

8° BREF RESUME DES TRAVAUX PROJETES (maximum 100 caractères)

Etudier les bases moléculaires de la tolérance opérationnelle et du rejet aigu de greffe en transplantation rénale.

9° EXPOSE FAISANT CONNAÎTRE L'ORIENTATION QUE VOUS COMPTEZ DONNER A VOS RECHERCHES (maximum 11000 caractères)

1. Objectif

Identifier les gènes impliqués dans le rejet aigu d'allogreffe rénale ainsi que dans son phénotype opposé; la tolérance clinique opérationnelle.

2. Rationnel

La transplantation est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. Cependant, malgré l'amélioration de l'appariement pour les antigènes HLA entre donneurs et receveurs, et l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs modernes¹, le taux de rejet aigu reste de 15% durant la première année et se répercute fortement sur la survie du greffon². En outre, les traitements immunosuppresseurs sont associés à des complications sévères^{3 . 4 . 5}.

Des facteurs génétiques rendent probablement compte d'une variabilité inter-individuelle à tolérer ou à rejeter une allogreffe. Récemment, plusieurs groupes ont testé l'association de variants génétiques individuels (« approche de gènes candidats ») avec le rejet de greffe^{6,7,8,9}. Beaucoup de ces études étaient cependant limitées par des biais méthodologiques et in fine, elles n'ont pas débouché sur des résultats robustes et reproductibles¹⁰. Une meilleure approche consisterait à tester une vaste cohorte de patients au niveau du génome complet. Ceci peut être réalisé de deux manières:

1/ Il s'agit de comparer, au sein d'une large cohorte de patients transplantés rénaux ethniquement appariés, les patients ayant présenté un rejet aigu à ceux qui n'en ont pas présenté. En testant un très grand nombre de marqueurs polymorphes de type « Single Nucleotide Polymorphism ou SNP » répartis sur l'ensemble du génome humain, on peut réaliser cette comparaison au niveau de tous les gènes connus. Cette méthode dite « **d'étude d'association pangénomique** » ou encore **genome-wide association study- GWAS**)¹¹ est indirecte: elle étudie les marqueurs de gènes mutés plutôt que les mutations elles-mêmes. Elle indiquera les loci chromosomiques des mutations pathogènes si ces mutations sont issues d'une même mutation ancestrale et partagées par un grand nombre de patients. À notre connaissance, aucune GWAS n'a jusqu'ici été dédiée au rejet aigu d'allogreffe.

2/ On peut également étudier les mutations causales directement. S'il est encore impossible, en pratique, d'étudier le génome entier d'un grand nombre de patients

par séquençage direct (complexe, coûteux), il est toutefois réalisable de détecter chez un nombre limité de patients des délétions ou des duplications génomiques en utilisant des puces d'hybridation à haute densité, ou des mutations ponctuelles en se concentrant sur les séquences codantes de gènes (les exons, qui représentent 2% du génome) par séquençage ultra-parallèle à haut-débit: **il s'agit du séquençage d'exome**¹². L'étude de patients présentant un phénotype extrême permet de maximiser les chances d'identifier une mutation pertinente, à pénétrance élevée.¹³

En transplantation, un tel phénotype extrême est représenté par la « tolérance opérationnelle clinique » soit une fonction stable du greffon sans critère de rejet chronique et en l'absence de traitement immunosuppresseur pendant au moins un an¹⁴. Il s'observe chez 20% des patients transplantés hépatiques, mais beaucoup plus rarement chez les transplantés rénaux (moins de 50 cas décrits). Ces cas sont généralement découverts par hasard après l'arrêt de tous les médicaments immunosuppresseurs, dû soit à l'incompliance de patients, soit à la réduction de l'immunosuppression décidée par l'équipe médicale pour combattre un cancer ou une infection grave. Les mécanismes exacts impliqués dans la tolérance opérationnelle clinique restent flous. Deux groupes collaboratifs ont étudié le transcriptome (étude de l'expression d'ARNm) de respectivement 11¹⁵ et 25¹⁶ patients tolérants. Les deux études ont montré la surexpression chez les patients tolérants de gènes spécifiques des lymphocytes B immatures. Toutefois, il n'est pas démontré que ce phénomène joue un rôle causal dans le développement de l'état de tolérance. Contrairement au transcriptome, le génome d'un patient est indépendant de son histoire clinique. Nous faisons l'hypothèse que chez certains sujets au moins, cet état de tolérance exceptionnel résulte de mutations hautement pénétrantes dans des séquences génétiques codantes. L'étude génétique directe des patients tolérants opérationnels, n'a, à notre connaissance, jamais été réalisée.

3. Projet de recherche

Nous postulons que des variants génétiques présents dans la population, silencieux en temps normal, pourraient, dans le contexte particulier de la transplantation d'organes, prédisposer les sujets soit au rejet soit à de la tolérance.

Notre projet actuel comporte deux volets complémentaires:

1 / GWAS: Nos données préliminaires (voir point 10) suggèrent fortement que nous identifierons plusieurs nouveaux loci ou gènes candidats. Il nous faut répliquer, dans une nouvelle cohorte indépendante, les loci dont nous avons observé l'association au rejet aigu de greffe rénale.

2 / Analyse génétique directe des patients tolérants: rechercher, chez 20 patients, des variants génétiques rares (mutations) associés à la tolérance opérationnelle clinique, par séquençage direct de la partie codante du génome entier (exome), et par hybridation sur puces à haute densité (délétions ou duplications).

4. Plan de travail

1 / Nous avons déjà établi notre cohorte de réplication (Hôpital Necker, Paris et CHU de Nantes, N = 1500) avec les mêmes caractéristiques que la cohorte originale. Nous allons identifier les cas (au moins un épisode de rejet confirmé par biopsie aiguë pendant la première année suivant la transplantation), et les "hyper-contrôles" (pas de rejet aigu durant la 1^{ère} année, absence de dysfonctionnement du greffon, malgré un nombre élevé d'incompatibilités HLA B et DR. Dans cette cohorte de réplication, nous génotyperons le SNP le plus significatif, c'est à dire le SNP pour lequel la différence de fréquence allélique est la plus grande entre les 2 groupes et qui est situé dans un bloc haplotypique où d'autres SNP auront montré une association positive; et cela pour chaque locus identifié dans notre cohorte originale (à l'IRIBHM : dosages TaqMan ® Génotypage, Applied Biosystems). Des tests du Chi2 seront effectués pour vérifier l'équilibre de Hardy-Weinberg et tester l'association statistique avec le rejet aigu.

2/ Jusqu'ici, nous avons identifié 10 patients répondant aux critères de tolérance opérationnelle clinique dans le consortium. Nous allons d'abord rechercher des délétions ou des duplications génomiques rares en utilisant des puces de haute densité (HD CytoScan, Affymetrix ®). Nous séquencerons ensuite l'exome complet de ces patients à la recherche de mutations ponctuelles rares. Nous allons capturer l'exome à hauteur de 60Mb en utilisant le kit de capture NimbleGen SeqCap ®, et en établirons la séquence sur 100pb par les deux extrémités (paired-end) avec un minimum de 80 millions de lectures sur une plateforme Illumina HiSeq2000 ®, ce qui produira une profondeur moyenne de 100 x (considérant une imperfection de capture de 1,4). La capture et le séquençage seront sous-traités à la firme AROS. Une analyse détaillée de bioinformatique sera effectuée par notre groupe (Laboratoire de Génétique Médicale, IRIBHM, et BiGRE, ULB). Nous allons filtrer les données pour les variants d'exome induisant un codon stop prématuré, pour les mutations tronquantes et pour les variants rares non synonymes. Outre le contrôle issu de l'analyse des deux parents (trios), si possible, nous confronterons nos résultats aux bases de données publiques. La découverte de variants rares du même gène chez au moins deux patients a peu de chance d'être fortuite. Les gènes candidats seront ensuite reséquencés chez 100 sujets témoins non apparentés et appariés ethniquement pour évaluer la fréquence de la mutation de ce gène dans la population générale, et la significativité des fréquences sera évaluée par les tests statistiques adéquats.

5. Perspectives

Mieux comprendre les causes du rejet aigu d'allogreffe présenterait trois intérêts majeurs: 1) une meilleure compréhension des mécanismes généraux de la tolérance et de rejet; 2) l'identification de nouvelles cibles pour prévenir et traiter le rejet; 3) l'identification de biomarqueurs de risque de rejet, afin d'individualiser les thérapies.

10° BREF RAPPORT SUR VOS TRAVAUX ANTERIEURS (MAX 5 550)

Dans la première partie de ce travail, initiée en 2009, nous avons recherché les variants génétiques ancestraux par une approche GWAS au sein d'une large cohorte de patients transplantés rénaux. Dès 2007, nous avons créé un consortium franco-belge (ULB-Hôpital Erasme, Bruxelles et CHUs de Tours, de Limoges, de Brest, de Saint-Etienne, de Lille, de Poitiers et de Bordeaux) et disposons d'une bio-collection (ADN, sérum) couplée à une base de données cliniques exhaustives¹⁷. Ce consortium fait partie d'un groupe de travail plus large supporté par la Société Européenne de Néphrologie (ERA-EDTA transplantation working group). Nous avons identifié 275 cas de rejets aigus et 503 «hyper-contrôles», tous caucasiens, issus d'une cohorte de 4127 patients transplantés rénaux, et analysé plusieurs millions de marqueurs SNP par puce de 2,5 à 4 Omni homme BeadChip ADN v1, Illumina®. Cela nous a permis d'identifier plusieurs régions chromosomiques indépendantes (loci) significativement associées à un rejet aigu dans cette cohorte, certains au niveau de gènes codants, les autres dans des régions intergéniques. Un de ces loci code pour une protéine impliquée directement dans la transmission du signal TCR lymphocytaire. Au moins deux autres loci correspondent à des gènes impliqués dans une voie métabolique dont le rôle dans le rejet de greffe était jusqu'ici insoupçonné¹⁸. La réplication de ces données dans une cohorte indépendante est indispensable pour confirmer l'implication de ces gènes dans le processus de rejet aigu.

En parallèle, nous avons identifié 10 patients présentant le phénotype inverse de tolérance opérationnelle clinique, et sommes activement à la recherche de nouveaux patients via le réseau européen décrit ci-dessus.

11° PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES AVEC INDICATION DES TITRES, AUTEURS ET DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES (*revues internationales + sous presse, chapitres de livres ou compte-rendu de congrès, résumés de communications, rapports internes. Si vous n'avez pas encore publié, mentionnez les travaux sous presse ou soumis pour publication ou seulement en préparation. Pas de publication de premier auteur. Cette liste de publications peut être jointe sur une feuille annexe.*)

Voir CV en annexe.

12° TITRE DU MEMOIRE DE LICENCE, DU TRAVAIL DE FIN D'ETUDES ET/OU DE LA THESE DE DOCTORAT

- Mémoire de licence : « Superantigènes et alloréactivité » - immunologie fondamentale – sous la direction de Pr. M. Goldman, Dr M. Braun.
- Mémoire de Médecine interne « Carence en 25-hydroxyvitamine D et maladie minérale et osseuse du patient hémodialysé – Observations préliminaires et présentation de l'étude randomisée contrôlée VitaDial »
- Mémoire de Néphrologie : « Surveillance de l'activité du facteur H du complément dans le syndrome hémolyse-urémie lié à une déficience en facteur H ».

13° DISTINCTIONS SCIENTIFIQUES

14° SEJOURS EFFECTUES A L'ETRANGER Dans l'affirmative, précisez endroits et durées (dates)

Engagée comme résidente (« specialty registrar ») dans le service de néphrologie du Royal Free Hospital, Londres, UK. Contrat à durée déterminée du 11 avril 2011 au 31 août 2011.

15° ENVISAGEZ_VOUS DES SEJOURS A L'ETRANGER ? Si vous obtenez la bourse ou Le mandat sollicité ? Dans l'affirmative, précisez endroits et durées de ces séjours. Précisez-en la nécessité.

Non.

16° POUR TOUTE DEMANDE

- a. Emplois que vous auriez occupés ou bourses dont vous auriez *bénéficié depuis la fin de vos études* de 2^e cycle. Précisez le nom de l'employeur ou de l'institution qui attribuait la bourse, dates et durées :

| Périodes | Fonction | Employeur |
|-----------------------------|---|--|
| Oct 2003- sept 2004 | Post-graduat en Médecine interne | Hop. Jules Bordet, BE |
| Oct 2004- sept 2006 | | Hop. Vésale, BE |
| Oct 2006- sept 2008 | | CUB Hôpital Erasme, BE |
| Oct 2008- sept 2009 | Post-graduat en Néphrologie | CUB Hôpital Erasme, BE |
| Depuis oct 2009 | Résidente dans le service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale | |
| 11 avril 2011- 31 août 2011 | « Speciality Registrar » | Renal Unit, Royal Free Hampstead Hospital, UK. |

- b. Occupations actuelles: résidente dans le service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale.
- c. De quelle bourse, mandat ou emploi disposerez-vous au cours de la prochaine année académique ? Fonds propres des services de néphrologie et de génétique.
- d. Avez-vous sollicité d'autres subventions pour la prochaine année académique ? Fondation du Rein.
- e. Quels sont les motifs financiers de votre demande actuelle ?
Rassembler les fonds me permettant de me libérer un an de mon travail clinique afin de réaliser à plein temps ma recherche au laboratoire de génétique médicale.

17° POUR LES DEMANDES DE SUBSIDES DE FONCTIONNEMENT ET/OU EQUIPEMENT *Justification de la demande*

a. Equipement scientifique

Nature des frais

Prix total TVA incluse

b. Frais de fonctionnement

Nature des frais

Prix TVA incluse

18° NOM, PRENOM ET ADRESSE D'UNE OU DEUX PERSONNALITES AUPRES DESQUELLES LE JURY POURRA EVENTUELLEMENT S'ENQUERIR DE L'INTERET DE VOTRE CANDIDATURE

Pr. Jean-Louis Vincent

Pr. Alain Lemoine

19° AVIS DU PROMOTEUR *(MAX 500 caractères) (max 5 lignes)*

Je soutiens de façon pleine et entière la demande du Dr Annick MASSART d'une bourse de la Fondation Horlait Dapsens. Annick est une jeune néphrologue qui s'est engagée avec talent dans l'étude des prédispositions individuelles au rejet de greffe rénale. La bourse qu'elle sollicite lui permettra de compléter l'essentiel de son travail de thèse.

Annexe : CV

REFERENCES

- ¹ Wissing KM, Fomegné G, Broeders N et al. HLA mismatches remain risk factors for acute kidney allograft rejection in patients receiving quadruple immunosuppression with anti-interleukin-2 receptor antibodies. *Transplantation*. 2008; 85(3): 411-6.
- ² Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation*. 2007; 84(2):137-43.
- ³ Broeders EN, Wissing KM, Hazzan M et al. Evolution of immunoglobulin and mannose binding protein levels after renal transplantation: association with infectious complications. *Transpl Int* 2008; 21(1): 57-64.
- ⁴ Braconnier P, Dei Marmol V, Broeders N et al. Combined introduction of anti-IL2 receptor antibodies, mycophenolic acid and tacrolimus: effect on malignancies after renal transplantation in a single-centre retrospective cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2011; Nov 28. [Epub ahead of print]
- ⁵ Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation: Risk assessment and management. *Diabetes Care* 2012; 35(1): 181-8.
- ⁶ Varaganam M, Yaqoob MM, Döhler B, Opelz G. C3 polymorphisms and allograft outcome in renal transplantation. *NEJM* 2009; 360(9): 874-880.
- ⁷ Marshall SE, McLaren AJ, McKinney EF et al. Donor cytokine genotype influences the development of acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2001 ; 71(3): 469-76.
- ⁸ Cha RH, Yang SH, Kim HS et al. Genetic interactions between the donor and the recipient for susceptibility to acute rejection in kidney transplantation: polymorphisms of CCR5. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(9): 2919-25.
- ⁹ Hwang YH, Ro H, Choi I et al. Impact of polymorphisms of TLR4/CD14 and TLR3 on acute rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 88(5): 699-705.
- ¹⁰ Goldfarb-Rumyantsev AS, Naiman N. Genetic prediction of renal transplant outcome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(6): 573-9.
- ¹¹ Genome-wide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (2):166-176.
- ¹² Gillissen C, Hoischen A , Brunner HG, Veltman JA. Disease gene identification strategies for exome sequencing. *Eur J Hum Genet* 2012 ; 20(5):490-7.

¹³ Johansen-CT, Wang J, Lanktree MB et al. Mutation skew in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet* 2010; 42 (8): 684-687.

¹⁴ Roussey-Kesler G, Giral M, Moreau A et al. Clinical Operational tolerance after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(4): 736-46.

¹⁵ Sagoo P, Perucha S, Sawitzki B et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. *JCI* 2010; 120(6); 1848-1861.

¹⁶ Newell KA, Asare A, Kirk AD e al. Identification of a B-cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *JCI* 2010; 120(6); 1836-1847.

¹⁷ Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(11): 2459-67.

¹⁸ Ghisdal L. Genome-wide association study identifies 13 loci associated with acute T-cell rejection in Caucasian renal transplant patients. Oral presentation at the 12th Annual Meeting of the Belgian Society of Human Genetics 2012, Liège, Belgium.

ANNICK MASSARIE MD

4 Rue de Sures, Boite 4, B-1069 Brussels, Belgium // Mobile : 32 478 36 56 74 / Fax : 32 2 551 66 99
email: annick@euib.be

Personal

Date of birth: 21st January 1979 (Tournai, Belgium).

Current position

Since 2009 October,

- Attending Nephrologist. Erasme Teaching Hospital, Brussels, Belgium.
- Personal teaching duties with medical students (120 hours/year). Teaching concerns in bedside semiology demonstrations and interactive theoretical sessions.

Overseas experience

From 11th April 2011- to 31st August 2011; engaged as a specialty registrar (appointed Nephrologist) at Royal Free Hampstead Hospital, University College London, UK.

Education

2003 June MD Degree Free University of Brussels, Belgium.

Dissertation (Experimental Immunology): "Superantigens and alloreactivity. The case of type B staphylococcal toxin in a murine model with C57BL/6 et B612 species".

2003- 2007 Residency in Internal Medicine, Free University of Brussels, Belgium.

Dissertation: "25 hydroxyvitamin D deficiency and bone mineral disorders in haemodialysis patients. First observations and introduction to "VitoDial Study".

2004-2005 Postgraduate training in communication skills with cancer patients (27 h) and;

2004-2006 in Evidence Based medicine (70 h)

2007 - 2009 Fellowship in Nephrology, Free University of Brussels, Belgium.

Dissertation: "Complement Factor H activity monitoring in haemolytic uremic syndromes with CFH deficiency."

Languages

- **French:** native speaker;
- **English:** fluent;
- **Dutch:** scholar level;
- **Portuguese:** intermediate level- Diplôme certified from the «Atelier Linguistique de Portugais », Institut Supérieur de Traducteurs et Interprètes (ISTI) 1998. Brussels, Belgium.

Publications and Research Activities

Books

- Roufosse F, Massart A, Benghiat S, Lemaître P, Le Moine A. Eosinophils in transplantation, in *Eosinophils in Health and Disease*. Directed by Rosenberg H for National Institutes of Health. *In press*.
- Hougardy JM, Massart A, Le Moine A. *Physiologie et physiopathologie humaine. Des principes de physiologie à la clinique*. Directed by Manto M. Sauramps Medical 2012.

Articles

1. Massart A, Wissing KM, Debelle FD. Did the release of KDOQI guidelines really improve the control of bone mineral metabolism in hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 2007;50 (4):686; author reply 686.
2. Bulseret L, Kisma N, Massart A, Debelle F, Cogan E, Cordonnier E. Optic neuropathy, renal failure and pulmonary sarcoidosis in a 50-year-old man: where is the link? *BMJ Case Reports* 2009; doi:10.1136/bcr.05.2009.1879.
3. Hougardy JM, Broeders N, Kianda M, Massart A, Madhoun P, Le Moine A, Hoang AD, Mikhalski D, Wissing M, Abramowicz D. Conversion from Prograf[®] to Advagraf[®] among kidney transplant recipients results in sustained decrease in tacrolimus exposure. *Transplantation* 2011; 91(5): 566-9.
4. Broeders NE, Hombrouck A, Lemy A, Wissing KM, Racapé J, Gastaldello K, Massart A, Van Gucht S, Weichselbaum L, De Mul A, Brochier B, Thomas J, Abramowicz D. Influenza A/H1N1 vaccine in patients treated by kidney transplant or dialysis: a cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(11):2573-8.
5. Braconnier P, Del Marmol V, Broeders N, Kianda M, Massart A, Lemy A, Ghisdal L, Le Moine A, Madhoun P, Racapé J, Abramowicz D, Wissing KM. Combined introduction of anti-IL2 receptor antibodies, mycophenolic acid and tacrolimus: effect on malignancies after renal transplantation in a single-centre retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011. First published online November 28, 2011.
6. Wissing KM, Broeders N, Massart A, Kianda M, Ghisdal L, Lemy A, Hoang AD, Mikhalski D, Donckier V, Racapé J, Vereerstraeten P, De Boer, Abramowicz D. Shipping donor kidneys within Eurotransplant: outcomes after renal transplantation in a single centre cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012 May 7. [Epub ahead of print]
7. Massart A, Golmarvi S, Idrissi S et al. Complement factor H functional assay may help to monitor atypical haemolytic uraemic syndrome: a pilot study. *Acta Clinica Belgica*. *In press*.
8. Kumar S, Khosravi M, Massart A, Davenport A. Is there a role for N terminal probrain type natriuretic peptide (NT proBNP) in determining volume status in haemodialysis patients? *Submitted*.
9. Massart A, Heenen S, Bejjani G, Hoang AD, Mikhalski D, Broeders E, Creteur J, De Backer D, Abramowicz D. Does basiliximab induction trigger life-threatening ARDS and shock after kidney transplantation? A case report and literature review. *Submitted*.
10. Buvens G, De Rauw K, Roisin S, Vanfraechem G, Massart A, Denis O, Jacobs F, Scheutz F, Piérard D. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O128ab:H2 bacteremia in a 27-year-old male with hemolytic uremic syndrome. *Submitted*.

Abstracts

Before 2009:

- Ahmad I, Brasseur C, Buttafuoco F, De Cubber M, Massart A, Meric de Bellefon L, Vanhaeverbeek M. Bedside teaching of Evidence-Based Medicine with handheld computers. *Belgian Society of Internal Medicine* 2005. Brussels, Belgium.

AM- curriculum vitae- 28th August 2012

2009 :

- Massart A, Stordeur P, Broeders E et al. Reducing complement factor H activity precedes Haemolytic Uraemic Syndrome during recurrences. Belgian Society of Internal Medicine 2009. Leuven, Belgium. In *Acta Clinica Belgica* 2009; 64 (6) : 566.
- Massart A, Stordeur P, Broeders E et al. Reduced complement factor H activity precedes relapse of haemolytic uraemic syndrome in renal transplantation. Société Francophone de Transplantation 2009. Nice, France.
- Djebara S, Zaïdi H, Massart A, Nortier J, Corvilain B, Le Moine A. Myalgia and asthenia associated with renal failure and elevated liver tests, what's the key? Belgian Society of Nephrology 2010. Leuven, Belgium. In *Acta Clinica Belgica* 2010; 65 (3): 223.

2010:

- Massart A, Wissing M, Dhaene M et al. Restoration of physiological concentrations of 25-OH-vitamin D (25-OH-D) enables calcitriol (1,25-OH₂-D) production in hemodialysis (HD) patients: evidence from a multicentre randomized controlled trial. American Society of Nephrology 2010. Denver, US.
- Massart A, Golmarvi S, Tielemans C et al. Utilisation d'un test fonctionnel dans le suivi de la plasma-thérapie pour Syndrome Hémolyse-Urémie Atypique. Société Française de Néphrologie - Société Francophone de Dialyse 2010. Brussels, Belgium.
- Djebara S, Zaïdi H, Massart A, Nortier J, Corvilain B, Le Moine A. Myalgia and asthenia associated with renal failure and elevated liver tests, what's the key? Société Française de Néphrologie - Société Francophone de Dialyse 2010. Brussels, Belgium.

2011 :

- Massart A, Heenen S, Bejjani G, Hoang AD, Mikhański D, Broeders E, De Backer D, Abramowicz D. Basiliximab induction can trigger shock and ARDS in young recipients. European Society of Transplantation 2011. Glasgow, UK. In *Transplant International* 2011; 24 (2): 251.

2012:

- Pipeleers L, Sennesael J, Massart A, Geers C, Goodship T, Stordeur P, Wissing KM. Successful Use of Plasma Exchange to Prevent Recurrence of C3 glomerulonephritis after Kidney Transplantation: a Case Report. American Transplantation Congress, Boston, US.
- Hougardy JM, Maufort L, Coussement J, Cotton F, Catalano C, Kianda M, Massart A, Wissing M, Abramowicz D. Mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolic sodium: are these drugs similarly monitorable?

Oral communications

- Massart A. Genotyping before renal transplantation in atypical Hemolytic Uraemic Syndrome? 50th anniversary of kidney transplantation at "Université Libre de Bruxelles", 2011. Brussels, Belgium.
- Massart A. Thrombotic microangiopathies: diagnosis and treatment, 2011. GLEM de Néphrologie. Brussels, Belgium.
- Braconnier P, Delmarmol V, Broeders N, Kianda M, Massart A, Lemy A, Ghisdaï L, Le Moine A, Madhoun P, Racapé J, Abramowicz D, Wissing KM. Combined introduction of anti-B2 receptor antibodies, mycophenolic acid and tacrolimus: effect on malignancies in a single centre retrospective cohort study of 929 renal transplant recipients. *European Society of Transplantation* 2011. Glasgow, UK. In *Transplant International* 2011; 24 (2): 92.
- Massart A. Thrombotic microangiopathies in 2011. Post-graduate doctors course in internal Medicine (ULB-ULG-UCI) 2011. Brussels, Belgium.
- Kianda M, Racapé J, Vereerstracken P, Broeders N, Wissing MK, Hougardy JM, Benahmed A, Massart A, Abramowicz D. The impact of loss to follow-up on kidney transplant outcomes: retrospective study of 849 patients. Société Francophone de Transplantation 2011. Montpellier, France.
- Massart A, Debelle F, Wissing KM, Gervy C, Dhaene M, Nortier J. Efficacité et tolérance du cholestérol administré en hémodialyse. Résultats de l'essai randomisé contrôlé VitaDial. To be presented at the Société Française de Néphrologie - Société Francophone de Dialyse 2012. Genève, Switzerland.

Relevant courses and conferences attended

- Oxford-Ghent Summer School on Dialysis and Transplantation 2008. Ghent, Belgium.
- Workshop on Evidence-Based Medicine- Belgian Branch of the Cochrane Collaboration 2009. Brussels, Belgium.
- Two day-course on maintenance haemodialysis. American Society of Nephrology 2010. Denver, USA.
- Atypical hemolytic uremic syndrome meeting 2011. Frankfurt, Germany.
- Pathogenesis and treatment of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome, ERA-EDTA course 2012. Amsterdam, The Netherlands 2012.

Clinical research experience

As principal investigator

- VitaDial Study (EudraCT 2008-00387-33, 2008): a multicenter prospective -partially randomised-controlled trial studying "the impact of 25-hydroxyvitamin D deficiency and its correction on bone and mineral disorders in haemodialysed patients"

As center Investigator

- Alexion Europe SAS Phase 2 trial (2011). An open-label, multi-center clinical trial of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome.

As national Investigator

- REPAIR (Renal Protection against Ischaemia-Reperfusion) Study (2012). A partially blinded, prospective randomized multicenter study aiming to determine if RIPC (Remote Ischaemic pre conditioning) improves glomerular filtration rates in patients undergoing live donor renal transplantation.

As co-investigator

- AEB Study (2011) : a partially blinded, prospective, randomized multicenter study evaluating efficacy, safety and tolerability of oral sotrastaurin plus standard or reduced exposure tacrolimus vs. Myfortic® plus tacrolimus in de novo renal transplant recipients.
- Clinical Trial A3921050: a phase 2, multicenter, open-label, active comparator-controlled extension trial to evaluate the long-term safety and efficacy of CP-690,550 in renal allograft recipients.

Basic science research experience

- Six-months elective in the Experimental Immunology Laboratory, Université Libre de Bruxelles (Prof. M. Goldman), 2003.

Affiliations to Scientific Societies

- European Renal Association- European Dialysis and Transplantation Association.

Date and signature

References on request

Pr. Nortier J¹
Pr. Abramowicz D¹
Pr. Le Moine A¹,
Dr O'Riordan².

1: Université Libre de Bruxelles; 2: University College London.

AM- curriculum vitae- 28th August 2012