



HAL
open science

Equilibre hydro-sodé dans la maladie rénale chronique

Adrien Flahault

► **To cite this version:**

Adrien Flahault. Equilibre hydro-sodé dans la maladie rénale chronique. Urologie et Néphrologie. Université de Lorraine, 2022. tel-03920145

HAL Id: tel-03920145

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03920145>

Submitted on 3 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Ecole Doctorale ED 266 - Biologie, Santé, Environnement
Université de Lorraine

Mémoire présenté pour la candidature au diplôme
D'HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

Par
Adrien FLAHAULT

Equilibre hydro-sodé dans la maladie rénale chronique

(CNU sous-section 52-03)

Jury :

Liste de rapporteurs

Pr Cécile Courivaud, PU-PH, CHU de Besançon, Université de Franche-Comté
Dr Juliette Hadchouel, Directrice de Recherche, Inserm UMR_S1155, Hôpital Tenon, Paris
Pr Philippe Valet, Professeur des Universités, Université Paul Sabatier, Toulouse

Liste des examinateurs

Pr Emmanuelle Vidal-Petiot, PU-PH, Hôpital Bichat, Université Paris Cité
Pr Luc Frimat, PU-PH, CHU de Nancy, Université de Lorraine
Dr Nicolas Gilles, Chercheur, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
Dr Stéphane Roueff, PH, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Cité
Pr Eric Thervet, PU-PH, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Cité

Membre invité

Dr Anne Monique Nuyt, clinicien-chercheur, Service de Néonatalogie, Département de Pédiatrie, CHU Sainte Justine, Montréal, Québec, Canada

Parrain scientifique : Pr Luc FRIMAT

Préambule

Mesdames, Messieurs les membres du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de mon Habilitation à Diriger des Recherches à l'Université de Lorraine. Je me permets de vous indiquer, en préambule, une courte présentation de mon parcours scientifique, de mes motivations pour l'obtention de ce diplôme et de mes objectifs à l'université de Lorraine.

A l'issue de ma formation médicale en néphrologie en Ile de France, j'ai choisi de poursuivre une formation scientifique, en réalisant une thèse de sciences en pharmacologie, au Collège de France (**page 10**), puis un post-doctorat à l'Université de Montréal au Canada (**page 16**). Ces cinq années d'activité scientifique à temps plein m'ont beaucoup apporté, notamment sur le plan du raisonnement et de la rigueur scientifiques, m'amenant à mener de façon autonome des projets de recherche, puis à développer une thématique spécifique en m'intéressant plus particulièrement à la régulation du métabolisme hydrique et de la natrémie, et ses conséquences sur le plan cardiovasculaire et rénal. J'ai été amené à encadrer plusieurs étudiants et techniciens, initialement en co-encadrement puis de façon autonome au Canada (**page 53**).

Lors de mon retour en France en tant que Chef de Clinique des Universités – Assistant des Hôpitaux en novembre 2020, dans le service de néphrologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris, j'ai pu mettre à profit mes expériences en encadrement et en gestion de projets scientifiques en développant deux projets de recherche. Le premier, qui s'intègre dans ma thématique principale de recherche, vise à évaluer par le biais de biomarqueurs novateurs le statut volémique des patients en dialyse péritonéale (Projet COPEP-PD, **page 30**). Pour ce projet de recherche prospectif, dont je suis l'investigateur principal, je me suis chargé des démarches technico-réglementaires avec l'Unité de Recherche Clinique de l'HEGP ainsi que des demandes de financement, auprès de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation et de l'Association pour le Traitement des Malades Insuffisants Rénaux. Le second projet de recherche vise à décrire notre expérience dans l'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs du COVID-19 chez les patients immunodéprimés en néphrologie (**page 55**). Pour ce projet, j'encadre une technicienne d'études cliniques à temps plein sur ce projet. Nos travaux ont conduit à la publication d'un article dans le journal *Kidney International*¹, et plusieurs autres travaux de recherche sont en cours, en collaboration avec d'autres services du Groupe Hospitalo-Universitaire. Mon activité hospitalo-universitaire a également été l'occasion de participer activement aux activités cliniques et d'enseignement du service. Je me suis notamment investi dans la mise en place des examens cliniques objectifs et structurés (ECOS) au sein de l'Université de Paris-Cité, en rédigeant des examens, participant à l'évaluation comme patient standardisé et comme évaluateur, et en participant à l'organisation pratique de ceux-ci avec la faculté de médecine (**page 48**).

Conscient de l'importance de l'obtention de financements pour mener à bien ma recherche, j'ai obtenu un financement salarial pour l'ensemble des cinq années que j'ai dédiées à la recherche (Poste d'Accueil INSERM pendant trois ans puis bourse post-doctorale du Fonds de Recherche Québec – Santé pendant deux ans, soit 185 000€ euros au total). J'ai

également participé à la rédaction de plusieurs demandes de fonds lors de mon séjour au Québec, dont deux ont été financées à ce jour, soit 452 000€ au total, et pour lesquelles je suis co-investigateur (**page 25, page 27**). J'ai également obtenu un financement de 15 000€ auprès de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation pour le projet COPEP-PD dont je suis l'investigateur principal. Mon investissement se poursuit actuellement dans ces projets qui sont en cours, et qui s'intègrent à ma ligne directrice de recherche, me permettant de conserver une affiliation au laboratoire du Dr Nuyt au Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte Justine (Montréal, Canada) jusqu'en novembre 2022.

Lors de mon arrivée en novembre 2022 à l'Université de Lorraine, je souhaite poursuivre une triple activité d'enseignement, de recherche et de clinique. Je m'intégrerai au Centre d'Investigation Clinique Plurithématique (CIC-P) dont je serai membre aux côtés du Pr Patrick Rossignol, sur la thématique cardio-rénale (**page 37**). Les enseignants-chercheurs du CIC-P participent tous depuis sa création à l'UMR Inserm 1116. Mon intégration à cette structure s'est faite en amont de mon arrivée à Nancy, par le biais de plusieurs rencontres avec le Pr Rossignol et l'initiation d'une collaboration à plusieurs projets s'intégrant à ma thématique, le plus avancé étant une collaboration sur la cohorte STANISLAS dans une thématique cardio-vasculaire en lien avec les antécédents néonataux. Au sein de l'équipe du Pr Rossignol, je pourrai poursuivre le développement de ma thématique de recherche autour du métabolisme hydrique, et notamment envisager le développement d'un essai clinique à partir des résultats obtenus par l'étude COPEP-PD, que j'ai mise en place. Pour financer cette recherche, je pourrai bénéficier de mon expérience acquise dans l'obtention de financements antérieurs, ainsi que des conseils et de l'aide de la structure d'accompagnement en place au CIC-P, afin de solliciter diverses sources de financement telles que l'Agence Nationale de la Recherche et les programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) inter-régionaux et nationaux.

Mon projet professionnel s'articule autour d'un recrutement comme Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) en néphrologie à l'Université de Lorraine. A ces fins, ma candidature a été validée par le doyen de la faculté de médecine de Nancy, le Pr Braun, par les membres de la commission hospitalo-universitaire du CHRU de Nancy dirigée par le Pr Debouverie, et par la sous-section de néphrologie (5203) du Conseil National des Universités, dirigée par le Pr Morelon, en novembre 2021.

Dans le cadre de ce projet, je sollicite donc l'obtention de l'Habilitation à Diriger les Recherches à l'Université de Lorraine.

Nota Bene du 08/09/2022 : depuis la rédaction de ce texte début 2022, le Pr Rossignol a quitté le CHRU de Nancy et le CIC-P / UMR INSERM 1116. J'ai rencontré le Pr Nicolas Girerd, son adjoint qui prendra sa succession à la direction du CIC-P, et dois rencontrer prochainement le Pr Francis Guillemin, du CIC-Epidémiologie Clinique afin de déterminer la structure d'accueil de mon activité de recherche. Mes objectifs de recherche principaux demeurent inchangés.

Remerciements

Je remercie le Pr Luc Frimat, chef du service de Néphrologie du CHRU de Nancy, de m'accueillir dans le service de néphrologie du CHRU de Nancy, et de m'offrir l'opportunité d'une carrière hospitalo-universitaire à l'Université de Lorraine, ainsi que de m'avoir encadré et soutenu pour la rédaction de ce manuscrit d'HDR. Je lui en suis extrêmement reconnaissant.

Je remercie les Pr Patrick Rossignol, Nicolas Girerd et Francis Guillemain, du Centre d'Investigation Clinique Inserm de Nancy, de m'accueillir dans leur équipe de recherche, et de m'avoir proposé une inclusion dans de nombreux projets en cours ou devant démarrer prochainement, soutenant ainsi de manière considérable mon arrivée à l'Université de Lorraine.

Je remercie le Pr Eric Thervet, chef du service de Néphrologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, de m'avoir accueilli dans son service comme Chef de Clinique Assistant, de m'avoir soutenu dans mes projets académiques et hospitaliers et de m'avoir aidé dans la préparation de ma carrière académique. Je remercie le Dr Stéphane Roueff, praticien hospitalier dans le service, pour sa collaboration étroite dans le projet CopepPD que nous avons mis en place ensemble. Je remercie mes autres collègues du service de néphrologie, en particulier Nicolas Bénichou, Juliet Schurder, Carole Burger, Sophie Chauvet et Alexandre Karras.

Je remercie le Dr Anne Monique Nuyt de m'avoir accueilli dans son laboratoire pour mon post-doctorat à Montréal, Canada. Cette expérience m'a donné l'occasion de développer une thématique de recherche, d'encadrer plusieurs étudiants et de mettre en place une collaboration pérenne avec le Centre de Recherche du CHU Sainte Justine. Je remercie également le Dr Thuy Mai Luu, le Dr Anne-Laure Lapeyraque et le Dr Guillaume Bollée de leur confiance pour mener à bien divers projets collaboratifs au sein de l'Université de Montréal.

Je remercie le Pr Dominique Joly, médecin dans le service de néphrologie adulte de l'hôpital Necker, Paris, de m'avoir introduit à la recherche épidémiologique et de m'avoir encadré pour ma thèse de médecine.

Je remercie le Dr Catherine Llorens-Cortès, directrice de recherche INSERM au Collège de France, Paris, de m'avoir encadré pour mon Master 2 de recherche et mon doctorat de sciences dans son laboratoire. Je la remercie pour la confiance qu'elle m'a accordé pour mener à bien mon projet de recherche, et pour la formation rigoureuse en physiologie et en pharmacologie acquise dans son laboratoire.

Je remercie les étudiants que j'ai été amené à encadrer jusqu'à aujourd'hui ; chaque expérience d'encadrement était unique, et enrichissante, formatrice pour conduire au mieux leurs projets de recherche respectifs.

Je remercie mon épouse Émeline, Lorraine d'origine et ancienne Nancéienne, de me soutenir dans mon projet professionnel et notre projet familial d'établissement à Nancy.

Merci de ta patience et de ton soutien en particulier dans la rédaction de ce mémoire. Je remercie également mes beaux-parents, et leur témoigne de mon plaisir de venir m'installer à Nancy, à proximité de leur domicile.

Je remercie ma famille, mes parents, mon frère et ma sœur de leur soutien sans faille.

Je remercie enfin mes amis et mes collègues.

Table des matières

Curriculum Vitae.....	7
Activités de recherche.....	9
Thématiques de recherche.....	9
Anévrysmes intracrâniens et polykystose rénale autosomique dominante	9
Travaux expérimentaux – Master 2 et doctorat en pharmacologie	10
Effet antihypertenseur d’un inhibiteur de l’aminopeptidase A d’action centrale.....	10
Rôle de l’apéline dans la régulation du métabolisme hydrique et cardio-vasculaire..	12
Origines développementales des maladies cardiovasculaires et rénales : impact de la naissance très prématurée.....	16
Étude clinique – Cohorte HAPI	17
Études expérimentales.....	21
Projet de recherche : « Équilibre hydro-sodé comme déterminant de la maladie rénale chronique »	24
Étude de la fonction rénale et de ses déterminants chez l’adulte né très prématurément	25
Étude clinique « HAPI-Kidney » (2020-2025)	25
Étude de registre : « Risques à long terme de maladies chroniques chez les individus nés prématurément » (2021-2024)	27
Hyponatrémie en dialyse péritonéale – Projet CopepPD	30
Valeur prédictive de la natrémie dans la maladie rénale chronique	34
Participation aux essais cliniques du réseau Cardiovascular and Renal Clinical Trialists	37
Financements et bourses de recherche	38
Liste complète de publications et de communications scientifiques	39
Publications dans des journaux à comité de lecture	39
Communications à titre de conférencier invité	42
Présentations orales.....	43
Communications affichées	44
Activités éditoriales et d’évaluation.....	44
Activités d’enseignement.....	45
Formations à la pédagogie	49
Étudiants encadrés et publications associées.....	50
Activités cliniques hospitalières	54
Bibliographie	58
Annexes : Lettres de support	63

Curriculum Vitae

État civil

Dr. Adrien Flahault, néphrologue. Marié. Né le 9 Décembre 1986.

Adresse personnelle : 8 rue Honoré Fragonard, 92130 Issy les Moulineaux

Téléphone : +33 6 72 12 79 91

Courriel : flahault@gmail.com / adrien.flahault@aphp.fr

Indices bibliométriques au 10/09/22

- Score SIGAPS: 732
- Facteur H (Web of Science) : 10
- Facteur H (Google Scholar) : 12

Titres et diplômes

- 2018 : Diplôme d'Études Spécialisées (DES) en Néphrologie (Université Paris Descartes, Paris, France)
- 2018 : Diplôme de Docteur en médecine (Université Paris Descartes, Paris, France)
- 2018 : Doctorat de sciences (PhD) en Pharmacologie (Université Paris Descartes, Paris, France)
- 2014 : Master 2 en physiologie cardiovasculaire (Université Paris Descartes, Paris, France)
- 2009 : Master 1 de Santé Publique (Université Paris Descartes, Paris, France)

Formation clinique et parcours médical

- *Novembre 2020 – Octobre 2022* : Chef de Clinique – Assistant, Service de Néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou (Chef de Service, Pr Thervet). Université de Paris
- *2010 – 2017* : DES de néphrologie en Ile de France. Stages hospitaliers d'interne : Endocrinologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (2010, Pr Bruckert) ; Néphrologie, Hôpital de Bicêtre (2011, Pr Durrbach) ; Cardiologie, Hôpital Foch (2011, Dr Ben Amer) ; Réanimation médicale, Hôpital de Bicêtre (2012, Pr Richard) ; Néphrologie, Hôpital Necker (2012, Pr Lesavre) ; Réanimation médicale, Hôpital Cochin (2013, Pr Mira) ; Néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou (2014, Pr Thervet) ; Néphrologie, Hôpital Foch (2015, Dr Delahousse)
- *2010* : Examen Classant National donnant accès au 3ème cycle des études médicales. Classement : 182/6960. Faculté de Médecine Paris Descartes

Formations complémentaires

Formations en ligne (MOOC) :

- Mathematical Biostatistics Bootcamp 1 (Coursera, 2014)
- Mathematical Biostatistics Bootcamp 2 (Coursera, 2014)
- Introduction à la statistique avec R (France Université Numérique, Université Paris Sud, 2014)

Formation continue INSERM :

- Modèles mixtes et multiniveaux sous SAS (INSERM, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, 2018)

Parcours dans la recherche

- *Novembre 2018 – Octobre 2020* : post-doctorat dans le laboratoire du Dr Anne-Monique Nuyt, Centre de Recherche, CHU Sainte Justine, Montréal, Canada. « Conséquences rénales et cardiovasculaires de la naissance très prématurée, approche épidémiologique et expérimentale »
- *Novembre 2015 – Octobre 2018* : thèse de sciences en pharmacologie : « Caractérisation pharmacologique et effets thérapeutiques potentiels d’analogues de l’apéline métaboliquement stables », sous la direction du Dr. C. Llorens-Cortes dans le laboratoire « Neuropeptides centraux et régulations hydrique et cardiovasculaire », Inserm U1050 / CNRS-UMR 7241, Collège de France, Paris
- *2013 – 2014* : Master 2 « BPPCR » parcours "Circulation" (Université Paris Descartes) ; stage dans le laboratoire « Neuropeptides centraux et régulations hydrique et cardiovasculaire », sous la direction du Dr. C. Llorens-Cortes et du Dr Y. Marc : Étude du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aminopeptidase A comme agents antihypertenseurs à action centrale
- *2005 – 2008* : Attaché de recherche clinique à temps partiel à l'unité 707 de l'Inserm puis à l'Unité d'épidémiologie et de Recherche Clinique de l'hôpital Européen Georges Pompidou

Cinq principales publications

1. **Flahault A.**, Girault-Sotias P.E., Keck M., et al, Llorens-Cortes C. LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, decreases AVP-induced antidiuresis and improves hyponatremia. *Nature Communications*, **2021**. (IF: 17.7)
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-20560-y>
2. **Flahault A.**, Bollée G, El-Jalbout R, Cloutier A, Santos RAS, Lapeyraque AL, Luu TM, Nuyt AM. Plasma copeptin is increased and associated with smaller kidney volume in young adults born very preterm. *Clinical Kidney Journal*, **2021**. (IF: 5.9)
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfab226>
3. **Flahault, A.**; Paquette K.; Fernandes R.O.; Delfrate J.; Cloutier A.; Henderson M.; Lavoie J. C.; Masse B.; Nuyt A. M.; Luu T. M. Increased incidence but lack of association between cardiovascular risk factors in adults born preterm. *Hypertension* **2020**, 75, 00:00. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14335>. (IF: 9.9)
4. **Flahault A.**, Girard-Bock C, Fernandes RO, Cloutier A, Pastore YD, Luu TM, Nuyt AM: Duration of neonatal oxygen supplementation, erythropoiesis and blood pressure in young adults born preterm. *Thorax* 75: 494–502, **2020**.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214307> (IF: 9.1)
5. **Flahault, A.**; Trystram, D.; Nataf, F.; Fouchard, M.; Knebelmann, B.; Grunfeld, J.-P.; Joly, D. Screening for Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Is Cost-Effective. *Kidney Int.* **2018**, 93 (3), 716–726.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.016>. (IF: 19.0)

Activités de recherche

Au fur et à mesure de ma formation médicale, puis scientifique, j'ai été amené à centrer mes intérêts de recherche sur les origines développementales, les conséquences cardiovasculaires et l'homéostasie hydro-sodée dans la maladie rénale chronique, à travers des études cliniques rétrospectives et de cohorte, ainsi que des études expérimentales. Ces travaux de recherche ont été menés à la fois dans des unités et services de recherche clinique et dans des laboratoires de recherche fondamentale.

Thématiques de recherche

Anévrysmes intracrâniens et polykystose rénale autosomique dominante

Lors de mon internat de néphrologie, j'ai été amené à travailler sur la question de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), sous la direction du Pr Dominique Joly, à l'Hôpital Necker, dans le cadre de ma thèse de médecine. La principale question de recherche était de déterminer le risque de survenue d'une complication vasculaire grave de la PKRAD, la rupture d'anévrysme intra-crânien, dans cette population. Il était connu, avant notre travail, que les patients porteurs d'une PKRAD, maladie à transmission autosomique dominante, ont une prévalence plus élevée d'anévrysme intra-crânien (8%, versus 1-2% en population générale), et que ce risque était d'autant plus élevé en cas d'antécédent familial d'anévrysme intra-crânien (20-22%). Les recommandations internationales (KDIGO, 2015²) proposent un dépistage ciblé de ces anévrysmes chez les patients PKRAD, uniquement en cas d'antécédent familial d'anévrysme. Nous avons conduit une enquête de pratiques de dépistage auprès de plus de 400 néphrologues francophones, et montré que celles-ci étaient très diverses (Flahault et al, PLoS One 2016³). Afin de déterminer s'il était justifié de proposer un dépistage des anévrysmes à tous les patients PKRAD, indépendamment de leurs antécédents familiaux, nous avons tout d'abord conduit une étude de cohorte afin de déterminer le risque d'anévrysme et de rupture d'anévrysme parmi les patients PKRAD suivis à l'hôpital Necker, et évalué ce risque sur une durée médiane de suivi de 5 ans. A partir des résultats obtenus, nous avons réalisé une étude coût-efficacité à partir d'un modèle de

Markov et déterminé que le dépistage systématique des anévrysmes intra-crâniens devait être proposé à tous les patients PKRAD, indépendamment de leurs antécédents familiaux, et répété tous les 5 ans (Flahault et al, *Kidney International* 2018⁴). Cette proposition de modification de pratiques fait actuellement débat dans la communauté néphrologique, et nous avons été invités à présenter ces travaux et défendre ces propositions dans des congrès nationaux, dans une revue nationale et dans un éditorial d'une revue internationale (Flahault & Joly, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2019⁵).

Perspectives : La cohorte de patients suivis à Necker ayant été constituée, une réévaluation de ces patients 5 ans plus tard, ainsi que la validation de ces résultats dans une autre cohorte, est en discussion avec le Pr Dominique Joly. Les travaux réalisés au cours de ma thèse de médecine m'ont par ailleurs donné une expérience méthodologique en étude de cohorte, analyse longitudinale de survenue d'évènements rares, et analyse coût-efficacité par modèles de Markov.

Travaux expérimentaux – Master 2 et doctorat en pharmacologie

Désireux de connaître les principes de la recherche expérimentale dans le domaine de la néphrologie, et intéressé par le développement de nouvelles approches thérapeutiques, j'ai eu l'opportunité d'effectuer mon stage de master 2, puis mon doctorat, dans le laboratoire du Dr Catherine Llorens-Cortès, directrice de recherche INSERM au Collège de France / INSERM U1050, Paris, France. Le Dr Llorens-Cortès et son équipe ont, par une approche expérimentale, été à l'origine de la découverte et du développement d'une nouvelle classe de traitements anti-hypertenseurs, les inhibiteurs de l'aminopeptidase A d'action centrale. Par ailleurs l'équipe du Dr Llorens-Cortès a été parmi les premières à identifier le récepteur de l'apéline et à en étudier les propriétés physiologiques, en particulier sur le métabolisme hydrique et cardio-vasculaire. Au cours de mes quatre années dans le laboratoire, j'ai eu l'opportunité de travailler sur ces deux thématiques.

Effet antihypertenseur d'un inhibiteur de l'aminopeptidase A d'action centrale

J'ai effectué mon stage de Master 2 en pharmacologie cardio-vasculaire dans le laboratoire du Dr Catherine Llorens-Cortès (6 mois). Le Dr Llorens-Cortès et son laboratoire ont démontré, à l'aide de modèles expérimentaux d'hypertension artérielle (rats DOCA-sel et SHR), que l'angiotensine III (Ang-III) était le peptide responsable de l'augmentation de la pression artérielle au niveau central (cérébral) chez le rat hypertendu, à l'inverse de la périphérie où c'est l'angiotensine II (Ang-II) qui est le peptide effecteur pour le contrôle de la pression artérielle⁶. Le Dr Llorens-Cortès et son équipe, en collaboration avec le Pr Bernard Roques, chimiste, ont ainsi développé un inhibiteur spécifique et sélectif de l'aminopeptidase A (APA), l'EC33, qui convertit l'Ang-II en Ang-III. L'EC33 ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique. Le RB150, développé avec la même équipe pluridisciplinaire, peut être administré par voie orale, traverser les barrières digestives et hémato-encéphalique et d'inhiber l'APA dans le cerveau, entraînant une baisse de la pression artérielle chez le rat hypertendu^{7,8} (**Figure 1**). Au cours de mon stage de Master 2, j'ai eu l'occasion de participer à des travaux visant à mieux comprendre les mécanismes menant à la baisse de la pression artérielle induite par les inhibiteurs de l'APA d'action centrale. Nous avons en particulier étudié les effets métaboliques des inhibiteurs de l'APA chez le rat hypertendu (augmentation de l'excrétion d'eau et de sel, diminution des taux plasmatiques de vasopressine), travail auquel j'ai participé comme co-auteur (Marc Y et al, J Hypertension 2018⁹). Nous avons également montré que l'augmentation de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) induite par les inhibiteurs de l'APA d'action centrale participait à la baisse de la pression artérielle observée après traitement du rat hypertendu (Hmazou et al, Clinical Science 2021¹⁰). Le RB150, dont la licence exclusive a été rachetée par la société Quantum Genomics et renommé firibastat, a fait l'objet d'essais cliniques de phase I, montrant sa sécurité d'emploi chez le sujet sain¹¹. Deux études cliniques de phase II ont récemment suggéré une efficacité importante du firibastat dans le traitement de l'hypertension artérielle, conduites en France¹² et aux États-Unis¹³. Une étude de phase III est actuellement en cours au Brésil. Ce stage de Master 2, et la poursuite d'un doctorat dans le même laboratoire me permettant de continuer à collaborer sur la thématique des inhibiteurs de l'APA d'action centrale, m'a permis de mieux appréhender la question du développement pharmacologique depuis la recherche fondamentale jusqu'aux applications cliniques.

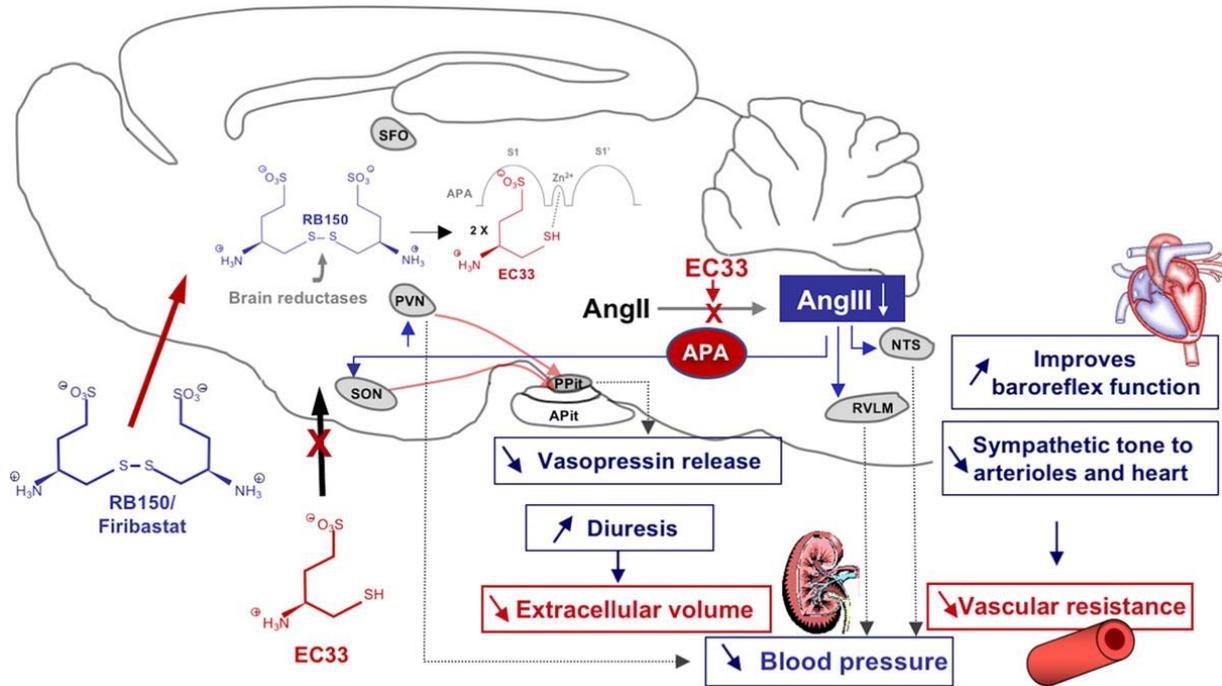


Figure 1. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aminopeptidase A d'action centrale.

Reproduit de Llorens-Cortes & Touyz, Hypertension 2020¹⁴.

Rôle de l'apéline dans la régulation du métabolisme hydrique et cardio-vasculaire

J'ai poursuivi mon travail de recherche en effectuant un doctorat de sciences en pharmacologie dans le même laboratoire, au Collège de France (3 années). Pour ce doctorat, et tirant parti de ma formation de néphrologue, je me suis intéressé à l'étude de la régulation du système hydrique par l'apéline, avec la vasopressine.

La très courte demi-vie de l'apéline endogène limite l'étude de ses propriétés pharmacologiques et son utilisation thérapeutique potentielle. La première partie de mon travail de thèse a été de caractériser pharmacologiquement le LIT01-196, un analogue de l'apéline métaboliquement stable développé en collaboration avec le Dr Dominique Bonnet, chimiste à l'Université de Strasbourg (CNRS UMR 7200). Nous avons ainsi montré que le LIT01-196 avait des propriétés pharmacologiques similaires à celles de l'apéline, avec une affinité pour le récepteur de l'apéline de l'ordre du nanomolaire et une capacité d'inhiber la production d'AMP cyclique induite par la forskoline similaire à l'apéline endogène, mais avait une demi-vie très nettement augmentée *ex vivo* (>24h versus 5 min dans le plasma de souris) comme *in vivo* (28 min après administration intraveineuse versus 50 secondes). Les

résultats de ces analyses pharmacologiques ont fait l'objet de deux publications auxquelles j'ai participé (Gerber R, Alvarez-Perez R, Margathe JF, Flahault A et al, FASEB Journal 2017¹⁵ et Flahault A et al, Nature Communications 2021¹⁶).

Ces résultats ont permis d'étudier les propriétés métaboliques de l'apéline sur la régulation de l'équilibre hydrique. Dans le laboratoire, il avait préalablement été montré que l'apéline et la vasopressine étaient régulés de façon opposée en réponse à un stimulus hydrique, chez l'humain¹⁷ et chez le rongeur¹⁸ (**Figure 2**). Toutefois, les effets directs de l'apéline sur le rein restaient à déterminer. Au cours de mon travail de doctorat, j'ai tout d'abord montré que le LIT01-196, en activant le récepteur de l'apéline, entraînait un effet aquarétique prolongé, observé 24 heures après l'administration du composé par voie intraveineuse ou sous-cutanée, avec une augmentation de la diurèse sans augmentation de l'excrétion de sodium et donc avec une diminution de l'osmolalité urinaire.

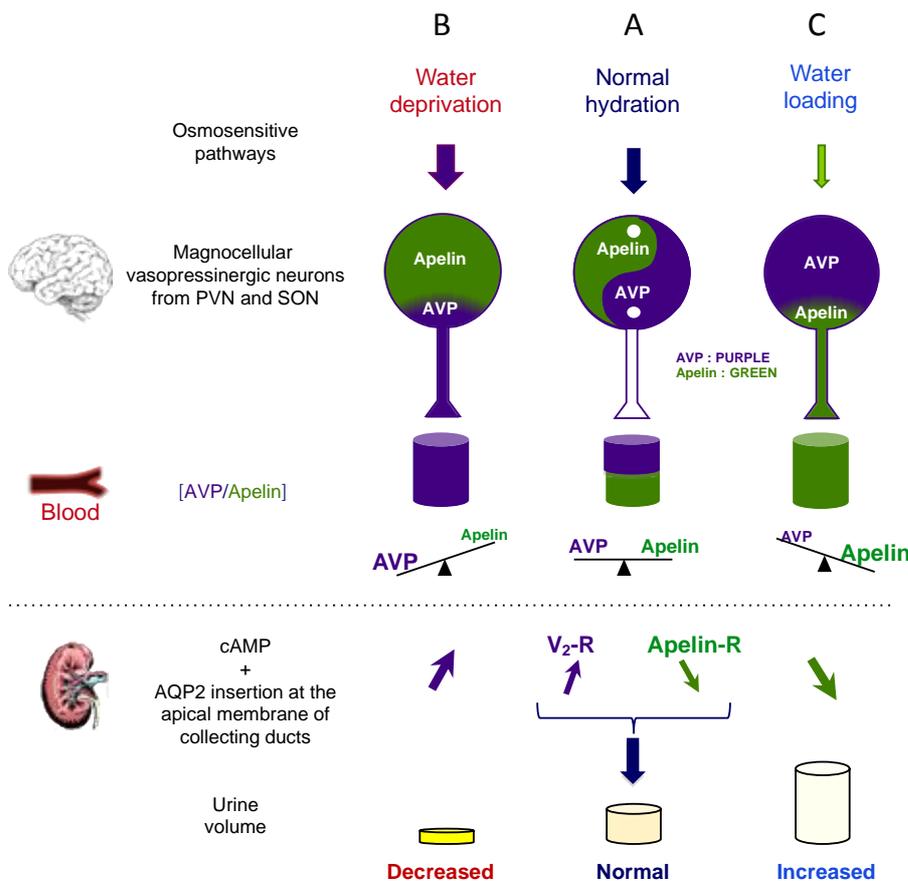


Figure 2. Apéline et vasopressine : le Ying et le Yang de l'équilibre hydrique. Régulation opposée de l'apéline et de la vasopressine en réponse à un stimulus hydrique. D'après Girault-Sotias et al, *Frontiers in Endocrinology* 2021¹⁹

Cet effet étant l'inverse de celui observé avec la vasopressine, j'ai ensuite montré que l'apéline était capable de s'opposer aux effets de la vasopressine dans un modèle pathologique où il existe un excès de sécrétion de vasopressine entraînant une rétention d'eau avec hyponatrémie. En effet, chez les animaux hyponatrémiques traités par de la vasopressine, le LIT01-196 administré par voie sous-cutanée permettait d'augmenter l'élimination d'eau et d'améliorer l'hyponatrémie. Les effets thérapeutiques du LIT01-196 dans ce modèle étaient comparable, à dose équimolaire, à ceux observés avec le tolvaptan, un antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine utilisé en pratique clinique dans certains pays (rarement en France du fait d'effets secondaires importants) dans le traitement de l'hyponatrémie. Ce travail a fait l'objet d'une publication (**Figure 3**, Flahault et al, *Nature Communications* 2021¹⁶). Le LIT01-196, qui fait l'objet d'un brevet dont la gestion est assurée par INSERM Transfert, pourrait être la source de pistes thérapeutiques potentielles dans le traitement de l'hyponatrémie ou d'autres pathologies dans lesquelles la sécrétion de vasopressine est altérée, comme dans la polykystose rénale.

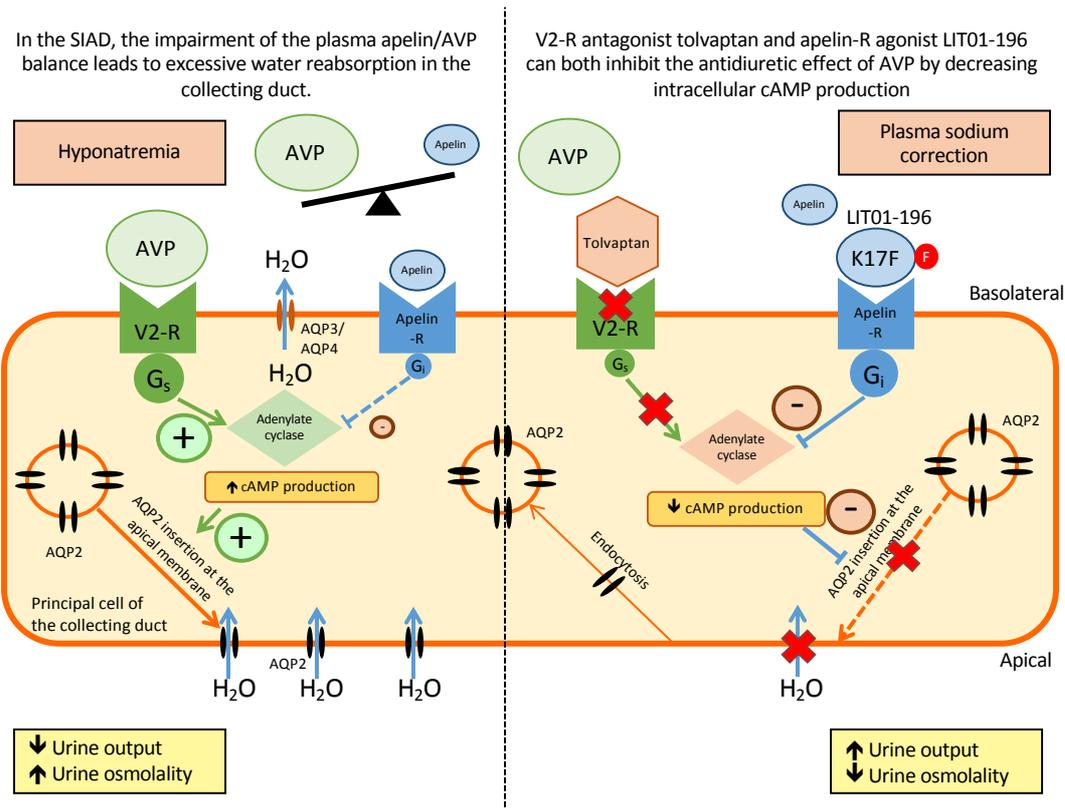


Figure 3. Effets d'un analogue de l'apéline métaboliquement stable dans le traitement de l'hyponatrémie induite par la vasopressine. Reproduit d'après Flahault et al, Nature Communications 2021¹⁶.

Nous avons montré que le LIT01-196, aux doses utilisées chez l'animal hyponatrémique, n'entraînait pas d'effet sur la pression artérielle, le métabolisme du glucose ou la contractilité cardiaque¹⁶. Toutefois, chez l'animal hypertendu (rat DOCA-sel), nous avons montré que l'apéline administrée par voie sous-cutanée permettait de corriger la pression artérielle pendant une période prolongée (>6 heures), par un mécanisme dépendant du NO, avec une bonne tolérance chez l'animal, et un retour à la pression artérielle initiale après 24 heures. Ces travaux ont également fait l'objet d'une publication (Flahault et al, Frontiers in Pharmacology 2021²⁰).

Du fait de l'expertise que nous avons développé sur les modèles d'hyponatrémie induits par la vasopressine, nous avons également collaboré avec l'équipe du Dr Nicolas Gilles (CEA, Gif sur Yvette) qui s'intéressait à l'utilisation d'antagonistes du récepteur V2 de la vasopressine développés à partir de toxines de venin de serpent, travail auquel j'ai été associé lors de la publication (Droctové et al, Theranostics 2020²¹).

Perspectives : Les travaux sur les effets thérapeutiques potentiels d’analogues de l’apéline se sont poursuivis dans le laboratoire du Dr Llorens-Cortès, notamment par le doctorat de Pierre-Emmanuel Girault Sotias, que j’ai encadré lors de son Master 2, et qui travaille sur les effets du LIT01-196 sur la contractilité cardiaque après infarctus du myocarde chez le rongeur, travail pour lequel j’ai été impliqué. Je poursuis également une collaboration avec le Dr Mathilde Keck, chercheur au CEA (Gif sur Yvette) qui étudie les effets de l’apéline dans un modèle de prééclampsie (demandes de financement en cours).

Origines développementales des maladies cardiovasculaires et rénales : impact de la naissance très prématurée

J’ai effectué mon post-doctorat (2 années) dans le laboratoire du Dr Anne Monique Nuyt, au centre de recherche du CHU Sainte-Justine à Montréal (Québec, Canada). Le laboratoire du Dr Nuyt s’intéresse aux mécanismes conduisant aux maladies cardiovasculaires et rénales chez les adultes nés très prématurément.

L’amélioration des techniques de réanimation néonatales ces 40 dernières années ont permis d’améliorer considérablement le pronostic des enfants nés très prématurément (<32 semaines de gestation). Toutefois, la naissance prématurée est associée à de nombreuses complications (infections, déséquilibre hydro-électrolytiques, stress oxydatif, inflammation) et les traitements apportés, bien que nécessaires (anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens, oxygénothérapie de fort débit, nutrition parentérale, antibiotiques), peuvent altérer le développement normal des organes immatures (**Figure 4**). Alors que les premières générations de ces enfants nés prématurément atteint l’âge adulte, de nombreuses études montrent une augmentation de leur risque de mortalité précoce²², d’évènements cardiovasculaires²³, d’insuffisance cardiaque²⁴, d’hypertension artérielle²⁵, de prééclampsie²⁶ et de maladie rénale chronique²⁷. Les mécanismes conduisant à ces anomalies sont mal connus à ce jour. Afin d’explorer ces mécanismes, le Dr Nuyt a développé une approche expérimentale et une étude clinique de cohorte.

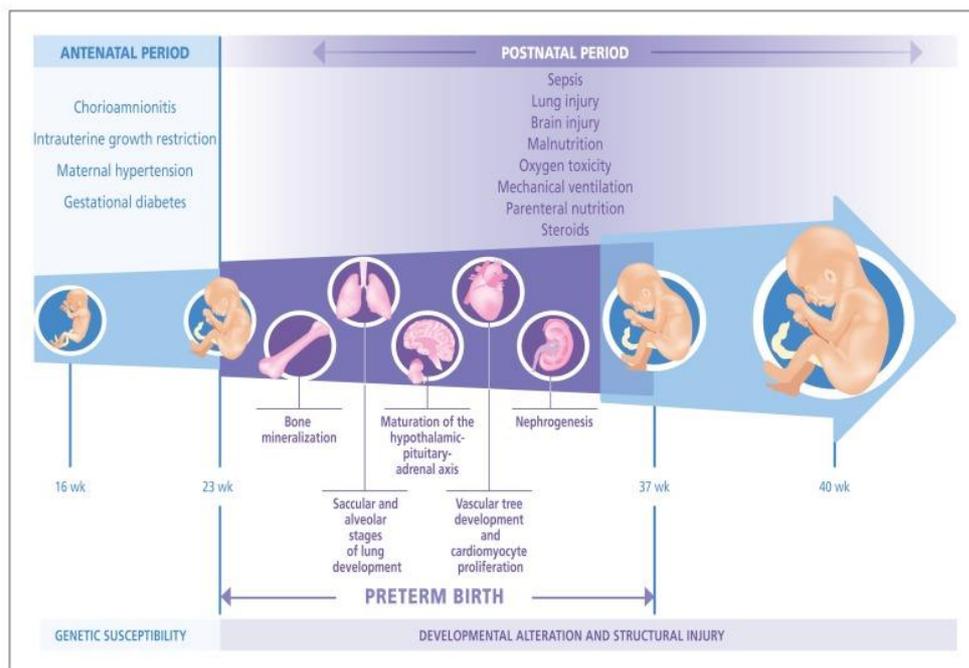


Figure 4. Les conditions intrautérines délétères (comme la prééclampsie, le diabète gestationnel, le retard de croissance intra-utérin et la chorioamniotite) peut influencer le développement fœtal. Après la naissance, les complications de la naissance prématurée comme le sepsis, les lésions cérébrales et pulmonaires, la malnutrition, et leurs traitements (oxygénothérapie, nutrition parentérale, stéroïdes) altèrent également le développement des organes. D’après Luu et al, CMAJ 2016²⁸.

Étude clinique – Cohorte HAPI

Le Dr Nuyt a mis en place une cohorte de jeunes adultes nés très prématurément (cohorte HAPI – *Health of Adults born Preterm Investigation*), en recrutant une centaine de participants nés très prématurément (moins de 30 semaines de gestation) comparés à des sujets contrôles appariés pour l’âge et le sexe, nés à terme. En tant que médecin néphrologue, spécialisé dans les maladies cardiovasculaires et la régulation hydro-sodée, et dont l’exercice se fait auprès d’adultes, mon expérience complétait celle du laboratoire composé pour sa partie médicale d’une néonatalogiste (Dr Anne Monique Nuyt) et d’une pédiatre spécialisée dans le développement (Dr Thuy Mai Luu). Au cours de mon post-doctorat, j’ai pu tirer parti de la cohorte dont les caractéristiques (questionnaires détaillés, examens radiologiques, spirométrie, examens biologiques de routine et spécialisés) avaient été collectées avec une très grande précision, le recueil des données néonatales était

extrêmement complet et chez qui une biobanque avait été constituée, permettant de réaliser des analyses supplémentaires selon les hypothèses générées par les données recueillies.

A l'aide de la cohorte HAPI, nous avons montré que l'hypertension artérielle plus fréquemment observée chez les adultes nés prématurément survenait sous l'effet de mécanismes physiopathologiques différents de ceux menant à l'hypertension dans la population générale. En effet, nous n'avons tout d'abord pas trouvé d'association entre l'hypertension artérielle et l'obésité ou l'intolérance au glucose chez les adultes nés prématurément, alors que cette association était retrouvée chez les adultes nés à terme. Nous n'avons pas non plus trouvé d'augmentation de l'inflammation ou du stress oxydatif, marqueurs habituellement augmentés chez les sujets hypertendus, chez les adultes nés prématurément (**Figure 5**, Flahault et al, Hypertension 2020²⁹). Une équipe avait préalablement montré des différences dans la structure vasculaire des sujets nés prématurément³⁰. Nous avons fait l'hypothèse que ces anomalies vasculaires pourraient en partie entraîner une augmentation de la pression artérielle. Nous avons ainsi montré que la distensibilité artérielle était réduite chez les sujets nés très prématurément, et que celle-ci était associée à une augmentation de la pression artérielle diastolique (Flahault et al, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2020³¹). Enfin, nous avons identifié que le taux d'hémoglobine était augmenté chez les adultes nés prématurément, sous l'effet d'une sécrétion excessive d'érythropoïétine. En utilisant une analyse de médiation, nous avons montré que l'augmentation de l'hémoglobine participait à l'augmentation de la pression artérielle chez le sujet né prématurément (Flahault et al, Thorax 2020³²).

High prevalence of cardiovascular risk factors in young adults born preterm

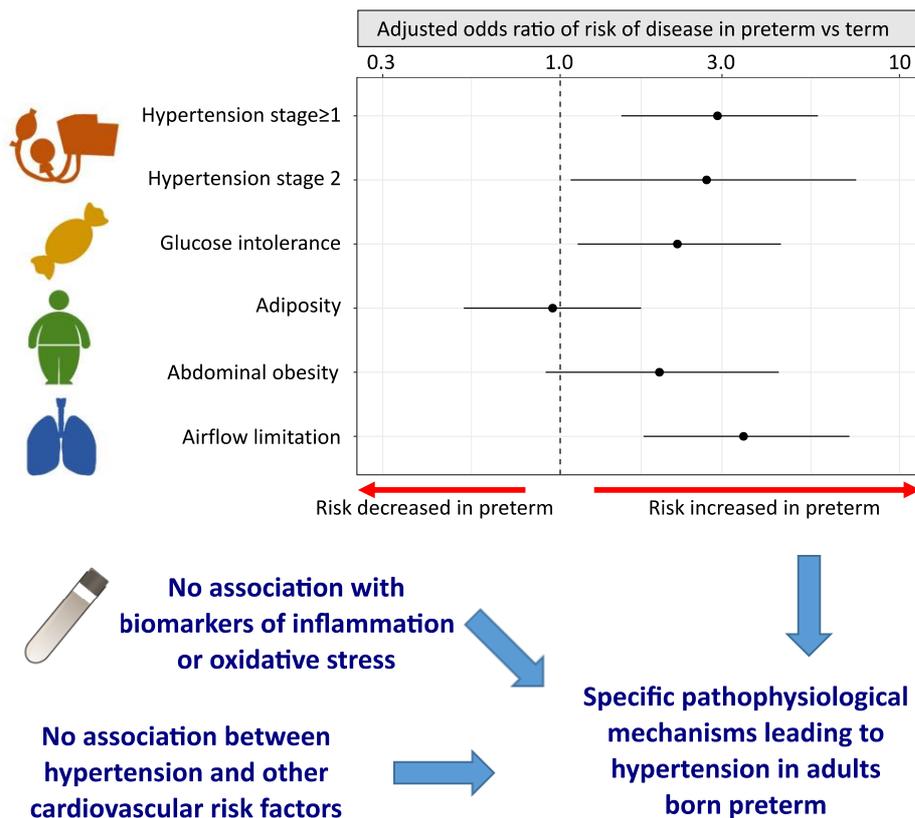


Figure 5. Augmentation du risque de maladies chroniques chez les adultes nés prématurément. D'après Flahault et al, Hypertension 2020²⁹.

Au sein de la cohorte HAPI, nous avons également étudié les déterminants de la dysfonction cardiaque chez les adultes nés prématurément. Nous avons montré que les adultes nés prématurément, s'ils présentaient une fonction cardiaque conservée, avaient des altérations discrètes de la morphologie et de la fonction cardiaque gauche diastolique (Flahault et al, Journal of Clinical Medicine 2021³³). Nous avons également montré que les adultes nés prématurément, et à plus forte raison ceux ayant un antécédent de dysplasie bronchopulmonaire, une complication fréquente de la naissance très prématurée, présentaient une altération de la fonction cardiaque droite (Dartora* & Flahault* et al, Chest 2021³⁴ ; *co-premiers auteurs). A l'inverse de ce qui avait été publié précédemment³⁵, nous n'avons pas trouvé d'anomalie de la conduction cardiaque chez ces individus (Gervais* & Flahault* et al, Pediatric Research 2020³⁶ ; *co-premiers auteurs).

Les enfants nés très prématurément présentent des anomalies hydroélectriques sévères, en particulier des fluctuations importantes de la natrémie en période néonatale (Gervais, et al,

Flahault [dernier auteur], soumis). D'autres équipes ont montré que les nouveau-nés prématurés présentaient un excès de sécrétion de vasopressine en période néonatale³⁷. Notre hypothèse était que ces anomalies entraînaient, à long terme, des anomalies de la régulation du métabolisme hydrique entraînant une sécrétion anormale de vasopressine. Tirant parti de la biobanque, nous avons déterminé les concentrations plasmatiques de copeptine, un biomarqueur des taux de vasopressine, l'osmolalité plasmatique et urinaire dans la cohorte HAPI (**Figure 6**). Nous avons montré que la copeptine était augmentée de façon significative chez les adultes nés prématurément, montrant une augmentation de la sécrétion de vasopressine, sans que cela ne soit associé à une anomalie de l'osmolalité plasmatique, en l'absence d'hyponatrémie dans cette population. Nous avons de plus montré une association significative entre la petite taille des reins, l'albuminurie et l'élévation de la copeptine, suggérant que la vasopressine pourrait, en exerçant un effet hémodynamique au niveau glomérulaire, entraîner une hyperfiltration glomérulaire chez les adultes nés prématurément (Flahault et al, Clinical Kidney Journal 2021, accepté). Cette augmentation de la sécrétion de vasopressine, associée à une hyperfiltration glomérulaire compensant la plus petite taille des reins, pourrait éclairer sur les causes de maladies chroniques chez les adultes nés prématurément. En effet, l'augmentation des taux de copeptine a été associée à une augmentation du risque de prééclampsie³⁸, d'hypertension artérielle résistante³⁹ et de maladie rénale chronique⁴⁰.

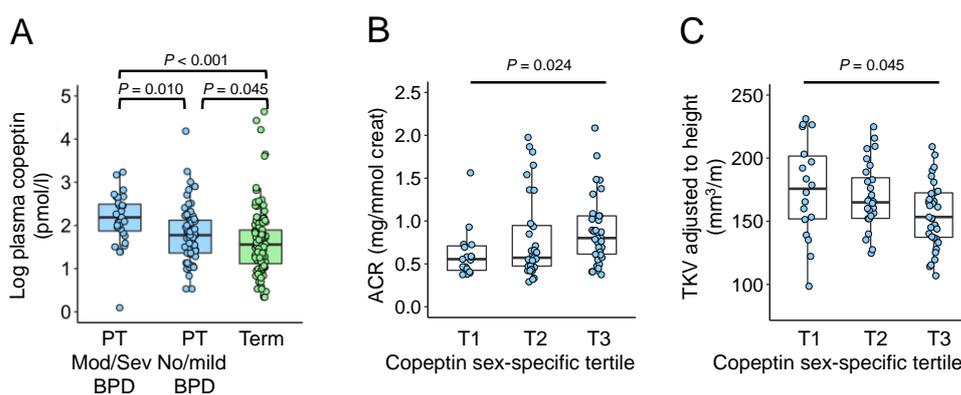


Figure 6. Les taux de copeptine sont augmentés chez les adultes nés très prématurément, d'autant plus en cas d'antécédent de dysplasie bronchopulmonaire, témoin d'un séjour en néonatalogie marqué de complications (A). Chez les adultes prématurés, un taux plus élevé

de copeptine était associé à un taux d'albuminurie supérieur (B) et à de plus petits reins (après ajustement au volume rénal, C). D'après Flahault et al, Clinical Kidney Journal 2021.

Perspectives : Les résultats obtenus dans l'étude HAPI, et notamment ceux concernant l'augmentation de sécrétion de vasopressine et l'hyperfiltration glomérulaire, ont servi de base à la rédaction d'un projet de recherche clinique de suivi de cette cohorte, dont j'ai participé à la rédaction au cours de mon post-doctorat et auquel je suis associé en tant que co-chercheur (étude HAPI-Kidney). Les objectifs et modalités de cette étude sont détaillés dans mon projet de recherche.

Études expérimentales

Le Dr Nuyt et son équipe utilisent, afin de mieux comprendre les mécanismes conduisant aux maladies chroniques chez les adultes nés prématurément, un modèle expérimental d'exposition néonatale à l'oxygène qui reproduit certaines anomalies observées chez les individus nés très prématurément. Dans ce modèle, les rats (nés à terme) sont exposés en période néonatale (3 à 10 jours de vie) à de fortes concentrations d'oxygène (80% de FiO₂, « hyperoxie »). Dans ce modèle, les animaux, lorsqu'ils parviennent à l'âge adulte, présentent des anomalies pulmonaires⁴¹, vasculaires⁴² et cardiaques⁴³ qui ressemblent à celles observées chez les adultes nés prématurément.

Au cours de mon post-doctorat, suite aux résultats obtenus dans l'étude HAPI montrant une anomalie de l'érythropoïèse chez les adultes nés prématurément, j'ai cherché à mieux comprendre les mécanismes menant à l'anémie de la prématurité chez le nouveau-né prématuré. Nous avons montré, dans l'étude HAPI, qu'une exposition plus prolongée à l'oxygène en période néonatale, et des besoins transfusionnels plus élevés, étaient associés à des anomalies plus marquées de l'érythropoïèse à l'âge adulte chez les individus nés prématurément³². L'anémie de la prématurité est courante, mais il est difficile de connaître le rôle de la supplémentation en oxygène, qui pourrait freiner la production d'érythropoïétine et ainsi diminuer la fabrication de globules rouges, dans la survenue de cette anémie. En effet, le nouveau-né prématuré est exposé en réanimation néonatale à de fréquentes phlébotomies (prélèvements de sang), à une carence martiale, à l'inflammation,

qui peuvent participer à l'anémie de la prématurité. Afin d'identifier le rôle spécifique de la supplémentation en oxygène dans l'anémie de la prématurité, nous avons déterminé les taux d'hémoglobine et d'érythropoïétine chez des rats immédiatement après leur exposition à l'hyperoxie (10 jours de vie) et à 28 jours de vie (équivalent de l'adolescence), après retour en air ambiant. Nous avons montré que l'exposition à l'hyperoxie entraînait une baisse de l'hémoglobine, qui était réversible à 28 jours de vie, confirmant l'hypothèse que l'excès de supplémentation en oxygène pouvait jouer un rôle délétère sur l'érythropoïèse (Flahault et al, *Pediatric Research* 2021⁴⁴).

Dans la mesure où l'exposition à l'hyperoxie entraîne, chez le rongeur, une cardiomyopathie induite par l'oxygène, et où la fonction cardiaque présente des anomalies chez les adultes nés prématurément, nous avons fait l'hypothèse que l'exposition à l'hyperoxie en période néonatale entraînait des modifications mitochondriales délétères à long terme pour la fonction cardiaque. Nous avons montré, avec le Dr Daniela Dartora, post-doctorante dans le laboratoire et chercheuse principale sur ce projet, que les mitochondries du ventricule gauche des rats adultes exposés à l'hyperoxie en période néonatale étaient plus petites, présentaient des anomalies morphologiques en microscopie électronique, ainsi que des anomalies fonctionnelles. L'étude de la fonction mitochondriale est très difficile chez l'humain, car l'accès aux tissus n'est pas possible. L'humanine est un peptide dérivé des mitochondries et dont des taux diminués ont été associés à une moins bonne fonction mitochondriale. Nous avons montré, à partir de la cohorte HAPI, que les taux d'humanine étaient diminués chez les adultes nés prématurément et étaient associés à une moins bonne fonction ventriculaire gauche. Ces résultats (Dartora, Flahault et al, révisions majeures demandées [août 2021], Hypertension) suggèrent que l'excès d'exposition à l'oxygène en période néonatale pourrait avoir un effet délétère sur le développement cardiaque, en induisant notamment une dysfonction mitochondriale pouvant persister à long terme.

En conclusion, ces travaux expérimentaux sont importants pour la pratique en néonatalogie car ils confirment l'importance d'éviter une supplémentation excessive en oxygène chez le nouveau-né prématuré.

Au total, les adultes nés prématurément constituent une population à risque de développer une maladie chronique, rénale, cardio-vasculaire, métabolique ou respiratoire, avec une physiopathologie et des facteurs de risques qui sont mal connus et spécifiques à cette population. Nous avons montré que peu de praticiens demandaient à leurs patients enfants ou adultes nés prématurément leurs antécédents néonataux (Girard-Bock, Flahault et al, *Acta Paediatrica* 2021⁴⁵). Les travaux du laboratoire visent d'une part à mieux comprendre ces mécanismes physiopathologiques, mais aussi à informer les cliniciens de la nécessité de dépister les facteurs de risque cardiovasculaires dans cette population, ce sur quoi nous avons insisté dans un éditorial destiné à la communauté de cliniciens pédiatriques (Flahault, Luu & Nuyt, *JAMA Pediatrics* 2019⁴⁶).

Projet de recherche : « Équilibre hydro-sodé comme déterminant de la maladie rénale chronique »

Mon projet de recherche pour les cinq années à venir s'articule autour de la thématique de l'équilibre hydro-sodé dans la maladie rénale chronique.

Dans ce projet s'inscrit, en continuité avec mon post-doctorat, en collaboration avec le Centre de Recherche du CHU de Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada, l'étude de la fonction rénale et de ses déterminants chez l'adulte né très prématurément, au travers d'une étude clinique, l'étude « HAPI-Kidney », et d'une étude épidémiologique de registre, en collaboration avec le Dr Anne Monique Nuyt et le Dr Thuy Mai Luu.

Mon projet de recherche comportera également une implication au sein de la cohorte CKD-REIN, dont l'investigatrice principale est le Dr Bénédicte Stengel (UMRS 1018, Hôpital Paul Brousse, Villejuif) et dont le Pr Luc Frimat, PU-PH, chef du service de néphrologie au CHRU de Nancy, est membre du conseil scientifique.

Enfin, je prévois de m'intégrer au sein de l'équipe du Pr Patrick Rossignol, PU-PH, responsable du Centre d'Investigation Clinique du CHRU de Nancy et du réseau Cardiovascular and Renal Clinical Trialists. Cette opportunité me permettra de m'initier à la recherche clinique interventionnelle, en participant à trois essais cliniques qui doivent débiter dans les prochaines années.

Étude de la fonction rénale et de ses déterminants chez l'adulte né très prématurément

Étude clinique « HAPI-Kidney » (2020-2025)

Les résultats obtenus dans l'étude HAPI ont montré une augmentation significative du risque de maladie chronique, dont l'hypertension artérielle, chez les adultes nés très prématurément, par le biais de mécanismes physiopathologiques spécifiques à la naissance prématurée. L'étude HAPI a permis d'explorer ces mécanismes, et mis en évidence chez les adultes nés prématurément une diminution du volume rénal, sans diminution du débit de filtration glomérulaire estimé, associé à une pression artérielle plus élevée⁴⁷, une albuminurie plus importante et une augmentation de la sécrétion de vasopressine (en utilisant la copeptine comme biomarqueur, Flahault et al, Clinical Kidney Journal 2021, accepté). Ces données suggèrent une hyperfiltration glomérulaire chez les adultes nés prématurément. Ce mécanisme adaptatif, qui permet de maintenir le débit de filtration glomérulaire malgré un plus faible nombre de néphrons, a été associé, dans d'autres situations cliniques, à une progression plus rapide vers l'insuffisance rénale chronique (**Figure 7**). Nous souhaitons donc confirmer l'hypothèse d'une hyperfiltration glomérulaire chez les adultes nés prématurément, et le risque de dégradation plus rapide de la fonction rénale dans cette population.

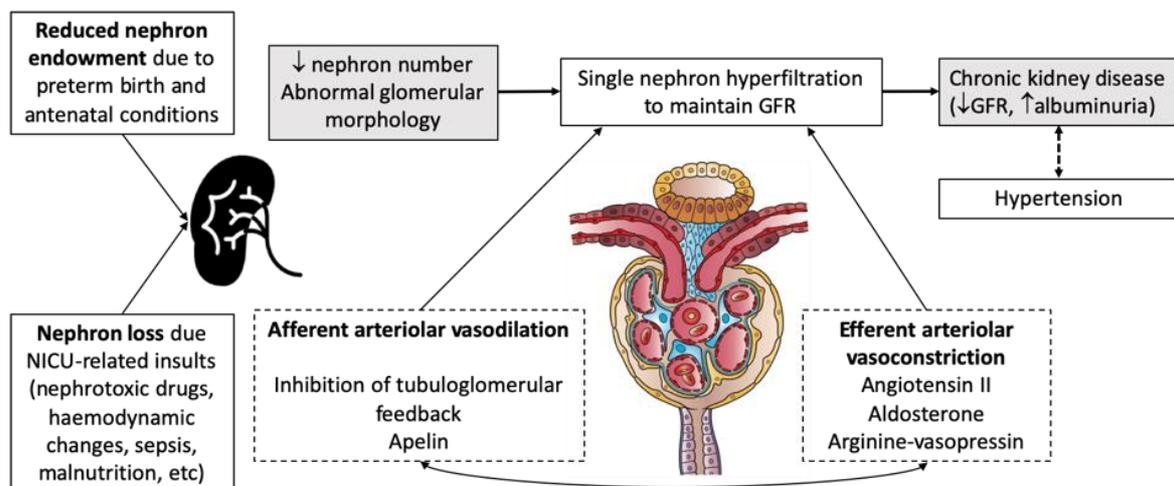


Figure 7. Modèle conceptuel de l'impact de la naissance prématurée sur le développement et la fonction rénale.

Pour cela, nous avons proposé un projet de recherche, l'étude « **HAPI-Kidney** », auquel j'ai contribué à la rédaction et suis associé comme co-chercheur. Cette étude, qui est coordonnée par les Dr Nuyt et Luu au Centre de Recherche du CHU Sainte Justine, a été financée à la hauteur de 436 051 CA\$ (303 000 euros) par les *Instituts de Recherche en Santé du Canada* et a débuté fin 2020, devant se poursuivre jusqu'à 2025. Les autres collaborateurs de ce projet sont le Dr Anne-Laure Lapeyraque, néphrologue pédiatrique, le Dr Guillaume Bollée, néphrologue adulte, le Dr El Jalbout, radiologue et le Dr Turpin, médecin nucléaire.

L'objectif est de recruter les participants de l'étude HAPI et de déterminer leur fonction rénale afin d'estimer l'évolution de celle-ci. Nous réaliserons également une mesure du débit de filtration glomérulaire par quantification de l'élimination du DTPA marqué au technétium-99m, car la mesure du débit de filtration glomérulaire est plus fiable que son estimation par la créatinine pour estimer l'hyperfiltration glomérulaire. Nous mesurerons également de nombreux marqueurs de fonction rénale, dont la protéinurie et l'hématurie, les marqueurs de l'homéostasie hydrosodée (natrémie, osmolalité urinaire et plasmatique, copeptine), mesurerons le volume rénal total par IRM rénale, et la pression artérielle par une mesure ambulatoire sur 24 heures. Nous pourrons ainsi comparer l'évolution des paramètres cliniques et biologiques 5 à 10 ans après leur première évaluation dans l'étude HAPI.

Bien que résidant désormais en France, je suis très impliqué dans cette étude, dont le recrutement a commencé, et pour laquelle j'ai travaillé à la mise en place, je participe aux réunions de suivi et vérifie chacun des prélèvements biologiques effectués afin d'orienter, si nécessaire, les participants vers leur médecin de famille ou un médecin spécialiste. Je participerai à l'analyse des résultats obtenus, la supervision des étudiants impliqués dans ce travail, la rédaction des articles rapportant les résultats et la valorisation des résultats. Mon implication dans la cohorte HAPI-Kidney se fera par des réunions distancielles régulières, ainsi que des séjours ponctuels à Montréal pour rencontrer l'équipe et discuter des difficultés rencontrées. Depuis mon départ de Montréal en septembre 2020, je suis retourné en octobre 2021 pour travailler avec l'équipe.

Étude de registre : « Risques à long terme de maladies chroniques chez les individus nés prématurément » (2021-2024)

Si l'étude de cohorte HAPI offre la possibilité d'évaluer de façon précise les caractéristiques cliniques et biologiques des individus inclus dans la cohorte, et ainsi de dégager des caractéristiques propres à la naissance très prématurée permettant d'expliquer la survenue ultérieure de maladies chroniques, le relativement faible nombre de participants inclus ne permet pas d'évaluer la survenue d'évènement cliniques rares, mais graves, et de savoir si le risque de ces évènements est augmenté en cas de naissance prématurée.

L'équipe de Casey Crump, en utilisant un registre Suédois, a mis en évidence que la naissance prématurée était associée, en Suède, à l'augmentation d'un certain nombre de maladies chroniques, dont l'hypertension artérielle⁴⁸, la cardiopathie ischémique²³ et la maladie rénale chronique²⁷, et à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et toutes causes²². Il existe, à ce jour, un nombre limité d'études de registre portant sur ce sujet dans d'autres populations.

L'équipe du Dr Nuyt, au CHU Sainte Justine, a montré, par une étude de registre réalisée à partir de 7405 femmes nées prématurément au Québec entre 1976 et 1995, et ayant accouché entre 1987 et 2008, comparées à 16 714 femmes nées à terme et ayant accouché au cours de la même période, que les femmes nées prématurément avaient un risque augmenté de présenter une complication au cours de leur grossesse (diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, prééclampsie ou éclampsie, **Figure 8**)²⁶ et de donner naissance prématurément⁴⁹.

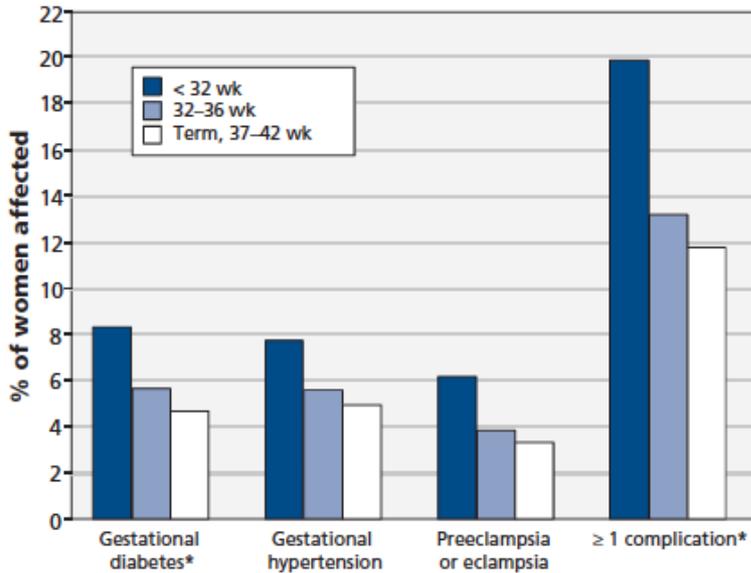


Figure 8. Prévalence des complications gestationnelles chez les femmes nées très prématurément au Québec. Boivin et al, CMAJ 2012²⁶.

Notre objectif est de compléter ce travail en incluant l'ensemble des individus nés prématurément (<37 semaines de gestation) au Québec entre 1976 et 1995. Chacun des individus sera apparié à deux contrôles nés à terme (37-42 semaines de gestation), né la même année. Au total, nous prévoyons d'inclure 100 000 individus nés prématurément, avec un suivi de 2 millions de personnes-années et 200 000 contrôles avec un suivi de 4 millions de personnes-années. Nous combinerons les données issues des bases de données de l'institut de la statistique du Québec (ISQ), comportant le registre des événements démographiques, de la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ) comportant l'utilisation des services de santé, la base de données MedEcho et celle du Ministère de l'Éducation du Québec et Ministère de l'Enseignement Supérieur. L'ensemble de ces données permettent d'avoir des données médicales et démographiques précises.

Nous faisons l'hypothèse que les pathologies chroniques sont plus fréquentes et surviennent plus précocement chez les adultes nés prématurément, indépendamment des facteurs de confusion notamment socio-économiques. Pour vérifier cette hypothèse, nous étudierons la survenue de pathologies rénales, cardio-vasculaires, neuro-vasculaires, de diabète, de maladies respiratoires, de cancer et de maladies mentales, par le biais des codages des séjours d'hospitalisation et des données d'assurance maladie.

Ce projet, auquel j'ai contribué à la rédaction lors de mon post-doctorat à Montréal et auquel je suis associé en tant que co-chercheur, a bénéficié d'un financement à la hauteur de 195 076 CA\$ (136 000 euros) des Instituts de Recherche en Santé du Canada, a débuté fin 2021 et se poursuivra jusqu'en 2024. Mon rôle sera d'apporter une expertise méthodologique pour l'analyse des données, et d'exploiter les résultats concernant les maladies rénales et les maladies cardio-vasculaires.

Hyponatrémie en dialyse péritonéale – Projet CopepPD

L'hyponatrémie est une pathologie fréquente en dialyse péritonéale⁵⁰, et celle-ci est associée à une augmentation du risque de décès. En pratique courante⁵¹, l'exploration d'une hyponatrémie, afin d'en établir la cause et donc de proposer une prise en charge thérapeutique adaptée, se fait à partir des dosages de

1. **l'osmolalité plasmatique**, afin assurer que l'hyponatrémie est bien le reflet d'une hypo-osmolalité plasmatique, et non une adaptation physiologique de la natrémie en présence d'un autre composant osmotiquement actif qui entraîne un gradient osmolaire, comme par exemple le glucose
2. **l'osmolalité urinaire**, qui permet d'indiquer si le rein dilue de façon adaptée les urines, afin d'éliminer l'eau en excès dans l'hyponatrémie
3. **la concentration urinaire en sodium**, qui permet de déterminer si le rein retient, en plus de l'eau, du sodium, ce qui suggère une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ces analyses **n'ont pas été validées chez les patients en dialyse péritonéale**, et les résultats obtenus ne sont pas superposables à la population qui n'a pas d'insuffisance rénale. En effet, l'insuffisance rénale sévère est associée :

1. à une augmentation de l'urée plasmatique. L'urée, qui diffuse librement à travers les membranes cellulaires, n'entraîne pas de gradient osmotique entre les milieux intra et extracellulaires. Toutefois, l'osmolalité mesurée est influencée par l'urée, et ainsi **l'osmolalité mesurée est d'interprétation difficile dans ce contexte**
2. à une anomalie de la capacité rénale à concentrer et à diluer les urines, ce qui rend **l'interprétation de l'osmolalité urinaire également difficile**
3. à une augmentation progressive des taux plasmatiques de vasopressine (AVP), qui joue un rôle sur la rétention hydrique par le rein

Enfin, chez les patients en dialyse péritonéale,

1. Une partie de l'eau et du sel sont éliminés par la dialyse péritonéale, et donc pas par les urines
2. L'icodextrine, un composant d'un soluté de dialyse péritonéale, est métabolisé par l'organisme en maltose, qui exerce un effet osmotique
3. Les troubles nutritionnels, la carence en apports sodés, l'insuffisance cardiaque sont fréquents et sont des causes fréquentes d'hyponatrémie
4. La persistance d'une diurèse résiduelle habituellement normale laisse supposer que la vasopressine pourrait exercer un rôle dans la rétention hydrique et l'hyponatrémie chez le patient en dialyse péritonéale

Ainsi, **l'exploration et la prise en charge de l'hyponatrémie est particulièrement difficile** chez les patients en dialyse péritonéale. Notre hypothèse est que la sécrétion de vasopressine, en entraînant une rétention hydrique par le rein, peut contribuer à l'hyponatrémie dans certains cas. Cette hypothèse est renforcée par le fait que plusieurs auteurs ont rapporté un effet diurétique du tolvaptan, un antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine, chez les patients en dialyse péritonéale^{52,53}, y compris en situation d'insuffisance cardiaque⁵⁴.

L'objectif du projet CopepPD est d'évaluer la valeur de la copeptine, marqueur stable des taux plasmatiques de vasopressine, dans le bilan étiologique de l'hyponatrémie chez le patient en dialyse péritonéale. Deux études ont montré que l'association copeptine / vasopressine était conservée chez les patients insuffisant rénaux, y compris en hémodialyse (mais pas en dialyse péritonéale), mais que le ratio copeptine / vasopressine augmentait avec la diminution de la fonction rénale^{55,56}. Cette étude visera à répondre aux questions suivantes :

1. Déterminer si la copeptine est un biomarqueur fiable des taux plasmatiques de vasopressine chez les patients en dialyse péritonéale.
2. Déterminer si l'effet de la vasopressine sur l'osmolalité urinaire est conservé en dialyse péritonéale, afin de démontrer l'effet antidiurétique persistant de la vasopressine chez les patients en dialyse péritonéale

3. Identifier les patients ayant un excès de sécrétion de vasopressine, et leurs caractéristiques volémiques, contribuant à une hyponatrémie, afin d'envisager une prise en charge thérapeutique ciblée basée sur un antagoniste de la vasopressine, le tolvaptan.

Pour ce travail, nous effectuerons, au cours d'un hôpital de jour, diverses mesures cliniques (dont l'impédancemétrie permettant d'apprécier le débit cardiaque, la volémie intra- et extracellulaire), et biologiques, dont la natrémie, l'urée, la glycémie, l'osmolalité plasmatique mesurée, le maltose plasmatique, des analyses urinaires (osmolalité, sodium), ainsi que la copeptine, la vasopressine et l'apéline, hormones essentielles dans la régulation de l'homéostasie hydrique^{16,17,57}.

Ces résultats constitueront des données préliminaires pour évaluer, dans le cadre d'un essai thérapeutique, le rôle du tolvaptan dans le traitement de l'hyponatrémie en dialyse péritonéale.

Le projet CopepPD (**Figure 9**) doit débuter en octobre 2022 avec la cohorte de patients en dialyse péritonéale à l'HEGP, et je serai co-investigateur principal avec le Dr Stéphane Roueff, Praticien Hospitalier dans le service de néphrologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris. Nous travaillerons en collaboration avec le Dr Mathilde Keck, chercheur au Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA, Gif sur Yvette, France) qui sera en charge de mesurer les taux plasmatiques de vasopressine par une technique radio-immunologique. Cette étude pourra être étendue à d'autres centres, et en particulier le CHRU de Nancy lors de ma venue dans le service en novembre 2022.

L'essai clinique avec le tolvaptan est un projet à plus long terme, qui sera réalisé selon les résultats obtenus dans CopepPD. La structure du CIC du CHRU de Nancy, dans laquelle je m'intégrerai à mon arrivée à Nancy, me permettra de mettre en place de type d'étude interventionnelle qui sera multicentrique et contrôlée randomisée. Il faut noter que le tolvaptan a déjà été utilisé, dans le cadre de petites études, chez des patients en dialyse péritonéale, avec une bonne sécurité. Les questions de l'évaluation du rôle de la vasopressine dans l'hyponatrémie chez les patients en dialyse péritonéale et du possible

intérêt thérapeutique du tolvaptan dans cette indication n'ont, à ma connaissance, jamais été étudiées à ce jour.

CopepPD

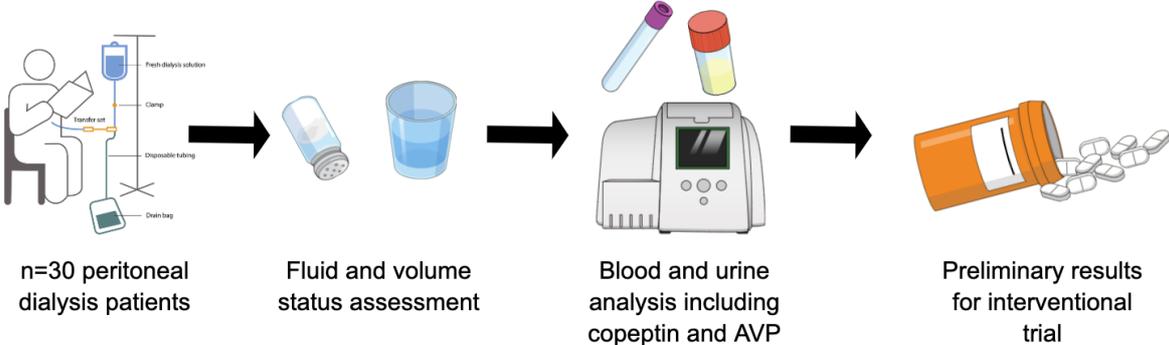


Figure 9. Projet CopepPD.

Valeur prédictive de la natrémie dans la maladie rénale chronique

L'hyponatrémie est une pathologie fréquente, retrouvée chez 30% des patients hospitalisés, définie par un taux de sodium plasmatique inférieur à 135 mmol/L associé à une hypo-osmolalité plasmatique. Une hyponatrémie sévère et/ou de survenue rapide peut entraîner des troubles neurologiques sévères, voire le décès. En dehors de ces situations, l'hyponatrémie est généralement asymptomatique, mais a été associée à une augmentation du risque de chutes et de fractures, et à une augmentation de la mortalité toutes causes⁵⁸.

L'hyponatrémie est souvent secondaire à un excès de rétention d'eau libre par le rein, sous l'effet d'une stimulation excessive des récepteurs V2 de la vasopressine. Mon travail de doctorat a, d'ailleurs, eu pour objectif d'identifier des cibles thérapeutiques nouvelles pour le traitement de l'hyponatrémie¹⁶. L'hyponatrémie est fréquente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, et dans cette population, l'hyponatrémie a été associée à une plus grande mortalité et à une plus grande sévérité de la maladie cardiaque⁵⁹.

Il a également été montré que les patients ayant une maladie rénale chronique et qui présentaient une hypo- ou une hypernatrémie (> 145 mmol/L) présentaient une mortalité plus élevée que ceux ayant une natrémie normale⁶⁰. L'hyponatrémie a été, de plus, associée à un plus grand risque de décès chez les patients en dialyse péritonéale⁵⁰ et en hémodialyse⁶¹, et à un plus grand risque de complications après chirurgie cardiaque chez les patients insuffisants rénaux chroniques⁶². Enfin, il a été montré de façon expérimentale que chez le rongeur insuffisant rénal chronique, l'administration continue de vasopressine entraîne une dégradation plus rapide de la fonction rénale⁶³.

Toutefois, le caractère prédictif de l'hyponatrémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques, en termes de complications cardio-vasculaires et de survenue de l'insuffisance rénale terminale (dialyse ou transplantation rénale) n'ont pas été identifiés, à notre connaissance. De même, l'impact des médicaments habituellement pourvoyeurs d'hyponatrémie, en particulier les diurétiques, dans l'évolution de la maladie rénale chronique en cas d'hyponatrémie n'a pas été élucidé.

Notre hypothèse est que l'hyponatrémie accélère l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, en limitant l'usage de traitements diurétiques efficaces et par un effet délétère propre de la vasopressine. Pour vérifier cette hypothèse, nous utiliserons les données de la cohorte CKD-REIN, qui a suivi pendant 5 ans 3 033 patients atteints d'une maladie rénale chronique. Cette cohorte, dont l'investigateur principal est le Dr Bénédicte Stengel et dont le Pr Luc Frimat est membre du conseil scientifique, a permis une caractérisation clinique complète des participants inclus dans la cohorte, a assuré un suivi longitudinal et collecté une biobanque permettant d'éventuelles analyses ultérieures.

Notre objectif sera, dans un premier temps, de déterminer s'il existe une association entre la mortalité, la survenue de l'insuffisance rénale terminale et la survenue de complications cardio-vasculaires et l'hyponatrémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques, et de vérifier si cette association est influencée par l'utilisation de médicaments, en particulier diurétiques.

Le second objectif, à partir des données préliminaires obtenues avec la première partie du projet, sera de déterminer les taux plasmatiques de copeptine chez ces participants, à partir des échantillons de la biobanque. Une demande de financement spécifique sera faite à ces fins. La copeptine est un biomarqueur des taux circulants de vasopressine ; une molécule de copeptine est libérée à chaque molécule de vasopressine libérée car les deux peptides sont issus du même précurseur, la pré-pro-vasopressine. Toutefois, si la vasopressine a une demi-vie plasmatique très courte, ce n'est pas le cas de la copeptine qui, par sa demi-vie prolongée, constitue un marqueur fiable et stable des taux circulants de vasopressine⁶⁴. Le dosage de la copeptine peut désormais être fait en routine, par ELISA, dans des laboratoires spécialisés. J'ai acquis, au cours de mon doctorat puis de mon post-doctorat, une expérience dans la détermination des taux de vasopressine et de copeptine que je pourrai mettre à profit pour ce projet.

En vue de cette collaboration, je me suis intégré dès l'automne 2021 à l'équipe de CKD-REIN (au sein du groupe de travail sur les biomarqueurs). J'avais par ailleurs déjà collaboré avec l'équipe du Dr Stengel pour un travail sur une autre cohorte, la cohorte NephroTest, où nous avons montré que des taux de créatine kinase abaissés étaient associés à une mortalité plus

élevée chez les patients insuffisants rénaux chronique (Flahault et al, PLoS One 2016⁶⁵). J'avais acquis à cette occasion une expérience sur l'analyse des données de cohorte, en particulier l'utilisation de modèles de survie et la gestion des données manquantes par imputations multiples, techniques qui me seront utiles pour la réalisation de ce projet.

Participation aux essais cliniques du réseau Cardiovascular and Renal Clinical Trialists

Fort d'une expérience en recherche fondamentale pharmacologique, et en épidémiologie dans l'analyse et la mise en place d'études de cohorte, je bénéficierai, lors de ma venue à Nancy au sein du Centre d'Investigation Clinique, de la possibilité de compléter mon expertise en me formant à la recherche interventionnelle, sous la supervision du Pr Nicolas Girerd. Pour cela, je serai intégré au réseau « Cardiovascular and Renal Clinical Trialists ». Ce réseau, composé de professionnels de la recherche dans l'objectif d'améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients insuffisants rénaux, coordonné par le Pr Rossignol, est associé à de nombreux essais cliniques dans le domaine cardio-vasculaire et néphrologique. L'intégration à ce réseau me permettra, par le biais de la participation aux activités d'enseignement et de formation proposés par le réseau, d'améliorer mes connaissances dans le domaine de la recherche clinique.

Financements et bourses de recherche

Projets financés

1. Instituts de Recherche en Santé du Canada, project grant « Assessment of renal function in adults born preterm: The HAPI-Kidney study » (2020-2025, 436 051 CA\$). Co-chercheur (Investigatrices principales, Dr Anne Monique Nuyt et Dr Thuy Mai Luu)
2. Instituts de Recherche en Santé du Canada, project grant « Risk of long-term chronic diseases in individuals born preterm» (2021-2024, 195 076 CA\$). Co-chercheur (Investigatrices principales, Dr Thuy Mai Luu et Dr Anne Monique Nuyt)
3. Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, projet COPEP-PD, 2022-2023, 15 000€. Investigateur Principal

Bourses de recherche obtenues et acceptées

1. Fonds de Recherche Santé Québec/Fondation des étoiles, bourse post-doctorale (2018-2020, 90 000 CA\$). Financement des deux années de post-doctorat (salaire). Chercheur principal.
2. Poste d'accueil Inserm pour hospitaliers (renouvellement) (2017-2018, 47 500 €). Financement de la 3ème année de thèse de sciences (salaire). Chercheur principal.
3. Poste d'accueil Inserm pour hospitaliers (2015-2017, 95 000 €). Financement de 2 années de thèse de sciences (salaire). Chercheur principal.

Bourses de recherche déclinées : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche (ATER) au Collège de France (2017-2018, 45 000€) ; Bourse de recherche de la Société Française d'Hypertension Artérielle (2017-2018, 40 000€).

Prix

1. Prix du poster, Société Québécoise d'Hypertension Artérielle, Montréal, Canada (2020, 300\$)
2. Bourse de voyage pour le congrès de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (2017, 1000€)

Liste complète de publications et de communications scientifiques

Publications dans des journaux à comité de lecture

Soumis et en cours de révision (2)

1. El Jalbout R, **Flahault A**, Shahi A, Bigras JL, Luu TM, Nuyt AM. Measuring carotid intima-media thickness in young adults born preterm: manual versus semi-automated B-mode ultrasound. Révisions demandées.
2. Mroué A, Roueff S, Vanorio-Vega I, Lazareth H, Kovalska O, **Flahault A**, Tuppin P, Thervet E, Iliou MC. Benefits of cardiac rehabilitation in cardio-renal patients: a retrospective study of 567 patients with heart failure with reduced ejection fraction. Soumis

Articles de recherche originale (31, IF: impact factor 2021)

1. Nguyen Y, **Flahault A**, Chavarot N, et al, Thervet E, Scemla A, Weiss L, Mouthon L; AP-HP-Centre Monoclonal Antibodies Working Group. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* (IF: 13.3) 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.015>
2. Lafont E, Pere H, Lebeaux D, Cheminet G, Thervet E, Guillemain R, **Flahault A***. Targeted SARS-CoV-2 treatment is associated with decreased mortality in immunocompromised patients with COVID-19. *auteur correspondant. *J Antimicrob Chemother*, 2022. (IF : 5.8) <https://doi.org/10.1093/jac/dkac253>
3. Gervais AS, Luu TM, Viennet A, Milette AA, Vallée J, Cloutier A, Lefevre F, Nuyt AM, **Flahault A***. Neurodevelopmental consequences of early plasma sodium changes in very preterm infants. *auteur correspondant *Pediatric Research*, 2022. (IF: 4.0) <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02164-y>
4. **Flahault A**, Bollée G, El-Jalbout R, Cloutier A, Santos RAS, Lapeyraque AL, Luu TM, Nuyt AM. Plasma copeptin is increased and associated with smaller kidney volume in young adults born very preterm. *Clinical Kidney Journal*, 2021. (IF: 5.9) <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab226>
5. **Flahault A***, Touchard J, Péré H, Ulrich L, Sabatier B, Veyer D, Lebeaux D, Thervet E. Breakthrough omicron COVID-19 infections in patients receiving the REGEN-Cov antibody combination. *Kidney Int.* 2022. (IF: 19.0) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.01.016>
6. Dartora DR, **Flahault A**, Nobre C, He Y, Deprez A, Cloutier A, Cagnone G, Gaub P, Altit G, Bigras JL, Joyal JS, Luu TM, Burelle Y, Nuyt AM. Cardiac left ventricle mitochondrial dysfunction after neonatal exposure to hyperoxia: relevance for cardiomyopathy after preterm birth. *Hypertension* 2022 (IF: 9.9)
7. **Flahault A.**, Dartora DR, et al, Luu TM, Nuyt AM. Exposure to high levels of oxygen in neonatal rats induce a decrease in hemoglobin levels. *Pediatric Research*, 2021. (IF: 4.0). <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01802-1>
8. **Flahault A.**, Girault-Sotias P.E., Keck M., et al, Llorens-Cortes C. LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, decreases AVP-induced antidiuresis and improves

- hyponatremia. *Nature Communications*, **2021**. (IF: **17.7**)
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-20560-y>
9. **Flahault A**, Keck M., Girault-Sotias P.E., et al, Llorens-Cortes C. LIT01-196, a metabolically stable apelin-17 analog, normalizes blood pressure in hypertensive DOCA-salt rats via a NO synthase-dependent mechanism. *Frontiers in Pharmacology*, **2021**. (IF: **6.0**). <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.715095>
 10. **Flahault A**, Altit G, Sonea A, Gervais A-S, Mian MOR, Wu R, Desbrousses E, Mai L, et al. Left Ventricle Structure and Function in Young Adults Born Very Preterm and Association with Neonatal Characteristics. *J Clin Med*. **2021**;10(8). (IF: **5.0**)
<https://doi.org/10.3390/jcm10081760>
 11. Laroche C, Lemieux D, Sylvestre P, Lapeyraque AL, **Flahault A***. Younger children treated with rituximab for nephrotic syndrome are at higher risk of adverse events. *auteur correspondant. *Nephrol Dial Transplant*. **2021**. (IF: **7.2**)
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfab013>
 12. Dartora DR*, **Flahault A***, Luu TM, Cloutier A, Simoneau J, White M, Lapointe A, Villeneuve A, Bigras JL, Altit G, Nuyt AM. Association of bronchopulmonary dysplasia and right ventricle systolic function in young adults born preterm. *Chest*, **2021**. * co-premier auteur. (IF: **10.3**) <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.079>
 13. **Flahault A**, Oliveira Fernandes R, De Meulemeester J, Ravizzoni Dartora D, Cloutier A, Gyger G, El-Jalbout R, Bigras J-L, Luu TM, Nuyt AM. Arterial Structure and Stiffness Are Altered in Young Adults Born Preterm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2020**; doi:[10.1161/ATVBAHA.120.315099](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315099). (IF: **10.5**)
 14. **Flahault A**, Girard-Bock C, Fernandes RO, Cloutier A, Pastore YD, Luu TM, Nuyt AM: Duration of neonatal oxygen supplementation, erythropoiesis and blood pressure in young adults born preterm. *Thorax* **75**: 494–502, **2020**.
<https://doi.org/10.1136/thoraxinl-2019-214307> (IF: **9.1**)
 15. Girard-Bock C, **Flahault A**, et al, Luu TM, Nuyt AM. Health perception by young adults born very preterm. *Acta Paediatr*. **2021** (IF **4.1**). <https://doi.org/10.1111/apa.16056>
 16. Hmazzou R, Marc Y, **Flahault A**, Gerbier R, De Mota N, Llorens-Cortes C. Brain ACE2 activation following brain aminopeptidase A blockade by firibastat in salt-dependent hypertension. *Clin Sci (Lond)*. **2021**;135(6):775-91. (IF: **6.9**)
<https://doi.org/10.1042/cs20201385>
 17. Gervais A-S*, **Flahault A***, Chan T, Bastien-Tardif C, Al-Simaani A, Cloutier A, et al.: Electrocardiographic features at rest and during exercise in young adults born preterm below 30 weeks of gestation. *Pediatric Research* **1–8**, **2020**. * co-premier auteur <https://doi.org/10.1136/thoraxinl-2019-214307>. (IF: **4.0**)
 18. **Flahault, A.**; Paquette K.; Fernandes R.O.; Delfrate J.; Cloutier A.; Henderson M.; Lavoie J. C.; Masse B.; Nuyt A. M.; Luu T. M. Increased incidence but lack of association between cardiovascular risk factors in adults born preterm. *Hypertension* **2020**, *75*, 00:00. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14335>. (IF: **9.9**)
 19. Li J , Toffa DH, Bou Assi E , et al, **Flahault A**, Nguyen DK. Intervention Time and Adverse Events in a Canadian Epilepsy Monitoring Unit. *Can J Neurol Sciences*, **2021**. (IF: **2.9**) <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.268>
 20. Laura Droctové, Manon Lancien, et al, **Adrien Flahault**, Catherine Llorens-Cortes, et al, Denis Servent, Charles Truillet, Nicolas Gilles. A snake toxin as a theranostic agent

for the type 2 vasopressin receptor. *Theranostics* **2020**; <https://doi.org/10.7150/thno.47485> (IF: 11.6)

21. Poletto Bonetto, J. H.; Oliveira Fernandes, R.; Dartora, D. R.; **Flahault, A.**; Sonea, A.; Cloutier, Y. A.; Bello-Klein, A.; Nuyt, A. M. Impact of Early Life AT(1) Blockade on Adult Cardiac Morpho-Functional Changes and the Renin-Angiotensin System in a Model of Neonatal High Oxygen-Induced Cardiomyopathy. *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, *860*, UNSP 172585. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172585>. (IF: 5.2)
22. Keck, M.; De Almeida, H.; Compere, D.; Inguibert, N.; **Flahault, A.**; Balavoine, F.; Roques, B.; Llorens-Cortes, C. NI956/QGC006, a Potent Orally Active, Brain-Penetrating Aminopeptidase A Inhibitor for Treating Hypertension. *Hypertension* **2019**, *73* (6), 1300–1307. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12499>. (IF: 10.0)
23. **Flahault, A.**; Trystram, D.; Nataf, F.; Fouchard, M.; Knebelmann, B.; Grunfeld, J.-P.; Joly, D. Screening for Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Is Cost-Effective. *Kidney Int.* **2018**, *93* (3), 716–726. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.016>. (IF: 19.0)
24. **Flahault, A.**; Chasse, J.-F.; Thervet, E.; Karras, A.; Pallet, N. Relevance of urinary specific protein assay in the diagnosis of kidney diseases. *Ann. Biol. Clin.* **2018**, *76* (3), 259–269. <https://doi.org/10.1684/abc.2018.1343>. (IF: 0.5)
25. Marc, Y.; Hmazzou, R.; Balavoine, F.; **Flahault, A.**; Llorens-Cortes, C. Central Antihypertensive Effects of Chronic Treatment with RB150: An Orally Active Aminopeptidase A Inhibitor in Deoxycorticosterone Acetate-Salt Rats. *J. Hypertens.* **2018**, *36* (3), 641–650. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001563>. (IF: 4.8)
26. Gerbier, R.; Alvear-Perez, R.; Margathe, J.-F.; **Flahault, A.**; Couvineau, P.; Gao, J.; De Mota, N.; Dabire, H.; Li, B.; Ceraudo, E.; et al. Development of Original Metabolically Stable Apelin-17 Analogs with Diuretic and Cardiovascular Effects. *Faseb J.* **2017**, *31* (2), 687–700. <https://doi.org/10.1096/fj.201600784R>. (IF: 5.8)
27. Clair, M.-P.; Rambaud, J.; **Flahault, A.**; Guedj, R.; Guilbert, J.; Guellec, I.; Durandy, A.; Demoulin, M.; Jean, S.; Mitanchez, D.; et al. Prognostic Value of Cerebral Tissue Oxygen Saturation during Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation. *PLoS One* **2017**, *12* (3), e0172991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172991>. (IF: 3.8)
28. **Flahault, A.**; Anglicheau, D.; Lorient, M.-A.; Thervet, E.; Pallet, N. Clinical Impact of the CYP3A5 6986A > G Allelic Variant on Kidney Transplantation Outcomes. *Pharmacogenomics* **2017**, *18* (2), 165–173. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0146>. (IF: 2.6)
29. **Flahault, A.**; Metzger, M.; Chasse, J.-F.; Haymann, J.-P.; Boffa, J.-J.; Flamant, M.; Vrtovsnik, F.; Houillier, P.; Stengel, B.; Thervet, E.; et al. Low Serum Creatine Kinase Level Predicts Mortality in Patients with a Chronic Kidney Disease. *PLoS One* **2016**, *11* (6), e0156433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156433>. (IF: 3.8)
30. **Flahault, A.**; Trystram, D.; Fouchard, M.; Knebelmann, B.; Nataf, F.; Joly, D. Screening for Unruptured Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Survey of 420 Nephrologists. *PLoS One* **2016**, *11* (4), e0153176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153176>. (IF: 3.8)

31. **Flahault, A.;** Couturier P.-L.; Chatellier G. Critères de réussite en première année de médecine (PCEM 1) à Paris V. *La Revue du Praticien*, **2006**;56(14):1513-20.

Articles de revue, éditoriaux et case reports (8)

1. Girault-Sotias PE, Gerbier R, **Flahault A**, De Mota N, Llorens-Cortes C. Apelin and vasopressin: the yin and yang of water balance. *Front. Endocrinol* 2021, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735515> (IF: 6.1)
2. **Flahault A**, Nuyt AM. Author's response regarding manuscript entitled "Electrocardiographic features at rest and during exercise in young adults born preterm below 30 weeks of gestation" and subsequent correspondence. *Pediatric research* 2020, 88(2):151-152. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0946-y>. (IF: 4.0)
3. **Flahault, A.;** Joly, D. Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2019**, 14 (8), 1242–1244. <https://doi.org/10.2215/CJN.02100219>. (IF: 10.6)
4. **Flahault, A.;** Luu, T. M.; Nuyt, A. M. Cardiovascular Risk in Adults Born Preterm: Time to Act. *JAMA Pediatr.* **2019**, 173 (8), 720–721. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1324>. (IF: 26.8)
5. **Flahault, A.;** Couvineau, P.; Alvear-Perez, R.; Iturrioz, X.; Llorens-Cortes, C. Role of the Vasopressin/Apelin Balance and Potential Use of Metabolically Stable Apelin Analogs in Water Metabolism Disorders. *Front. Endocrinol.* **2017**, 8, 120. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00120>. (IF: 6.1)
6. **Flahault, A.;** Knebelmann, B.; Nataf, F.; Trystram, D.; Grünfeld JP, Joly, D. Dépistage et prise en charge des anévrismes intracrâniens chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante. *Néphrologie et Thérapeutique*, **2017** Suppl 1:S147-S153. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.01.018>
7. **Flahault, A.;** Vignon, M.; Rabant, M.; Hummel, A.; Noel, L.-H.; Canioni, D.; Knebelmann, B.; Suarez, F.; El Karoui, K. Case Report and Literature Review: Glomerular and Neurologic Thrombotic Microangiopathy as a Primary Manifestation of Multicentric Castleman Disease. *Medicine (Baltimore)* **2016**, 95 (41), e5047. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005047>. (IF: 1.8)
8. Rada D.; **Flahault, A.** Gangrène de Fournier. *La Revue du Praticien*, **2011** 61(1):22.

Communications à titre de conférencier invité

1. Prise en charge préventive et curative du COVID-19 chez le patient immunodéprimé. Service de Pharmacie, Hôpital Européen Georges Pompidou (Dr Sabatier)
2. Réunions scientifiques du service de néphrologie du CHU du Kremlin-Bicêtre (Dr Zaidan). Activating the apelin receptor with LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, reverses AVP-induced antidiuresis and hyponatremia (Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France, September 2021)
3. Réunions scientifiques du service de néphrologie de l'HEGP (Pr Thervet). Activating the apelin receptor with LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, reverses AVP-induced antidiuresis and hyponatremia (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France, September 2021)
4. Réunion scientifique, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (Dr Denis Servent). Activating the apelin receptor with LIT01-196, a metabolically stable

apelin analog, reverses AVP-induced antidiuresis and hyponatremia (Gif-sur-Yvette, May 2021)

5. Réunions scientifiques du service de néphrologie du CHU Henri Mondor (Dr El Karoui). Activating the apelin receptor with LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, reverses AVP-induced antidiuresis and hyponatremia (Hôpital Henri Mondor, Créteil, France, February 2021)
6. Réunions scientifiques du service de néphrologie de l'Hôpital Foch (Dr Michel Delahousse). Mécanismes des maladies cardiovasculaires chez l'adulte né prématurément : étude HAPI. (Suresnes, France, October 2020)
7. Réunions scientifiques du service de néphrologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (Dr Guillaume Bollée). Activating the apelin receptor with LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, reverses AVP-induced antidiuresis and hyponatremia (Montréal, Canada, February 2020)
8. Réunions scientifiques du service de néphrologie pédiatrique du CHU Sainte-Justine (Dr Anne-Laure Lapeyraque). Activating the apelin receptor with LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, reverses AVP-induced antidiuresis and hyponatremia (Montréal, Canada, January 2020)
9. Après-midi académique du service de néonatalogie du CHU Sainte-Justine. Mécanismes de l'hypertension artérielle chez l'adulte né prématurément: étude HAPI. (CHU Sainte Justine, Montréal, Canada, January 2020)
10. Actualités thérapeutiques de l'Académie de Pharmacie. Tolvaptan, premier traitement spécifique de la polykystose autosomique dominante. (Académie de Pharmacie, November 2017).
11. Actualités Néphrologiques J. Hamburger, Hôpital Necker, Paris, France (April 2017). Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease.
12. Conférence NéphroAgora, Paris, France (March 2016). Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease.

Présentations orales

(nom du présentateur en bleu)

1. Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (Liège, Belgique, Octobre 2020 – Congrès virtuel). élévation de la copeptine et hyperfiltration glomérulaire chez l'adulte né très prématurément. [Flahault A](#)
2. Société Québécoise de Néphrologie (Québec, Canada, 2020 – congrès virtuel). Activating the apelin receptor with LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, reverses AVP-induced antidiuresis and hyponatremia. [Flahault A](#)
3. Canadian Pediatric Society (Vancouver, Canada, Juin 2020 – Congrès virtuel). Duration of neonatal oxygen supplementation, erythropoiesis and blood pressure in young adults born preterm [Flahault A](#), Girard-Bock C, Fernandes RO, et al., Luu TM, Nuyt AM.
4. 11^{ème} congrès Vasoactive Peptides (Belo Horizonte, Brésil, décembre 2017). Pharmacological characterization and potential therapeutic effects of original metabolically stable apelin analogs. [Flahault A](#), Gerbier R, et al, Llorens-Cortes.
5. 2^{ème} congrès de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT), Nice, France, octobre 2017. Dépistage des anévrismes intracrâniens dans la

polykystose rénale autosomique dominante : étude de cohorte et analyse coûts-bénéfices. [Flahault A](#), Knebelmann B, Nataf F, Trystram D, Grünfeld JP, Joly D.

6. Journées de l'école doctorale (Paris, France, Juin 2017). Pharmacological characterization and potential therapeutic effects of novel metabolically stable apelin analogs. [Flahault A](#), Alvear-Perez R, et al., Iturrioz X, Bonnet D, Llorens-Cortes C.

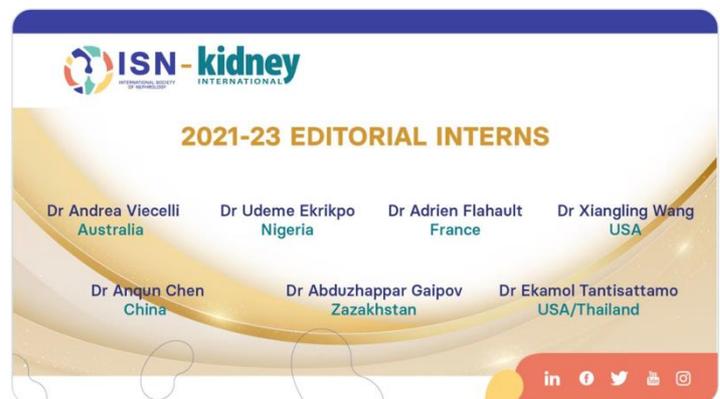
Communications affichées (nom du présentateur en bleu)

1. Présenté à la Société Québécoise d'Hypertension Artérielle (Montréal, Canada, Janvier 2020): Hémoglobine et pression artérielle chez les jeunes adultes nés prématurément : Le chaînon manquant ? [Flahault A](#), Girard-Bock C, et al., Luu TM, Nuyt AM
2. Présenté au Pediatrics Academic Society (Baltimore, MD, USA, April 2019): Risk factors for chronic disease in young adults born very preterm. [Flahault A](#), Bernard É, Bigras JL, Curnier D, Henderson M, Lapeyraque AL, Lavoie JC, Mâsse B, Cloutier A, Luu TM, Nuyt AM
3. Présenté au Canadian National Perinatal Research Meeting 2019 (Mont-Tremblant, QC, Canada, February 2019): Inflammation and oxidative stress in relation with early markers of chronic disease in very preterm born young adults. [Flahault A](#), Bernard É, Bigras JL, Curnier D, Henderson M, Lapeyraque AL, Lavoie JC, Mâsse B, Cloutier A, Luu TM, Nuyt AM



The ISN and @kidney_Int are delighted to announce another exciting development, the ISN-KI Editorial Internships, designed to support early-career researchers in developing their skills under the personal mentorship of a member of the KI editorial team. Congratulations!

[Traduire le Tweet](#)



12:00 PM · 24 sept. 2021 · Tweepmap

Activités éditoriales et d'évaluation

Kidney International / International Society of Nephrology Editorial Intern (2021-2023)

La sélection s'est faite sur appel d'offre international (67 candidatures, 10 retenues).

Rôles : Implication dans le processus éditorial de Kidney International (1 à 4 articles par mois), revue spécialisée en néphrologie à haut facteur d'impact (10.8 en 2020) sous la supervision du Pr Tilman Drueke, éditeur associé.

- Révision éditoriale initiale
- Participation à la décision d'adresser ou non pour révision externe
- Sélection des référés
- Rédaction d'une note de synthèse des commentaires des référés
- Participation à la décision éditoriale concernant les manuscrits révisés
- Participation aux réunions éditoriales hebdomadaires.

Cette expérience me donnera une opportunité unique de connaître les mécanismes éditoriaux d'une grande revue spécialisée, l'opportunité de relire des manuscrits de grande qualité et de suivre leur processus éditorial, ainsi que de pouvoir acquérir une visibilité internationale au contact des membres du comité éditorial de Kidney International.

Revue d'articles scientifiques (32 révisions de 26 manuscrits,
<https://publons.com/researcher/1697000/adrien-flahault/>)

Journaux : Kidney International, JAMA Pediatrics, Hypertension, JCI Insights, Pediatrics, International Journal of Infectious Diseases, Virologica Sinica, Clinical Science, Journal of Applied Physiology, Pediatric Research, Frontiers in Physiology, Journal of Clinical Medicine, Journal of Personalized Medicine, Neonatology, Journal of International Medical Research, PLoS One, Neurologia i Neurochirurgia Polska, Néphrologie et Thérapeutique, Revue de Médecine Interne.

Participation aux comités d'évaluation :

Comité d'évaluation pour l'attribution de bourse doctorale (2019) et de maîtrise (2020) de la fondation Sainte Justine (Montréal, Canada)

Kidney Research UK (2021) : révision de demande de bourse de doctorat

Zintegrowany system usług dla Nauki (Système intégré de services pour la science, Pologne, 2022) : révision de demande de bourse de financement d'un projet scientifique

Member of the writing team for the ISN-ACT Global Trials Focus (2021)

Activités d'enseignement

Participation et organisation du tutorat (structure associative) aux étudiants de première année de médecine (PCEM1), Université René Descartes – Paris V (2005-2006).

Rôles : préparation de sujet d'examens blancs, surveillance des examens, réponses aux question et encadrement personnalisé des étudiants.

Le tutorat, organisé par les étudiants de seconde et de troisième année de médecine à destination des étudiants en première année, était gratuit et offert, en particulier aux étudiants n'ayant pas les moyens de financer des cours privés parallèles, l'opportunité de vérifier leurs connaissances lors de concours blancs organisés de façon hebdomadaire. En tant que tuteurs, nous répondions également, dans la mesure de nos capacités, aux questions que les étudiants pouvaient avoir suite aux cours magistraux donnés par les enseignants de la faculté.

Lors de ma participation au tutorat, j'ai souhaité évaluer l'efficacité de celui-ci, notamment en comparaison aux cours privés. Ainsi, nous avons mené une étude, avec l'assistance du Pr Gilles Chatellier, à l'Unité de Recherche Clinique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, visant à évaluer les facteurs de réussite en première année de médecine. Pour cela, nous avons comparé le profil de 400 étudiants de première année et de 200 étudiants de deuxième année, avec l'aide d'une dizaine d'étudiants participant au recueil de données. Nous avons montré que si la mention au baccalauréat était un facteur majeur de réussite, la participation aux cours privés ne semblait pas améliorer les chances de réussite des étudiants. Cette étude, publiée dans la Revue du Praticien (Flahault A, Couturier PL, Chatellier G, Rev Prat 2006⁶⁷), a fait l'objet d'une communication auprès des étudiants s'inscrivant en première année de médecine afin de les informer qu'il n'était pas indispensable pour leur réussite de l'inscrire à ces cours parallèles coûteux. J'avais alors été invité à présenter cette étude au Conseil Pédagogique de la faculté. Cette étude a également été pour moi l'occasion de m'introduire à la recherche observationnelle, et j'ai d'ailleurs, par la suite, travaillé à temps partiel comme attaché de recherche clinique au sein de l'Unité de Recherche Clinique dirigée par le Pr Chatellier pendant les premières années de mes études de médecine.

Conférencier à la Conférence Hippocrate (structure privée) pour préparation de l'Examen Classant National (2010 – 2012) :

Rôles : correction de copies d'examens blancs, préparation et réalisation de conférences d'internat (néphrologie) auprès des étudiants en 5^{ème} et 6^{ème} année de médecine.

Rédacteur pour le site e-Semio (structure académique): Rédaction des sections « Urologie – Néphrologie » et « Pneumologie » du site de sémiologie e-Semio du campus de l'UMVF. (2012, <http://www.e-semio.uvsq.fr>), supervisé par le Pr Thomas Kanslik, Université de Versailles-Saint Quentin.

Rôles : rédaction du matériel pédagogique en ligne destiné aux étudiants de deuxième et troisième année de médecine (30 heures)

Conférencier de néphrologie à la Faculté de Médecine Paris Diderot (structure académique) pour préparation de l'Examen Classant National (2013-2014, Pr Hammel, Université Paris Diderot)

Rôles : préparation et réalisation de conférences d'internat (néphrologie) auprès des étudiants en 5^{ème} et 6^{ème} année de médecine (16 heures)

Chef de clinique des universités - Assistant des hôpitaux, Service de Néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou (Chef de Service, Pr Thervet). Université de Paris (Novembre 2020 – Octobre 2022)

Rôles :

- *Enseignement universitaire :*
 - *Enseignement (cours magistraux) aux étudiants en médecine (6 heures / an) à la faculté de médecine.*
 - *Enseignement (cours magistraux) aux infirmières en pratiques avancées (4 heures / an) à la faculté de médecine.*
 - *Rédaction de dossiers cliniques de préparation à l'ECNi sous la coordination du Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie (CUEN)*

- *Enseignement hospitalier au cours des stages :*
 - *Enseignement de la sémiologie au lit du malade aux étudiants de deuxième année de médecine (80 heures / an, à raison de 4 heures hebdomadaires au cours de l'année universitaire)*
 - *Enseignement de la sémiologie au lit du malade aux étudiants de troisième année de médecine (16 heures / an, à raison de 2 heures hebdomadaires pendant 2 mois)*

- *Enseignement (cours magistraux) aux internes de spécialité (néphrologie : 6 heures / an ; oncologie : 2 heures / an)*
 - *Enseignement (cours magistraux) aux étudiants en médecine (8 heures / an) au cours de leur stage hospitalier*
 - *Encadrement des étudiants en médecine lors de leur stage hospitalier*
 - *Encadrement des internes dans le service de néphrologie*
- *Référent du service de néphrologie pour l'organisation d'examen clinique objectif structuré (ECOS)*
 - *Mise en place de l'évaluation par ECOS dans le service de néphrologie, rédaction de sujets d'examen pour l'évaluation des étudiants en fin de stage sous forme d'ECOS*
 - *Évaluation des étudiants en fin de stage : évaluation de 6 à 8 étudiants, quatre fois par an (16 heures / an).*
 - *Participation à l'évaluation par ECOS des étudiants pour la faculté de médecine de l'Université de Paris, de deuxième année (4 heures, en présentiel), de cinquième année (6 heures, en distanciel).*
 - *Participation aux ECOS validant le certificat de compétence clinique des étudiants de 6^{ème} année (DFASM3), en tant qu'organisateur, évaluateur et patient standardisé (4 heures de préparation, 12 heures d'évaluation, 50 étudiants évalués sur lors d'une séance d'entraînement puis d'une séance validante).*
 - *Participation à l'encadrement des Epreuves Classantes Nationales informatiques (2022, 8 heures).*
 - *Participation à la correction du sujet de néphrologie des Epreuves Classantes Nationales informatiques (2021, 1 heure).*

Enseignant pour le programme post-doctoral Neonatology Hemodynamics Clinical Research Fellowship (McGill University, Montréal, QC, Canada). (2021, en cours).

Rôle : préparation et enseignement en ligne d'un cours magistral destiné aux pédiatres se spécialisant en néonatalogie : "Long term cardiovascular consequences of preterm birth", réponse aux questions des participants (1h30/an)

Formations à la pédagogie

- Participation aux sessions de formation pour les examens cliniques objectifs structurés (*Université de Paris, 4 heures*)
- Formation des encadrants de doctorants (*Université de Lorraine, Décembre 2021, 14 heures*)

Étudiants encadrés et publications associées

Nom des étudiants encadrés soulignés.

Pierre-Emmanuel Girault-Sotias (étudiant de Master 2, INSERM U1050/Collège de France, 2018) : Effets de l'apéline dans le métabolisme hydrique. Situation actuelle : Étudiant au doctorat dans le même laboratoire. En plus de l'encadrement du stage de Master 2, j'ai participé à sa préparation pour l'obtention d'un financement pour son doctorat, qui a été obtenu auprès de la Fondation pour la Recherche Médicale. J'ai également participé à la suite de son projet professionnel, en le recommandant pour un post-doctorat au CHU Sainte Justine, Montréal, Canada, pour lequel il a été accepté (début prévu en avril 2022) et a débuté des demandes de financement.

1. Girault-Sotias PE, Gerbier R, **Flahault A**, De Mota N, Llorens-Cortes C. Apelin and vasopressin: the yin and yang of water balance. *Frontiers in Endocrinology*, **2021**. (IF: **3.6**). <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735515>
2. **Flahault A.**, Girault-Sotias P.E., Keck M., et al, Llorens-Cortes C. LIT01-196, a metabolically stable apelin analog, decreases AVP-induced antidiuresis and improves hyponatremia. *Nature Communications*, **2021**. (IF: **14.9**) <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20560-y>
3. **Flahault A.**, Keck M., Girault-Sotias P.E., et al, Llorens-Cortes C. LIT01-196, a metabolically stable apelin-17 analog, normalizes blood pressure in hypertensive DOCA-salt rats via a NO synthase-dependent mechanism. *Frontiers in Pharmacology*, **2021**. (IF: **5.8**). <https://doi:10.3389/fphar.2021.715095>

Anne-Sophie Gervais (étudiante en médecine, Université de Montréal, en cours). Situation actuelle : Résidente en pédiatrie, Université d'Ottawa, ON, Canada

- Conséquences cardiaques et électrocardiographiques de la naissance très prématurée.

- Effets des fluctuations de la natrémie en période néonatale sur le développement neurologique des nouveau-nés très prématurés.
1. **Flahault A**, Altit G, Sonea A, Gervais A-S, Mian MOR, Wu R, Desbrousses E, Mai L, et al. Left Ventricle Structure and Function in Young Adults Born Very Preterm and Association with Neonatal Characteristics. *J Clin Med.* **2021**;10(8). (IF:4.2) <https://doi.org/10.3390/jcm10081760>
 2. Gervais A-S*, **Flahault A***, Chan T, Bastien-Tardif C, Al-Simaani A, Cloutier A, et al.: Electrocardiographic features at rest and during exercise in young adults born preterm below 30 weeks of gestation. *Pediatric Research* 1–8, **2020**. * co-premier auteur <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214307>. (IF: 3.8)
 3. Gervais AS, Luu TM, Viennet A, Milette AA, Vallée J, Cloutier A, Lefevre F, Nuyt AM, **Flahault A***. Neurodevelopmental consequences of early plasma sodium changes in very preterm infants. *auteur correspondant Submitted. *Neonatology*

Dr Camille Laroche (interne en pédiatrie, 2019-2021). Tolérance du rituximab dans la population pédiatrique en néphrologie. Situation actuelle : Fellow en néphrologie pédiatrique, CHU Sainte Justine, Montréal, QC, Canada

1. Laroche C, Lemieux D, Sylvestre P, Lapeyraque AL, **Flahault A***. Younger children treated with rituximab for nephrotic syndrome are at higher risk of adverse events. *auteur correspondant. *Nephrol Dial Transplant.* **2021**. (IF:6.0) <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab013>

Jimmy Li (étudiant en médecine, Université de Montréal, 2020). Temps d'intervention et évènements indésirables dans une unité de surveillance d'épilepsie à Montréal, Canada.

1. Li J , Toffa DH, Bou Assi E , et al, **Flahault A**, Nguyen DK. Intervention Time and Adverse Events in a Canadian Epilepsy Monitoring Unit. *Can J Neurol Sciences*, **2020**. (IF: 2.1) <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.268>

Éva Desbrousses (étudiante en médecine, Université de Caen, 2019) et **Li Mai** (étudiant en licence, Université de Montréal, 2019) : effets cardiovasculaires d'une exposition néonatale à l'hyperoxie.

1. **Flahault A**, Altit G, Sonea A, Gervais A-S, Mian MOR, Wu R, Desbrousses E, Mai L, et al. Left Ventricle Structure and Function in Young Adults Born Very Preterm and Association with Neonatal Characteristics. *J Clin Med.* **2021**;10(8). (IF:4.2)
<https://doi.org/10.3390/jcm10081760>

Dr Elisabeth Bernard (interne en pédiatrie, Université de Montréal, 2019-2020) : évaluation de la qualité de vie des adultes nés très prématurément.

1. Girard-Bock C, **Flahault A**, **Bernard E** et al, Luu TM, Nuyt AM. Health perception by young adults born very preterm. *Acta Paediatr.* 2021 (IF 2.1).
<https://doi.org/10.1111/apa.16056>

Eugénie Fradette (étudiante en médecine, Université de Montréal, en cours). Valeur diagnostique du sC5-B9 en pathologie rénale. *Travail en cours*

Rayan Affes (étudiant en médecine, Université de Montréal, en cours). Facteurs pronostiques de la durée de la déplétion lymphocytaire B chez l'enfant traité par rituximab. *Travail en cours*

Tableau de synthèse des étudiants encadrés (voir lettres de support en annexe)

Nom de l'étudiant	Niveau de formation	Encadrement complet ou co-encadrement	Production scientifique	Place d'auteur (Etudiant / AF)
Pierre-Emmanuel Girault-Sotias	Master 2	Co-encadrement	3 articles, 1 mémoire	2 ^{ème} / 1 ^{er} 3 ^{ème} / 1 ^{er} 1 ^{er} / 3 ^{ème}
Anne-Sophie Gervais	Etudiant en médecine	Encadrement complet	3 articles dont un soumis	Co 1 ^{er} / Co 1 ^{er} 4 ^{ème} / 1 ^{er} 1 ^{er} / Dernier (soumis)
Camille Laroche	Thèse d'exercice (équivalent)	Encadrement complet	1 article 2 com. orales	1 ^{er} / Dernier
Jimmy Li	Etudiant en médecine	Co-encadrement	1 article	1 ^{er} / Avant-dernier
Éva Desbrousses	Master 1	Encadrement complet	1 article, 1 mémoire	7 ^{ème} / 1 ^{er}
Li Mai	Licence 3	Encadrement complet	1 article, 1 mémoire	8 ^{ème} / 1 ^{er}
Elisabeth Bernard	Interne en pédiatrie	Encadrement complet	1 article	3 ^{ème} / 2 ^{ème}
Eugénie Fradette	Etudiant en médecine	Co-encadrement	1 article en préparation	1 ^{er} / à déterminer (en préparation)
Rayan Affes	Etudiant en médecine	Encadrement complet	1 article en préparation	1 ^{er} / dernier (en préparation)

Activités cliniques hospitalières

J'occupe la fonction de **Chef de clinique des universités - Assistant des hôpitaux dans le service de néphrologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou**, à Paris, depuis le 2 novembre 2020 et jusqu'au 1 novembre 2022. Dans ce contexte, en plus de mes activités universitaires et de recherche détaillées plus haut, je suis fortement impliqué dans l'activité clinique du service. L'activité du service de néphrologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou comporte une activité de néphrologie transversale (bilan étiologique et suivi des maladies rénales chronique, prise en charge thérapeutique, transplantation rénale, hémodialyse et dialyse péritonéale), proche de celle exercée au sein du service de néphrologie du CHRU de Nancy, dans lequel j'exercerai à partir de novembre 2022.

En tant que chef de clinique, mon rôle est de superviser les internes et étudiants en médecine pour la prise en charge des patients hospitalisés, de contribuer à leur formation par 2 visites hebdomadaires, de faire la visite en hémodialyse, de suivre les patients en dialyse péritonéale (file active d'environ 30 patients), et en hôpital de jour. Ce travail est assuré par les 3 chefs de cliniques du service, avec les médecins titulaires (1 PH, 1 MCU-PH et 2 PU-PH). Nous assurons également une permanence téléphonique, assurée par un médecin « sénior » du service, en alternance, pour répondre aux urgences (appels par les patients suivis par le service) et donner des avis spécialisés (au sein de l'hôpital, mais aussi auprès de médecins hors de l'hôpital). Enfin, je réaliser deux demi-journées de consultation par semaine.

Dans le cadre de mon activité clinique, je suis le référent du service pour **l'onconéphrologie**, qui comprend la prise en charge des atteintes rénales en lien avec les cancers (toxicités des chimiothérapies et immunothérapie, atteintes néphrologiques paranéoplasiques, ...). Cette activité représente une demi-journée de consultation consacrée à ces patients, et les avis néphrologiques de l'hôpital issus des différents services d'oncologie sont également dirigés vers moi afin que je puisse coordonner leur prise en charge. En parallèle, je collabore de façon étroite avec ces services, et donne un cours d'onco-néphrologie aux internes d'oncologie chaque semestre. Après discussion avec le Pr Frimat, chef du service de néphrologie du CHRU de Nancy, il apparaît qu'il n'y a pas de référent pour l'onconéphrologie

au sein du service de Nancy ; ainsi, je mettrai à profit mes connaissances acquises pendant mon clinicat pour prendre en charge cette fonction lors de ma venue dans le service.

J'ai par ailleurs assuré la coordination de la prise en charge préventive et curative du COVID-19 pour les patients du service. Ce rôle a compris :

Août 2021 – décembre 2021 : référent pour la mise en place du circuit d'administration des anticorps monoclonaux préventifs (Ronapreve) en hôpital de jour pour les patients n'ayant pas répondu à la vaccination, demandes d'ATU

A partir de décembre 2021 : participation à la commission COVID-19 de l'APHP.Centre. Rédaction du protocole de soins des patients à haut risque de complication par antiviral (remdesivir), anticorps monoclonal (ronapreve, evusheld, sotrovimab) pour le groupe hospitalier universitaire Paris.Centre. Mise en place d'un circuit d'administration au sein du GHU (services de néphrologie et de médecine interne, HEGP ; hôpital de jour dédié, Hôtel Dieu). Centralisation des demandes d'autorisation temporaires d'utilisation. Mise en place de recueil de données à titre systématique et valorisation scientifique de ces résultats (*Flahault et al, Kidney International 2022 ; Nguyen et al, Clin Microb Infect 2022 ; Lafont et al, J Antimicrob Therapy 2022*).

A partir de décembre 2021 : mise en place d'une consultation dédiée pour l'administration intramusculaire d'EVUSHELD (anticorps monoclonal anti-COVID-19, 195 patients traités) ayant permis une immunisation rapide des patients éligibles. Encadrement d'une technicienne d'études cliniques pour la saisie des ATU et l'organisation des soins. Coordination avec la pharmacie des parcours de délivrance de ces traitements.

Enfin, j'ai participé à la **mise en place du dosage de la cystatine C** à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, comme biomarqueur de la fonction rénale. Cette mise en place a impliqué plusieurs réunions avec le service de biochimie et d'autres services de l'hôpital impliqués dans cette problématique (oncologie, gériatrie). Dans ce contexte, j'ai travaillé étroitement avec le service de biochimie pour déterminer les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire adaptées à ce nouveau dosage.

En plus des activités cliniques, je participe aux **activités de recherche épidémiologique** des services cliniques dans lesquels j'ai eu l'occasion de travailler, ainsi qu'avec des collègues

rencontrés lors de stages d'interne, en réalisant des travaux de recherche ou en aidant aux analyses statistiques. Ces travaux comprennent :

- Service de néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou :
 - étude sur la valeur pronostic du taux de Creatine Kinase chez le patient insuffisant rénal chronique (Flahault et al, PLoS One 2016⁶⁵)
 - étude sur l'impact des polymorphismes génétiques du CYP3A5 sur la pharmacocinétique du tacrolimus chez le patient transplanté rénal (Flahault et al, Pharmacogenomics 2017⁶⁸)
 - étude sur la valeur diagnostique des biomarqueurs urinaires dans la maladie rénale chronique (Flahault et al, Annales de Biologie Clinique, 2018⁶⁹)
 - étude sur les facteurs pronostic associés à la néphrite interstitielle aiguë (travail en collaboration avec le Dr Juliet Schurder, CCA, et le Pr Alexandre Karras, PU-PH, travail en cours)
 - projet CopepPD : étude de la valeur de la copeptine dans l'évaluation volémique de de la natrémie chez les patients en dialyse péritonéale (avec Stéphane Roueff, PH, cf ci-dessus)

- Collaboration avec le Dr Marie-Philippine Clair, néonatalogiste (Hôpital Armand Trousseau, Paris)
 - Valeur pronostique de la saturation en oxygène tissulaire cérébrale pendant l'ECMO néonatale (Clair, Rambaud, Flahault et al, PLoS One 2017⁷⁰)

- Service de néphrologie pédiatrique, CHU Sainte Justine, Montréal
 - Encadrement du travail de recherche de Camille Laroche, résidente en pédiatrie (équivalent d'une thèse de médecine) : Tolérance du rituximab dans la population pédiatrique en néphrologie (Laroche, et al, Flahault, Nephrology Dialysis Transplantation 2021⁷¹)
 - Encadrement du travail de recherche d'Eugénie Fradette : Valeur diagnostique du sC5-B9 en pathologie rénale. Collaboration avec le Dr Guillaume Bollée (CHU de Montréal, néphrologie adulte). Travail en cours

- Encadrement du travail de recherche de Pascale Grimard : Etude du complément chez les patients transplantés de moelle osseuse. Travail en cours

Bibliographie

1. Flahault A, Touchard J, Péré H, Ulrich L, Sabatier B, Veyer D, Lebeaux D, Thervet E. Breakthrough omicron COVID-19 infections in patients receiving the REGEN-Cov antibody combination. *Kidney Int.* 2022;S0085-2538(22)00092–8.
2. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, Kasiske BL, Odland D, Pei Y, Perrone RD, Pirson Y, Schrier RW, Torra R, Torres VE, Watnick T, Wheeler DC, for Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015;
3. Flahault A, Trystram D, Fouchard M, Knebelmann B, Nataf F, Joly D. Screening for Unruptured Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Survey of 420 Nephrologists. *PLoS One.* 2016;11:e0153176.
4. Flahault A, Trystram D, Nataf F, Fouchard M, Knebelmann B, Grunfeld J-P, Joly D. Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease is cost-effective. *Kidney Int.* 2018;93:716–726.
5. Flahault A, Joly D. Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1242–1244.
6. Zini S, Fournie-Zaluski MC, Chauvel E, Roques BP, Corvol P, Llorens-Cortes C. Identification of metabolic pathways of brain angiotensin II and III using specific aminopeptidase inhibitors: predominant role of angiotensin III in the control of vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:11968–11973.
7. Reaux A, Fournie-Zaluski MC, David C, Zini S, Roques BP, Corvol P, Llorens-Cortes C. Aminopeptidase A inhibitors as potential central antihypertensive agents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:13415–13420.
8. Bodineau L, Frugière A, Marc Y, Inguibert N, Fassot C, Balavoine F, Roques B, Llorens-Cortes C. Orally active aminopeptidase A inhibitors reduce blood pressure: a new strategy for treating hypertension. *Hypertension.* 2008;51:1318–1325.
9. Marc Y, Hmazzou R, Balavoine F, Flahault A, Llorens-Cortes C. Central antihypertensive effects of chronic treatment with RB150: an orally active aminopeptidase A inhibitor in deoxycorticosterone acetate-salt rats. *J Hypertens.* 2018;36:641–650.
10. Hmazzou R, Marc Y, Flahault A, Gerbier R, De Mota N, Llorens-Cortes C. Brain ACE2 activation following brain aminopeptidase A blockade by firibastat in salt-dependent hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2021;135:775–791.
11. Balavoine F, Azizi M, Bergerot D, De Mota N, Patouret R, Roques BP, Llorens-Cortes C. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Phase I Study of QGC001, a Centrally Acting Aminopeptidase A Inhibitor Prodrug. *Clin Pharmacokinet.* 2013;
12. Azizi M, Courand P-Y, Denolle T, Delsart P, Zhygalina V, Amar L, Lantelme P, Mounier-Vehier C, De Mota N, Balavoine F, Llorens-Cortes C. A pilot double-blind randomized placebo-controlled crossover pharmacodynamic study of the centrally active aminopeptidase A inhibitor, firibastat, in hypertension. *J Hypertens.* 2019;37:1722–1728.
13. Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desbrandes S, Dittrich HC, Nesbitt SD. Efficacy and Safety of Firibastat, A First-in-Class Brain Aminopeptidase A Inhibitor, in Hypertensive Overweight Patients of Multiple Ethnic Origins. *Circulation.* 2019;140:138–146.
14. Llorens-Cortes C, Touyz RM. Evolution of a New Class of Antihypertensive Drugs: Targeting the Brain Renin-Angiotensin System. *Hypertension.* 2020;75:6–15.
15. Gerbier R, Alvear-Perez R, Margathe J-F, Flahault A, Couvineau P, Gao J, De Mota N,

- Dabire H, Li B, Ceraudo E, Hus-Citharel A, Esteouille L, Bisoo C, Hibert M, Berdeaux A, Iturrioz X, Bonnet D, Llorens-Cortes C. Development of original metabolically stable apelin-17 analogs with diuretic and cardiovascular effects. *Faseb J*. 2017;31:687–700.
16. Flahault A, Girault-Sotias P-E, Keck M, Alvear-Perez R, De Mota N, Estéouille L, Ramanoudjame SM, Iturrioz X, Bonnet D, Llorens-Cortes C. A metabolically stable apelin-17 analog decreases AVP-induced antidiuresis and improves hyponatremia. *Nature Communications*. 2021;12:305.
17. Azizi M, Iturrioz X, Blanchard A, Peyrard S, De Mota N, Chartrel N, Vaudry H, Corvol P, Llorens-Cortes C. Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimuli. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1015–1024.
18. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, Chartrel N, Roesch D, Dujardin C, Kordon C, Vaudry H, Moos F, Llorens-Cortes C. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:10464–10469.
19. Girault-Sotias P-E, Gerbier R, Flahault A, de Mota N, Llorens-Cortes C. Apelin and Vasopressin: The Yin and Yang of Water Balance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:735515.
20. Flahault A, Keck M, Girault-Sotias P-E, Esteouille L, De Mota N, Bonnet D, Llorens-Cortes C. LIT01-196, a Metabolically Stable Apelin-17 Analog, Normalizes Blood Pressure in Hypertensive DOCA-Salt Rats via a NO Synthase-dependent Mechanism. *Front Pharmacol*. 2021;12:715095.
21. Droctové L, Lancien M, Tran VL, Susset M, Jégo B, Theodoro F, Kessler P, Mourier G, Robin P, Diarra SS, Palea S, Flahault A, Chorfa A, Corbani M, Llorens-Cortes C, Mouillac B, Mendre C, Pruvost A, Servent D, Truillet C, Gilles N. A snake toxin as a theranostic agent for the type 2 vasopressin receptor. *Theranostics*. 2020;10:11580–11594.
22. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA*. 2011;306:1233–1240.
23. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood. *JAMA Pediatr*. 2019;doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327.
24. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy A-K. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2634–2642.
25. Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, Evensen KAI, van der Pal S, Grunau RE, APIC Adults Born Preterm International Collaboration, Brubakk A-M, Andersson S, Saigal S, Kajantie E. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight: Adults Born Preterm International Collaboration. *Hypertension*. 2016;68:880–887.
26. Boivin A, Luo Z-C, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, Nuyt AM. Pregnancy complications among women born preterm. *CMAJ*. 2012;184:1777–1784.
27. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1346.
28. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thébaud B, Nuyt A-M. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *CMAJ*. 2016;188:736–746.
29. Flahault A, Paquette K, Fernandes RO, Delfrate J, Cloutier A, Henderson M, Lavoie J-C, Mâsse B, Nuyt AM, Luu TM, HAPI collaborating group*. Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk Factors in Adults Born Preterm. *Hypertension*. 2020;75:796–805.

30. Hovi P, Turanlahti M, Strang-Karlsson S, Wehkalampi K, Järvenpää A-L, Eriksson JG, Kajantie E, Andersson S. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics*. 2011;127:e304-311.
31. Flahault A, Oliveira Fernandes R, De Meulemeester J, Ravizzoni Dartora D, Cloutier A, Gyger G, El-Jalbout R, Bigras J-L, Luu TM, Nuyt AM. Arterial Structure and Stiffness Are Altered in Young Adults Born Preterm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;ATVBAHA120315099.
32. Flahault A, Girard-Bock C, Fernandes RO, Cloutier A, Pastore YD, Luu TM, Nuyt AM. Duration of neonatal oxygen supplementation, erythropoiesis and blood pressure in young adults born preterm. *Thorax*. 2020;75:494–502.
33. Flahault A, Altit G, Sonea A, Gervais A-S, Mian MOR, Wu R, Desbrousses E, Mai L, Cloutier A, Simoneau J, Lapointe A, Villeneuve A, Garceau P, White M, Bigras J-L, Luu TM, Nuyt AM. Left Ventricle Structure and Function in Young Adults Born Very Preterm and Association with Neonatal Characteristics. *J Clin Med*. 2021;10.
34. Dartora DR, Flahault A, Luu TM, Cloutier A, Simoneau J, White M, Lapointe A, Villeneuve A, Bigras J-L, Altit G, Nuyt AM. Association of bronchopulmonary dysplasia and right ventricle systolic function in young adults born preterm. *Chest*. 2021;
35. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Cadeddu C, Balzarini M, Mercurio G. Significant QT interval prolongation and long QT in young adult ex-preterm newborns with extremely low birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:1115–1118.
36. Gervais A-S, Flahault A, Chan T, Bastien-Tardif C, Al-Simaani A, Cloutier A, Luu TM, Abadir S, Nuyt A-M. Electrocardiographic features at rest and during exercise in young adults born preterm below 30 weeks of gestation. *Pediatric Research*. 2020;1–8.
37. Kojima T, Fukuda Y, Hirata Y, Matsuzaki S, Kobayashi Y. Changes in vasopressin, atrial natriuretic factor, and water homeostasis in the early stage of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 1990;27:260–263.
38. Yeung EH, Liu A, Mills JL, Zhang C, Männistö T, Lu Z, Tsai MY, Mendola P. Increased levels of copeptin before clinical diagnosis of preeclampsia. *Hypertension*. 2014;64:1362–1367.
39. Mendes M, Dubourg J, Blanchard A, Bergerot D, Courand P-Y, Forni V, Frank M, Bobrie G, Menard J, Azizi M. Copeptin is increased in resistant hypertension. *J Hypertens*. 2016;34:2458–2464.
40. El Boustany R, Tasevska I, Meijer E, Kieneker LM, Enhörning S, Lefèvre G, Mohammedi K, Marre M, Fumeron F, Balkau B, Bouby N, Bankir L, Bakker SJ, Roussel R, Melander O, Gansevoort RT, Velho G. Plasma copeptin and chronic kidney disease risk in 3 European cohorts from the general population. *JCI Insight*. 2018;3:e121479.
41. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawicka M, Thurston G, Eaton F, Hashimoto K, Harry G, Haromy A, Korbitt G, Archer SL. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation*. 2005;112:2477–2486.
42. Mivelaz Y, Zyzdorzcyk C, Barbier A, Cloutier A, Fouron JC, de Blois D, Nuyt AM. Neonatal oxygen exposure leads to increased aortic wall stiffness in adult rats: a Doppler ultrasound study. *J Dev Orig Health Dis*. 2011;2:184–189.
43. Bertagnolli M, Huyard F, Cloutier A, Anstey Z, Huot-Marchand J-É, Fallaha C, Paradis P, Schiffrin EL, Deblois D, Nuyt AM. Transient neonatal high oxygen exposure leads to early adult cardiac dysfunction, remodeling, and activation of the renin-angiotensin system.

Hypertension. 2014;63:143–150.

44. Flahault A, Dartora DR, Pontes CNR, He Y, Lachance C, Luu TM, Nuyt AM. Exposure to high levels of oxygen in neonatal rats induce a decrease in hemoglobin levels. *Pediatr Res*. 2021;
45. Girard-Bock C, Flahault A, Bernard É, Bourque CJ, Fallaha C, Cloutier A, Janvier A, Nuyt AM, Luu TM. Health perception by young adults born very preterm. *Acta Paediatr*. 2021;
46. Flahault A, Luu TM, Nuyt AM. Cardiovascular Risk in Adults Born Preterm: Time to Act. *JAMA Pediatr*. 2019;173:720–721.
47. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, Cloutier A, Fallaha C, Girard-Bock C, Mian MOR, Lukaszewski M-A, Mâsse B, El-Jalbout R, Lapeyraque A-L, Santos RA, Luu TM, Nuyt AM. Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension*. 2018;72:918–928.
48. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study. *Eur Heart J*. 2019;
49. Boivin A, Luo Z-C, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, Nuyt AM. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1177–1184.
50. Chang TI, Kim YL, Kim H, Ryu GW, Kang EW, Park JT, Yoo T-H, Shin SK, Kang S-W, Choi KH, Han DS, Han SH. Hyponatremia as a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One*. 2014;9:e111373.
51. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E, Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 2:i1–i39.
52. Iwahori T, Esaki M, Hinoue H, Esaki S, Esaki Y. Tolvaptan increases urine and ultrafiltration volume for patients with oliguria undergoing peritoneal dialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:655–661.
53. Mori T, Oba I, Koizumi K, Kodama M, Shimanuki M, Tanno M, Chida M, Saito M, Kiyomoto H, Miyazaki M, Ogawa S, Sato H, Ito S. Beneficial role of tolvaptan in the control of body fluids without reductions in residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 2013;29:33–37.
54. Mori T, Kurasawa N, Ohsaki Y, Koizumi K, Sato S, Oba-Yabana I, Shimada S, Sato E, Naganuma E, Tsuchikawa M, Ito S. Role of Chronic Use of Tolvaptan in Patients with Heart Failure Undergoing Peritoneal Dialysis. *Adv Perit Dial*. 2016;32:39–45.
55. Roussel R, Fezeu L, Marre M, Velho G, Fumeron F, Jungers P, Lantieri O, Balkau B, Bouby N, Bankir L, Bichet DG. Comparison Between Copeptin and Vasopressin in a Population from the Community and in People with Chronic Kidney Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;jc20142295.
56. Ettema EM, Heida J, Casteleijn NF, Boesten L, Westerhuis R, Gaillard CAJM, Gansevoort RT, Franssen CFM, Zittema D. The Effect of Renal Function and Hemodialysis Treatment on Plasma Vasopressin and Copeptin Levels. *Kidney Int Rep*. 2017;2:410–419.
57. Flahault A, Couvineau P, Alvear-Perez R, Iturrioz X, Llorens-Cortes C. Role of the Vasopressin/Apelin Balance and Potential Use of Metabolically Stable Apelin Analogs in Water Metabolism Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:120.
58. Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. *N Engl J Med*. 2015;372:55–65.
59. Sica DA. Hyponatremia and heart failure--pathophysiology and implications. *Congest*

Heart Fail. 2005;11:274–277.

60. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation.* 2012;125:677–684.

61. Li J, Song P, Yang D, Liu Y. A Systematic Review and Meta-Analysis: Hyponatremia Predicted All-Cause and Cardiovascular Mortality in Dialysis Population. *Blood Purif.* 2021;1–10.

62. Shavit L, Merin O, Grenader T, Jacobson E, Waldenberg C, Bitran D, Fink D, Silberman S. Hyponatremia Predicts Poor Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Heart Operation. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:696–701.

63. Bouby N, Hassler C, Bankir L. Contribution of vasopressin to progression of chronic renal failure: study in Brattleboro rats. *Life Sci.* 1999;65:991–1004.

64. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:168–176.

65. Flahault A, Metzger M, Chasse J-F, Haymann J-P, Boffa J-J, Flamant M, Vrtovsnik F, Houillier P, Stengel B, Thervet E, Pallet N. Low Serum Creatine Kinase Level Predicts Mortality in Patients with a Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2016;11:e0156433.

66. Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD011204.

67. Flahault AT, Couturier P-L, Chatellier G. [Factors for success in the first year of medical school (PCEM 1) at Paris V University (France)]. *Rev Prat.* 2006;56:1513–1520.

68. Flahault A, Anglicheau D, Lorient M-A, Thervet E, Pallet N. Clinical impact of the CYP3A5 6986A > G allelic variant on kidney transplantation outcomes. *Pharmacogenomics.* 2017;18:165–173.

69. Flahault A, Chasse J-F, Thervet E, Karras A, Pallet N. Relevance of urinary specific protein assay in the diagnosis of kidney diseases. *Ann Biol Clin.* 2018;76:259–269.

70. Clair M-P, Rambaud J, Flahault A, Guedj R, Guilbert J, Guellec I, Durandy A, Demoulin M, Jean S, Mitanchez D, Chalard F, Sileo C, Carbajal R, Renolleau S, Leger P-L. Prognostic value of cerebral tissue oxygen saturation during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *PLoS One.* 2017;12:e0172991.

71. Laroche C, Lemieux D, Sylvestre P, Lapeyraque A-L, Flahault A. Younger children treated with rituximab for nephrotic syndrome are at higher risk of adverse events. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;

Annexes : Lettres de support



CHU Sainte-Justine
*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal

**SERVICE DE
NÉPHROLOGIE**

Médecins

Dr AL Lapeyraque
Chef de service

Dr MJ Clermont
Dr Aicha Merouani
Dr Véronique Phan
Dr Geneviève Benoit

Soins infirmiers

Dialyse Péritonéale &
Clinique PREVOIR
Diane Desmarais, inf., B.Sc.

Greffe Rénale:
Marie-Suzanne Ouellet, inf., B.Sc.

Hémodialyse:
Julie Paquet, Ass. Inf. chef, B.Sc.

Rendez-vous
(514) 345-4777 option 3

Secrétariat

Tél : (514) 345-4737
Fax : (514) 345-4737

Montréal, 5 Décembre 2021

Je soussignée Dr Lapeyraque certifie que le Dr Adrien Flahault collabore avec notre équipe de néphrologie comme chercheur clinicien depuis 2018.

Nous lui avons confié l'encadrement complet et l'entière responsabilité de trois étudiants pour un travail de recherche clinique dont pour deux d'entre elles un travail de fin de formation de résident, correspondant à un travail de thèse d'exercice en France :

- Camille Laroche, résidente en pédiatrie 2019
- Pascale Grimard, résidente en pédiatrie 2020
- Eugénie Fradette, étudiante en médecine

Ces projets de recherche ont fait l'objet d'articles de recherche dans des publications internationales avec revue par les pairs, acceptés ou en préparation :

Laroche C, Lemieux D, Sylvestre P, Lapeyraque AL, **Flahault A***. Younger children treated with rituximab for nephrotic syndrome are at higher risk of adverse events. *auteur correspondant. Nephrol Dial Transplant. 2021. (IF:6.0) <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab013>

Les deux autres projets seront publiés par le Dr Flahault qui sera en dernier auteur (auteur senior) et auteur correspondant et les étudiants en première place.

Nous souhaitons vivement que cette collaboration puisse continuer. Le Dr Flahault a des habiletés hors norme pour la recherche clinique et la supervision d'étudiants. Il a su les faire se dépasser et son leadership et son professionnalisme ont permis que les projets aboutissent

Anne-Laure Lapeyraque, MD MSc
Néphrologie-Dialyse-Greffe rénale
CHU Sainte-Justine
Montréal, Québec

3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5



CHU Sainte-Justine

Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Pour l'amour des enfants



Anne Monique Nuyt
MD FRCP
Pédiatre-néonatalogiste
Professeur titulaire

Directrice et Cheffe
Département de pédiatrie
CHU Sainte-Justine
et
Faculté de médecine
Université de Montréal

Chaire Cercle de Sainte-
Justine en Origines
développementales de la
santé et la maladie
CHU Sainte-Justine

Montréal, le 12 décembre 2021

Objet : Dr Adrien Flahault, support pour obtention de l'Habilité à Diriger des Recherches

Madame, Monsieur,

Par la présente, je soussignée Dr Nuyt certifie qu'au cours de son post-doctorat dans mon équipe, nous avons confié au Dr Adrien Flahault l'encadrement complet et autonome de quatre étudiants en stage au laboratoire. Il s'agissait de deux étudiantes en médecine, une interne de pédiatrie en fin de formation et un étudiant au baccalauréat (équivalent diplôme de licence universitaire) pour lequel Dr Flahault a supervisé le stage de fin d'étude validant le diplôme :

- Anne-Sophie Gervais, étudiante en médecine Université de Montréal
- Eva Desbrousses, étudiante en médecine Université de Caen (en stage de Master 1 à Montréal)
- Elisabeth Bernard, interne de pédiatrie, Université de Montréal
- Li Mai, étudiant en licence (baccalauréat au Canada) en Sciences Biomédicales, Faculté de médecine, Université de Montréal

Les projets de stage touchaient la recherche expérimentale et la recherche clinique. Ces projets de recherche ont fait l'objet d'un mémoire pour délivrance de diplôme (E Desbrousses et L Mai) et d'articles de recherche dans des publications internationales avec revue par les pairs :

Gervais A-S*, **Flahault A***, Chan T, Bastien-Tardif C, Al-Simaani A, Cloutier A, et al.: Electrocardiographic features at rest and during exercise in young adults born preterm below 30 weeks of gestation. *Pediatric Research* 1–8, 2020. *co-premier auteur <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214307>. (IF: 3.8)

Gervais AS, Luu TM, Viennet A, Milette AA, Vallée J, Cloutier A, Lefevre F, Nuyt AM, **Flahault A***. Neurodevelopmental consequences of early plasma sodium changes in very preterm infants. *auteur correspondant, Soumis

Flahault A, Altit G, Sonea A, **Gervais A-S**, Mian MOR, Wu R, **Desbrousses E**, **Mai L**, et al. Left ventricle structure and function in young adults born very preterm and association with neonatal characteristics. *J Clin Med.* 2021;10(8). (IF:4.2) <https://doi.org/10.3390/jcm10081760>

Girard-Bock C, **Flahault A**, **Bernard E** et al, Luu TM, Nuyt AM. Health perception by young adults born very preterm. *Acta Paediatr.* 2021 (IF 2.1). <https://doi.org/10.1111/apa.16056>

Je peux témoigner des talents remarquables de Dr Flahault en tant que superviseur et encadrant pour les étudiants, depuis l'idée du projet, la conception de l'étude jusqu'à l'écriture des rapports et articles scientifiques. Il a manifesté aussi beaucoup d'habiletés pour guider les étudiants dans leur préparation et leur présentation des résultats aux congrès et colloques. Les étudiants ont confiance en lui et sont très motivés sous sa guidance – grâce à son encadrement, le rendement de ces étudiants fut nettement au-dessus du niveau attendu.

Sincèrement,

3175, Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec), H3T 1C5
(514) 345-4931, poste 3971 ou 6146 (labo – chargée de projet Anik Cloutier)
anne.monique.nuyt@umontreal.ca