. Okumura K, Nishida S, Dhand A. Trends in COVID-19 Mortality Among Solid Organ Transplant Recipients: Implications for Prevention. *Transplantation.* août 2022;106(8):e380-1.
12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 20 août 2020;584(7821):430-6.
13. Appelman B, Oppelaar JJ, Broeders L, Wiersinga WJ, Peters-Sengers H, Vogt L, et al. Mortality and readmission rates among hospitalized COVID-19 patients with varying stages of chronic kidney disease: a multicenter retrospective cohort. *Sci Rep.* 10 févr 2022;12(1):2258.
14. Kolla E, Weill A, Zaidan M, De Martin E, Colin De Verdiere S, Semenzato L, et al. COVID-19 Hospitalization in Solid Organ Transplant Recipients on Immunosuppressive Therapy. *JAMA Netw Open.* 7 nov 2023;6(11):e2342006.
15. Terrec F, Jouve T, Malvezzi P, Janbon B, Naciri Bennani H, Rostaing L, et al. Belatacept Use after Kidney Transplantation and Its Effects on Risk of Infection and COVID-19 Vaccine Response. *JCM.* 3 nov 2021;10(21):5159.

16. Bellavite P, Ferraresi A, Isidoro C. Immune Response and Molecular Mechanisms of Cardiovascular Adverse Effects of Spike Proteins from SARS-CoV-2 and mRNA Vaccines. *Biomedicines*. 3 févr 2023;11(2):451.
17. Al-Shudifat AE, Al-Tamimi M, Dawoud R, Alkhateeb M, Mryyian A, Alahmad A, et al. Anti-S and Anti-N Antibody Responses of COVID-19 Vaccine Recipients. *Vaccines*. 22 août 2023;11(9):1398.
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2603-15.
19. Hou YC, Lu KC, Kuo KL. The Efficacy of COVID-19 Vaccines in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation Patients: A Narrative Review. *Vaccines*. 10 août 2021;9(8):885.
20. Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. nov 2021;27(11):2032-40.
21. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. juill 2021;27(7):1205-11.
22. Dolscheid-Pommerich R, Bartok E, Renn M, Kümmerer BM, Schulte B, Schmithausen RM, et al. Correlation between a quantitative anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA and neutralization activity. *Journal of Medical Virology*. janv 2022;94(1):388-92.
23. Prasoppokakorn T, Vanichanan J, Chaiteerakij R, Jutivorakool K, Udomkarnjananun S, Pongpirul K, et al. A randomized controlled trial of comparative effectiveness between the 2 dose and 3 dose regimens of hepatitis a vaccine in kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 8 janv 2021;11(1):50.
24. Egli A, Humar A, Widmer LA, Lisboa LF, Santer DM, Mueller T, et al. Effect of Immunosuppression on T-Helper 2 and B-Cell Responses to Influenza Vaccination. *Journal of Infectious Diseases*. 1 juill 2015;212(1):137-46.
25. Manuel O, Pascual M, Hoschler K, Giulieri S, Alves D, Ellefsen K, et al. Humoral Response to the Influenza A H1N1/09 Monovalent AS03-Adjuvanted Vaccine in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 15 janv 2011;52(2):248-56.
26. Mulley WR, Visvanathan K, Hurt AC, Brown FG, Polkinghorne KR, Mastorakos T, et al. Mycophenolate and lower graft function reduce the seroresponse of kidney transplant recipients to pandemic H1N1 vaccination. *Kidney International*. juill 2012;82(2):212-9.
27. Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2 mars 2022;e068632.
28. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, Kubanek A, Piotrowska M, Dąbrowska M, et al. Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study—The COViNEPH Project. *Vaccines*. 12 oct 2021;9(10):1165.
29. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, Herrera S, Del Risco-Zevallos J, Casals-Urquiza J, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. août 2021;21(8):2727-39.
30. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *American Journal of Transplantation*. août 2021;21(8):2719-26.

31. Frölke SC, Bouwmans P, Messchendorp AL, Geerlings SE, Hemmelder MH, Gansevoort RT, et al. Predictors of Nonseroconversion to SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Direct*. 7 oct 2022;8(11):e1397.
32. Prendecki M, Willicombe M. SARS-CoV-2 vaccine strategies in kidney transplant recipients. *The Lancet Infectious Diseases*. mars 2023;23(3):263-4.
33. Kho MML, Messchendorp AL, Frölke SC, Imhof C, Koomen VJ, Malahe SRK, et al. Alternative strategies to increase the immunogenicity of COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients not responding to two or three doses of an mRNA vaccine (RECOVAC): a randomised clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*. mars 2023;23(3):307-19.
34. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney International*. juin 2021;99(6):1498-500.
35. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA*. 21 sept 2021;326(11):1063.
36. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 1 juin 2021;325(21):2204.
37. Masset C, Benotmane I, Dantal J, Garandeau C, Gauthier-Vargas G, Cantarovich D, et al. A fourth SARS-CoV-2 mRNA vaccine in strictly seronegative kidney transplant recipients. *Kidney International*. avr 2022;101(4):825-6.
38. Yahav D, Rahamimov R, Mashraki T, Ben-Dor N, Steinmetz T, Agur T, et al. Immune Response to Third Dose BNT162b2 COVID-19 Vaccine Among Kidney Transplant Recipients—A Prospective Study. *Transpl Int*. 21 avr 2022;35:10204.
39. Marlet J, Gatault P, Maakaroun Z, Longuet H, Stefic K, Handala L, et al. Antibody Responses after a Third Dose of COVID-19 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Patients Treated for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Vaccines*. 23 sept 2021;9(10):1055.
40. Sanders JSF, Bemelman FJ, Messchendorp AL, Baan CC, Van Baarle D, Van Binnendijk R, et al. The RECOVAC Immune-response Study: The Immunogenicity, Tolerability, and Safety of COVID-19 Vaccination in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis, or Living With a Kidney Transplant. *Transplantation*. avr 2022;106(4):821-34.
41. Dhand A, Lobo SA, Wolfe K, Feola N, Lee L, Nog R, et al. Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience. *Transplantation*. juill 2021;105(7):e68-9.
42. Deeks ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs*. nov 2021;81(17):2047-55.
43. L'Avis T. RONAPREVE (casirivimab / imdevimab) - Prévention de la Covid-19.
44. Bierle DM, Ganesh R, Razonable RR. Breakthrough COVID-19 and casirivimab-imdevimab treatment during a SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) surge. *Journal of Clinical Virology*. déc 2021;145:105026.
45. Bertrand D, Laurent C, Lemée V, Lebourg L, Hanoy M, Le Roy F, et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody prophylaxis and vaccination on the Omicron variant of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Kidney International*. août 2022;102(2):440-2.

46. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *American Journal of Transplantation*. déc 2022;22(12):3130-6.
47. Kantauskaite M, Müller L, Kolb T, Fischer S, Hillebrandt J, Ivens K, et al. Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. févr 2022;22(2):634-9.
48. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Jens A, Stefanski AL, Hammett C, Osmanodja B, et al. Temporary antimetabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *JCI Insight*. 9 mai 2022;7(9):e157836.
49. Benning L, Morath C, Kühn T, Bartenschlager M, Kim H, Beimler J, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in previous non-responder kidney transplant recipients after short-term withdrawal of mycophenolic acid. *Front Med*. 18 août 2022;9:958293.
50. Osmanodja B, Ronicke S, Budde K, Jens A, Hammett C, Koch N, et al. Serological Response to Three, Four and Five Doses of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients [Internet]. *Nephrology*; 2022 mars [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.03.23.22270017>
51. Ye L, Lee J, Xu L, Mohammed AUR, Li W, Hale JS, et al. mTOR Promotes Antiviral Humoral Immunity by Differentially Regulating CD4 Helper T Cell and B Cell Responses. *Dermody TS, éditeur. J Virol*. 15 févr 2017;91(4):e01653-16.
52. Araki K, Turner AP, Shaffer VO, Gangappa S, Keller SA, Bachmann MF, et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature*. 2 juill 2009;460(7251):108-12.
53. He L, Zang A, Du M, Ma D, Yuan C, Zhou C, et al. mTOR regulates TLR-induced c-fos and Th1 responses to HBV and HCV vaccines. *Virol Sin*. juin 2015;30(3):174-89.
54. Banjongjit A, Phirom S, Phannajit J, Jantarabekjakul W, Paitoonpong L, Kittanamongkolchai W, et al. Benefits of Switching Mycophenolic Acid to Sirolimus on Serological Response after a SARS-CoV-2 Booster Dose among Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. *Vaccines*. 9 oct 2022;10(10):1685.
55. Chavarot N, Ouedrani A, Marion O, Leruez-Ville M, Vilain E, Baaziz M, et al. Poor Anti-SARS-CoV-2 Humoral and T-cell Responses After 2 Injections of mRNA Vaccine in Kidney Transplant Recipients Treated With Belatacept. *Transplantation*. sept 2021;105(9):e94-5.
56. Chavarot N, Morel A, Leruez-Ville M, Vilain E, Divard G, Burger C, et al. Weak antibody response to three doses of mRNA vaccine in kidney transplant recipients treated with belatacept. *American Journal of Transplantation*. déc 2021;21(12):4043-51.
57. Netti GS, Infante B, Troise D, Mercuri S, Panico M, Spadaccino F, et al. mTOR inhibitors improve both humoral and cellular response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT16b2 vaccine in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. mai 2022;22(5):1475-82.
58. Mannick JB, Giudice GD, Lattanzi M, Valiante NM, Praestgaard J, Huang B, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly.
59. Lin YCJ, Evans DH, Robbins NF, Orjuela G, Hu Q, Samson R, et al. Utilization of the Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant Assay To Identify High-Titer Anti-SARS-CoV-2 Neutralizing Plasma against Wild-Type and Variant SARS-CoV-2 Viruses. *Mostafa HH, éditeur. Microbiol Spectr*. 26 oct 2022;10(5):e02811-22.

60. Caillard S, Thaumat O. COVID-19 vaccination in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* déc 2021;17(12):785-7.
61. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation.* sept 2019;103(9):1953-63.
62. Regele F, Heinzl A, Hu K, Raab L, Eskandary F, Faé I, et al. Stopping of Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Recipients for 2 Weeks Peri-Vaccination Does Not Increase Response to SARS-CoV-2 Vaccination—A Non-randomized, Controlled Pilot Study. *Front Med.* 10 juin 2022;9:914424.
63. Santé Publique France. Chiffres clés de la COVID 19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>

Supplemental file

Kinetic model

The goal of this study was to investigate the potential influence of immunosuppressive treatment switch on immune response induced by anti-spike mRNA injection. We developed a kinetic model describing the kinetics of anti-spike IgG levels over time. This model, derived from pharmacokinetic and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) models, allowed the quantification of endogenous production kinetics of anti-spike IgG using a zero-order input rate constant (k_{in}), and its modulation following immunosuppressive treatment switch. The k_{in} parameter (BAU/mL/day) is a zero-order parameter describing the intensity of anti-spike IgG production; the more the k_{in} value, the more intensive this production. In addition to vaccination, anti-spike IgG levels are susceptible to be influenced by other factors, such as treatment with anti-spike mAbs, i.e. casirivimab/imdevimab (Ronapreve®) and tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®), and SARS-CoV-2 infection (COVID), which necessitated the development of several model components. Details regarding the mathematical model are given in supplemental file.

Treatment with monoclonal antibodies. To describe variations of anti-spike IgG level due to mAb treatment, we used a one-compartment pharmacokinetic with absorption and elimination kinetics:

$$\frac{dA}{dt} = Inmab(t) - k_a \cdot A$$

$$\frac{dC}{dt} = k_a \cdot A - k_e \cdot C$$

Where A is monoclonal antibody amount, being A_{ron} and A_{evu} for Ronapreve® and Evusheld®, respectively, k_a is first-order absorption rate, $Inmab(t)$ is the function of monoclonal antibody infusions, C is concentration of anti-S antibody (BAU/mL), being C_{ron} and C_{evu} for Ronapreve® and Evusheld®, respectively and k_e is first order elimination rate constant. Different values of k_e were estimated for Ronapreve® ($k_{e,ron}$) and Evusheld® ($k_{e,evu}$). Volume of distribution (L) was estimated while bioavailability (F) and absorption rate constant (k_a) were fixed to 70% and 0.30 day⁻¹, respectively.

Vaccination against SARS-CoV2. The kinetics of anti-spike IgG endogenous production following injections of anti-spike mRNA was described using a transit kinetic model, characterized by sequential compartments representing the different immune mechanisms leading to delayed antibody production. The kinetics of anti-spike IgG endogenous production following vaccine injection is:

$$\frac{dVAC_0}{dt} = Invac(t) - k_{VAC} \cdot VAC_0$$

Where VAC_0 is compartment of vaccine injection, $Invac(t)$ is the function of vaccine injections and k_{VAC} is vaccine elimination rate constant.

Before immunosuppressive treatment switch, $E(VAC)$, the function describing modulation of endogenous anti-spike IgG production due to vaccine is defined as:

$$E(VAC) = k_{in} \cdot (1 - E_{max})$$

where E_{max} quantifies the increase of antibody production after to switch. After switch, $E(VAC)$ is written as :

$$E(VAC) = k_{in} \cdot \left(\frac{k_{VAC} \cdot VAC_0}{K_{50} + k_{VAC} \cdot VAC_0} \right)$$

Where K_{50} is vaccine elimination rate leading to 50% of k_{in} value.

The kinetics of vaccine-induced IgG transit is:

$$\frac{dVAC_1}{dt} = -k_{in} \cdot E(VAC) - k_{tr} \cdot VAC_1$$

$$\frac{dVAC_2}{dt} = -k_{tr} \cdot VAC_1 - k_{tr} \cdot VAC_2$$

$$\frac{dVAC_3}{dt} = -k_{tr} \cdot VAC_2 - k_{tr} \cdot VAC_3$$

$$\frac{dVAC_4}{dt} = -k_{tr} \cdot VAC_3 - k_{tr} \cdot VAC_4$$

$$\frac{dVAC_5}{dt} = -k_{tr} \cdot VAC_4 - k_{tr} \cdot VAC_5$$

Where VAC_i is anti-spike IgG level in the i^{th} transit compartment and k_{tr} is first-order transit rate constant. The delay between vaccination and IgG release in serum is quantified using the mean transit time (MTT) parameter which depends on the number of transit compartments ($n=5$) and k_{tr} , such as $MTT = (n+1)/k_{tr}$.

SARS-CoV-2 infection. The kinetics of antibody production following COVID was described using a transit kinetic model similar to SARS-CoV-2 vaccination similar to anti-spike mRNA injection.

The kinetics of anti-spike IgG endogenous production following COVID is:

$$\frac{dCVD_0}{dt} = InCVD(t) - k_{CVD} \cdot CVD_0$$

Where CVD_0 is compartment of infection, $InCVD(t)$ is the function of on infection occurrence and k_{CVD} is infection elimination rate constant.

$E(CVD)$, the function describing modulation of endogenous anti-spike IgG production due to COVID is defined as:

$$E(CVD) = k_{in,CVD} \cdot \left(\frac{k_{CVD} \cdot CVD_0}{K_{CVD,50} + k_{CVD} \cdot CVD_0} \right)$$

Where $K_{CVD,50}$ is infection elimination rate leading to 50% of $k_{in,CVD}$ value.

The kinetics of COVID-induced IgG transit is:

$$\frac{dCVD_1}{dt} = -k_{in,CVD} \cdot E(CVD) - k_{tr} \cdot CVD_1$$

$$\frac{dCVD_2}{dt} = -k_{tr} \cdot CVD_1 - k_{tr} \cdot CVD_2$$

$$\frac{dCVD_3}{dt} = -k_{tr} \cdot CVD_2 - k_{tr} \cdot CVD_3$$

$$\frac{dCVD_4}{dt} = -k_{tr} \cdot CVD_3 - k_{tr} \cdot CVD_4$$

$$\frac{dCVD_5}{dt} = -k_{tr} \cdot CVD_4 - k_{tr} \cdot CVD_5$$

Where $k_{in,CVD}$ is COVID-induced IgG input rate constant CVD_i is anti-spike IgG level in the i^{th} transit compartment and k_{tr} is first-order transit rate constant. The delay between COVID and IgG release in serum is quantified using the mean transit time (MTT_{CVD}) parameter which depends on the number of transit compartments ($n=5$) and $E(CVD)$ is modulator of endogenous anti-spike IgG production.

Observed anti-spike IgG levels over time, noted $C(t)$, was the sum of all model components:

$$C(t) = C_{ron} + C_{evu} + VAC_5 + CVD_5.$$

To insure homoscedasticity of anti-spike IgG levels, a Box-Cox transformation was applied using Wessa Statistics Software. Optimal value of transformation parameter was 0.28; transformed values of anti-spike IgG levels were obtained by $CBC = (C^{0.28} - 1)/0.28$. Anti-spike IgG concentration below LOD were left-censored, whereas concentration above upper limit of quantitation (ULOQ) that were not diluted properly were right-censored.

Model development

To build the kinetic model, the different model components (Ronapreve® and Evusheld® treatments, vaccination, and COVID) were sequentially added. For each model component, the model was compared to a reference model without the component (supplemental file). The influence of switch on endogenous anti-spike IgG input was tested by comparing the model to a reference model without E_{max} parameter, i.e. with the same k_{in} value before and after switch. This comparison was made using Likelihood Ratio Test (LRT), assuming that the difference in $-2 \cdot \ln(\text{likelihood})$ (-2LL) of both models follows a χ^2 distribution.

Parameter estimation

Model parameter estimation was made using nonlinear mixed-effect modeling (population approach). This approach consists in describing interindividual distribution of model

parameters (often called “structural parameters”) in a given patient population by estimating mean and interindividual variance of each of them. However, even if mean value of all model parameters is estimable, this is usually not the case for interindividual variances; their value is fixed to 0 if not sufficiently accurate. Using a population approach, data from all individuals in the population are computed simultaneously to estimate the interindividual distribution of parameters of interest. This interindividual distribution allows the quantification of (i) the “mean” (referred as “typical”) value of each parameter, (ii) the interindividual variability (referred as “interindividual variance”). In addition, population approach allows not only testing, but also quantifying the influence of individual sources of variability (“covariates”). This test is made as in most of multivariate statistical analyses. Each model has an associated objective function value (OFV) value; the lower the OFV, the better the data fitting. The OFV (most often -2LL) is used to compare two nested models; for which the difference in OFV is assumed to follow a χ^2 distribution.

Population analysis was carried out using the nonlinear mixed-effect modeling software Monolix Suite 2023 (Lixoft®, Antony, France). To reach the best convergence of the SAEM (Stochastic Approximation Expectation-Maximization) algorithm, a large number of iterations (500 and 200 for iteration kernels K1 and K2, respectively) was used for each run. The Fisher information matrix and -2.ln.likelihood were computed using stochastic approximation and importance sampling, respectively.

Structural model development

To build the kinetic model, the different model components (Ronapreve® and Evusheld® treatments, vaccination, and COVID) were sequentially added. For each model component, the model was compared to a reference model without the component. These models were compared using the Bayesian Information Criterion (BIC) which is calculated as follows:

$$\text{BIC} = -2\text{LL} + \log(N) \cdot P$$

Where N is the number of subjects and P the number of model parameters to be estimated. The best model corresponds to the lowest value of BIC, evaluated by the difference of BIC (ΔBIC).

The influence of switch on endogenous anti-spike IgG input was tested by comparing the model to a reference model without Emax parameter, i.e. with the same k_{in} value before and after switch. This comparison was made using LRT.

Statistical models

Statistical models allow describing interindividual variability and residual error.

Interindividual model. Structural parameters (θ) were assumed to follow a lognormal law, interindividual model was therefore exponential i.e. $\theta_i = \theta_{TV} \cdot \exp(\eta_i)$, where θ_i is the estimated individual parameter, θ_{TV} is the typical value of the parameter and η_i is the random effect for the i^{th} patient. Values of η_i were assumed to be normally distributed with mean 0 and variance ω^2 . Interindividual variances that could not be estimated properly were fixed to 0.

Residual model. Additive, proportional and mixed additive-proportional models were tested.

Covariate model. The association of the following covariates on model parameters for which interindividual standard deviations were estimable were tested. Demographic characteristics: age, sex, body weight (BW), height; biochemical parameters: glomerular filtration rate (GFR), lymphocyte count; associated diseases: diabetes, arterial hypertension, renal diseases; and graft history, MPA dose, CNI trough levels.

The influence of a binary covariate (CAT) on typical parameter θ was implemented as $\ln(\theta_{TV}) = \ln(\theta_{CAT=0}) + \beta_{CAT=1}$, where $\theta_{CAT=0}$ is the value of θ for an arbitrary reference category and $\beta_{CAT=1}$ is the value of θ_{TV} for the other category. Continuous covariates (COV) were centred on their median as follows: $\theta_{TV} = \theta_0 \times (\text{COV}/\text{med}(\text{COV}))^{\beta_{\text{cov}}}$, where θ_0 is value of θ for a median subject, β_{COV} quantifies the influence of COV on θ and $\text{med}(\text{COV})$ is the median value of COV in the population. As for BW, β was fixed to 1.

The influence of potential covariates on structural parameters was assessed in two steps: (1) an univariate step in which the influence of each covariate on model parameters associated with interindividual variability was tested separately. Covariates displaying a significant association with model parameters ($\alpha < 0.1$) were kept for the (2) multivariate step, in which forward and backward stepwise process was made. Covariates displaying a significant association with model parameters when added during forward ($\alpha < 0.05$) and then removed from ($\alpha < 0.02$) covariate model were kept in the final model.

Model goodness of fit and evaluation

The goodness-of-fit was assessed for each model by plotting individually predicted (IPRED) concentrations versus observed concentrations. Population predictions were obtained using typical parameters, which include explained variability (i.e. population estimates and covariates), whereas individually predicted concentrations were obtained using individual parameters, which include both explained and unexplained (i.e. the random effects η_i for each PK parameter). In addition, the goodness-of-fit was evaluated by the distribution of residuals evaluated by graphical inspection of population (PWRES) and individual (IWRES) and normalized prediction distribution errors (NPDE). These residuals should be close to a standard normal distribution (i) to confirm a satisfactory description of the data using the model and (ii) to allow LRT tests.

Results

The final kinetic model described satisfactorily anti-spike IgG titers over time data. Parameters were estimated with good accuracy (table S1). Best residual error model was additive.. Plots of observed vs. predicted titers over time showed satisfactory description of data (figure S1). Plots of WRES vs. estimates and NPDE showed no obvious bias or model misspecification (figure S2). The best structural model included not only the kinetics of anti-spike IgG following vaccination, but also following Ronapreve® and Evusheld® administration and COVID.

Indeed, accounting for COVID ($\Delta\text{BIC} = -19.93$) and kinetics of monoclonal antibodies ($\Delta\text{BIC} = -149.88$) improved data description. However, COVID kinetic parameters (k_{CVD} , kin_{CVD} , MTT_{CVD} and $K_{50,\text{CVD}}$) could not be estimated properly and were set equal to their equivalent vaccination kinetic parameters. In addition, anti-spike IgG endogenous input following COVID was similar when occurring before or after switch.

Our kinetic model necessitated 8 structural parameters to be estimated: volume of distribution (V_D), $k_{e,ron}$, $k_{e,evu}$, k_{VAC} , K_{50} , k_{in} , E_{max} and MTT. Interindividual standard deviations V_D , k_{in} and E_{max} were estimable; an interindividual standard deviation common to Ronapreve® and Evusheld® elimination rate constants had to be estimated (ω_{K_e}). Interindividual standard deviations of other structural parameters (k_{VAC} , K_{50} and MTT) could not be estimated properly.

Elimination half-lives of Ronapreve® and Evusheld®, were defined as $T_{1/2} = \ln(2)/k_e$ and were 40 and 64 days, respectively. Treatment switch significantly increased anti-spike IgG endogenous production by approximately 10000 fold (LRT=68.72, $p=8.4 \cdot 10^{-19}$). The value of k_{in} was $38 \cdot (1 - 0.9998) = 0.000714$ and 38.0 BAU/mL/day before and after switch, respectively. The final covariate model included the association of increased V_D with increasing BW (LRT=15.31, $p=0.000091$) and increased k_{in} with increasing GFR (LRT=7.80, $p=0.0052$).

Model limitations

Our model presents several limitations. First, our data were obtained from “real life” cohort, with patients treated with approved dosages, which might have led to difficulties in estimating interindividual distribution of kinetic parameters. Second, even if no structural parameter value had to be fixed (except for the allometric coefficient for the association of body weight with volume of distribution), our data did not allow estimating interindividual variances of some parameters (k_{VAC} , K_{50} , MTT), which may be due to scarce data available. Third, anti-spike IgG levels were in unit (BAU/mL) that led to difficulties in parameter interpretation. For instance, the volume of distribution is near 0.06 L, which is very different than what is usually reported for monoclonal antibodies (around 3 – 3.5 L). This is due to the fact that BAU/mL cannot be directly converted into mg/L, used for monoclonal antibodies. The absence of IgG measurement in mg/L led to similar difficulties in interpreting k_{in} or K_{50} . Fourth, measurements in BAU/mL may have led to biased estimations of elimination half-lives of mAbs: they were 40 and 64 days for Ronapreve® and Evusheld®, respectively (instead of approximately 60 and 90 days, respectively). However, this should have not hampered the value of the after/before treatment switch k_{in} ratio. Fourth, being developed on scarce data, our model used relatively simple mathematical descriptions for complex phenomena (e.g. transit compartment models that dealt with humoral immune response against spike protein) which may have led to an oversimplistic description of IgG kinetics. Thus, despite a satisfactory description of data, our model might not be suitable for exploration of new dosing regimens for mAbs or anti-spike mRNA vaccines. Overall, our parameter estimations should be considered as orders of magnitude rather than actual values.

Table S1. Kinetic model parameter estimates

Parameter	Unit	Base model		Final model	
		Estimate	RSE%	Estimate	RSE%
V_D	mL	55.3	10.1	58.3	8.4
BW_V_D	—	—	—	1	(fixed)
$k_{e,ron}$	day ⁻¹	0.017	9.6	0.017	8.2
$k_{e,evu}$	day ⁻¹	0.011	6.6	0.011	6.4
k_{VAC}	day ⁻¹	0.0024	7.3	0.0020	21
k_{in}	BAU/mL/day	43.7	32	38.0	23
GFR_k_{in}	—	—	—	1.8	33
K_{50}	BAU/mg/day	0.0020	3.4	0.0018	20
E_{max}	—	0.9997	0.036	0.9998	0.030
MTT	days	45.7	14	47.7	19
ω_{VD}	—	0.36	30	0.24	30
ω_{Ke}	—	0.31	14	0.31	14
ω_{Kin}	—	1.9	13	1.9	15
ω_{Emax}	—	1.2	26	1.3	21
σ_{add}	—	5.7	3.7	5.7	3.7

Legends. V_D , volume of distribution; BW , body weight; $k_{e,ron}$, Ronapreve® elimination rate constant; $k_{e,evu}$, Evusheld® elimination rate constant; k_{VAC} , vaccine elimination rate constant; k_{in} , first-order endogeneous anti-spike IgG input rate constant; K_{50} , vaccine elimination rate leading to 50% of k_{in} value; GFR , glomerular filtration rate; E_{max} , increase of antibody production after switch of immunosuppressive regimen; MTT , mean transit time; ω , interindividual standard deviation; σ_{add} , additive residual standard deviation, RSE, relative standard error of parameter estimate.

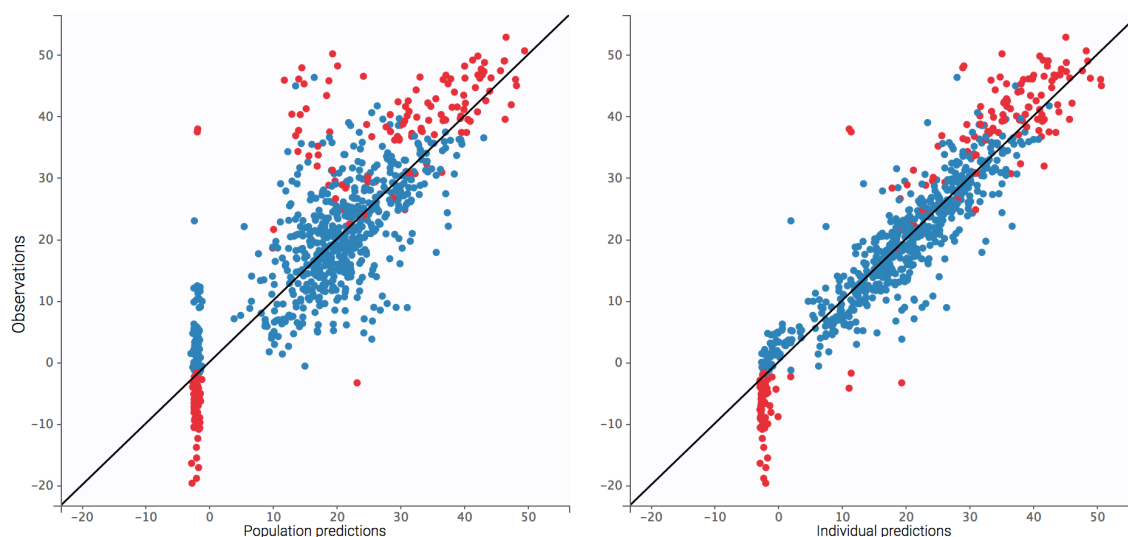


Figure S1. Observed vs. population (left) and (right) individual-fitted Box-Cox transformed anti-spike IgG levels. Blue and red dots represent observed and (right or left)-censored levels

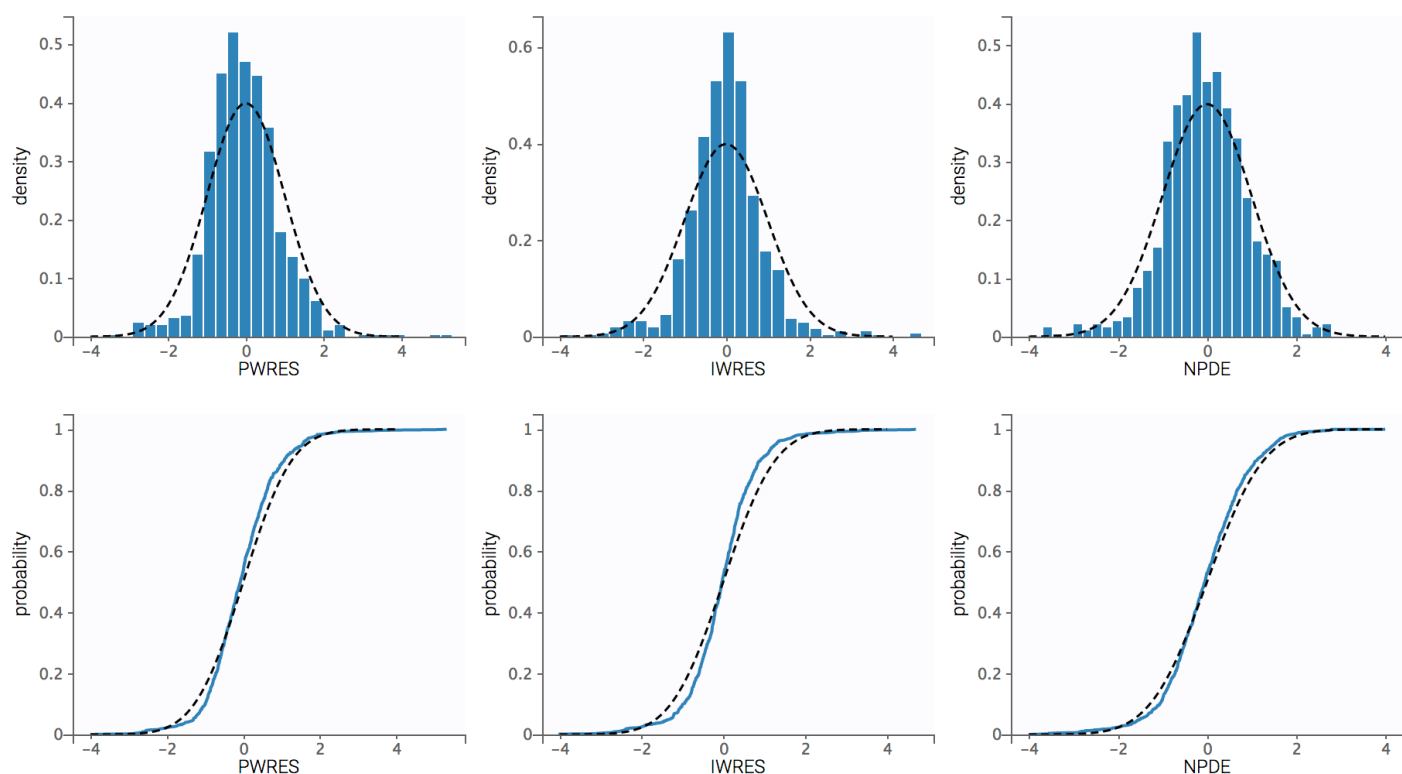


Figure S2. Actual (blue bars and lines) vs. theoretical Gauss (dotted black lines) density (up) and distribution (bottom) functions for population weighted residuals (PWRES, left), individual weighted residuals (IWRES, middle) and normalized prediction distribution error (NPDE, right).

MLX-tran code

```
[LONGITUDINAL]
input = {VD0, keRP0, keES0, keVC, K50, kinVAC, VARCL, Emax, MTT, SWITCH, WT}
SWITCH = {use=regressor}
WT = {use=regressor}

PK:

VD = VD0*(WT/76.7)^1

compartment(cmt=1, amount=RP0)          ; administration ronapreve, F fixed 0.7
iv(adm=1, cmt=1, p=0.7/VD)

compartment(cmt=2, amount=ES0)          ; administration evusheld, F fixed 0.7
iv(adm=2, cmt=2, p=0.7/VD)

compartment(cmt=3, amount=DVAC)         ; administration vaccin
iv(adm=3, cmt=3, p=1)

compartment(cmt=4, amount=DCVD)         ; administration covid
iv(adm=4, cmt=4, p=1)

MTTVAC = MTT
MTTCVD = MTT

n=5

nVAC = 5                                ; transit model vaccin
ktrVAC = (n+1)/MTTVAC

nCVD = 5                                ; transit model covid
ktrCVD = (n+1)/MTTCVD

EQUATION:

odeType=stiff

t_0 = 0
dt = t - tDose

RP0_0 = 0                               ; initialisation cmt absorption ronapreve
ES0_0 = 0                               ; initialisation cmt absorption evusheld
DVAC_0 = 0                              ; initialisation transit 5 cmt vaccin
DCVD_0 = 0                              ; initialisation transit 5 cmt covid

ES_0 = 0                                ; initialisation cmt elimination evusheld
RP_0 = 0                                ; initialisation cmt elimination ronapreve

VAC0_0 = 0
VAC1_0 = 0
VAC2_0 = 0
VAC3_0 = 0
VAC4_0 = 0

CVD0_0 = 0
CVD1_0 = 0
CVD2_0 = 0
CVD3_0 = 0
CVD4_0 = 0

keRP = keRP0*exp(VARCL)
keES = keES0*exp(VARCL)

ka = 0.3                                ; absorption rate constant fixed 0.3 day-1
kinCVD = kinVAC                          ; assumption prod vaccinal antibodies = covid

IRVAC = keVC*DVAC                        ; KPD IR vaccin
IRCVD = keVC*DCVD                        ; KPD IR covid

ddt_RP0 = - ka*RP0                       ; cmt=1 first-order absorption ronapreve
ddt_ES0 = - ka*ES0                       ; cmt=2 first-order absorption evusheld
ddt_DVAC = - IRVAC                       ; cmt=3 first-order dose vaccin elimination
ddt_DCVD = - IRCVD                       ; cmt=4 first-order dose covid elimination
```

```

ddt_RP = ka*RP0 - keRP*RP          ; first-order ronapreve elimination
ddt_ES = ka*ES0 - keES*ES          ; first-order evusheld elimination

KVAC50 = K50*0.03
KCVD50 = K50
                                ; duration of vaccine antibodies production
PRVAC = (kinVAC*(1-Emax)*(1-SWITCH)+kinVAC*SWITCH)*(IRVAC^50/(KVAC50^50+IRVAC^50)) ;production
intensity due to vaccine during production duration, switch

ddt_VAC0 = PRVAC - ktrVAC*VAC0      ; transit of vaccine antibody production
ddt_VAC1 = ktrVAC*VAC0 - ktrVAC*VAC1
ddt_VAC2 = ktrVAC*VAC1 - ktrVAC*VAC2
ddt_VAC3 = ktrVAC*VAC2 - ktrVAC*VAC3
ddt_VAC4 = ktrVAC*VAC3 - ktrVAC*VAC4

                                ; duration of covid antibodies production
PRCVD = kinCVD*(IRCVD^50/(KCVD50^50+IRCVD^50)) ; production intensity due to vaccine during production duration

ddt_CVD0 = PRCVD - ktrCVD*CVD0      ; transit of covid antibody production
ddt_CVD1 = ktrCVD*CVD0 - ktrCVD*CVD1
ddt_CVD2 = ktrCVD*CVD1 - ktrCVD*CVD2
ddt_CVD3 = ktrCVD*CVD2 - ktrCVD*CVD3
ddt_CVD4 = ktrCVD*CVD3 - ktrCVD*CVD4

CC = RP + ES + VAC4 + CVD4

BCC = (CC^0.28-1)/0.28

OUTPUT:
output = BCC

```

Signature

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Par Claire FERRAN

*Nombre de pages : 56**Nombre de tableaux : 2**Nombre de figures : 4***Résumé :**

Introduction : les patients transplantés rénaux présentent une réponse immunitaire altérée à la vaccination SARS-CoV-2 en comparaison de la population générale. Ce phénomène est en partie dû à leur immunosuppression, notamment à l'acide mycophénolique (MPA). De récentes études ont montré une meilleure séroconversion chez les patients sous inhibiteur de mTOR (mTORi). L'objectif de ce travail était de comparer la production endogène d'anticorps anti-spike avant et après switch de MPA vers un mTORi. **Méthodes** : Nous avons étudié les patients transplantés rénaux non-répondeurs à la vaccination préalablement traités par anticorps monoclonaux anti-spike qui ont eu un rappel vaccinal (vaccin ARNm) après remplacement du MPA par un mTORi. Les anticorps anti-spike ont été quantifiés par technique CMIA qui ne discrimine pas les anticorps endogènes des anticorps thérapeutiques monoclonaux. Nous avons décrit la cinétique des anticorps monoclonaux préalablement administrés et la réponse immunitaire après vaccination par modélisation pharmacocinétique de population. Les cinétiques d'anticorps anti-spike liées aux vaccinations avant et après switch ont été comparées.

Résultats : 134 patients ont été analysés dont 126 ont pu avoir le changement de traitement immunosuppresseur suivi du rappel vaccinal, car 8 patients (6 %) ont présenté des effets secondaires justifiant l'arrêt des mTORi. Aucun rejet n'est survenu. Aucun patient n'a développé d'anticorps spécifique du donneur. Le modèle cinétique a permis une description satisfaisante des données. La production d'Ac anti-spike était multipliée par 10 000 après le switch. **Conclusion** : le switch MPA pour mTORi a augmenté la réponse immunitaire à la vaccination ARNm des patients transplantés rénaux jusqu'ici non répondeurs, avec une tolérance clinique satisfaisante. L'effet sur l'incidence des infections SARS-CoV-2 sévères reste à démontrer. Une telle stratégie pourrait s'appliquer à d'autres vaccins.

Mots clés : Néphrologie, Transplantation rénale, Pharmacologie, Virologie, COVID-19, vaccination SARS-CoV-2, vaccin ARNm, traitement immunosuppresseur, sérologie anti-spike

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI
Directeur de thèse : Docteur Hélène LONGUET
Membres du Jury : Professeur Matthias BUCHLER
Professeur Philippe GATAULT
Docteur David TERNANT
Professeur Catherine GAUDY-GRAFFIN

Date de soutenance : 14/06/2024