

Appel d'offres
**“Constitution d’une banque nationale
de données et de ressources biologiques de patients
atteints de syndrome néphrotique acquis”**

Contexte et principes généraux

Quand le filtre rénal (glomérulaire) est atteint, il existe une fuite massive de protéines dans les urines et par voie de conséquence une chute de l’albumine dans le sérum, définissant le **syndrome néphrotique**. Ce syndrome est commun aux maladies glomérulaires dites *primitives*, ainsi appelées en l’absence de cause connue. Ces maladies ne sont pas dues à des mutations mais peuvent être favorisées par un terrain génétique et environnemental particulier. La plus fréquente est le syndrome néphrotique à **lésions glomérulaires minimes** qui touche surtout l’enfant. Bien que rares, ces maladies génèrent un lourd fardeau individuel, collectif et économique depuis l’enfance jusqu’à l’âge adulte. **De rechutes en rechutes, elles sont souvent à l’origine de complications infectieuses, thrombotiques, cardio-vasculaires, osseuses, ainsi que de troubles de la croissance liés à la maladie ou aux traitements au long cours (corticoïdes en particulier), et par voie de conséquence d’une diminution de la qualité de vie.** Elles sont responsables de plus de 10 % des insuffisances rénales nécessitant le recours à la dialyse et/ou à la greffe.

Bien que les maladies glomérulaires primitives soient classées dans des catégories histologiques définies par l’examen au microscope du tissu rénal, elles résultent probablement de processus biologiques très hétérogènes comme l’indique la grande variabilité de leur présentation, de leur mode évolutif et de leur réponse aux traitements. Par exemple, le syndrome néphrotique à **lésions glomérulaires minimes** de l’enfant est le plus souvent corticosensible mais certaines formes deviennent corticodépendantes, alors que d’autres sont corticorésistantes d’emblée ou secondairement. En conséquence, **certains patients sont exposés** à un risque de complications des traitements dont ils ne tirent pas de bénéfice. Inversement, certains traitements potentiellement efficaces **ne sont pas proposés** à certains patients parce que les mécanismes pathologiques sous-jacents n’ont pas été identifiés.

Le point faible de notre recherche est l’absence d’une base de données importantes tant cliniques que biologiques qui seule permettrait l’identification des mécanismes moléculaires sous-jacents, et donc de bio-marqueurs (ou signatures biologiques), devenus indispensables pour formuler un pronostic et identifier les traitements les plus adaptés. De tels bio-marqueurs ne peuvent être identifiés que dans **des études à large échelle**, regroupant des populations dont les données sont collectées de manière prospective, permettant la définition précise du **phénotype** des patients (ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques), l’étude des **profils moléculaires « omiques »** (génomique et épigénomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc...), et par voie de conséquence,

la génération d'un très grand nombre de données et leur intégration grâce à des approches **bioinformatiques et biostatistiques** complexes mais maîtrisées.

L'identification de **bio-marqueurs**, révélant des mécanismes pathologiques précis, guidant la thérapeutique et informant sur le pronostic, permettra de faire rentrer le domaine des maladies glomérulaires primitives dans l'ère de la **médecine de précision**. Ces bio-marqueurs sont à la base du concept de médecine de précision, ou médecine personnalisée, qui appliqué aux maladies glomérulaires primitives, doit permettre d'obtenir un diagnostic précis et un traitement adapté à chaque patient, améliorant ainsi le pronostic. Cette démarche a été appliquée récemment au domaine de la cancérologie, où des tumeurs de même nature histologique sont maintenant définies à l'échelle génétique et moléculaire afin de permettre le diagnostic du mécanisme, l'adaptation des traitements et l'amélioration des pronostics.

Dans le cas des maladies glomérulaires primitives, la situation est compliquée par le fait qu'il s'agit de maladies rares (à la différence des cancers), dont l'évolution est souvent lente ou survient par poussées imprévisibles. De ce fait, les équipes impliquées dans la recherche ont chacune accès à un nombre limité de patients et d'échantillons biologiques utilisables. **Ceci constitue un obstacle considérable à l'identification et à la validation de bio-marqueurs de mécanismes pathologiques spécifiques, et de traitement adaptés.**

Afin de franchir cet obstacle, la Fondation du Rein souhaite soutenir et accompagner la constitution d'un réseau national d'équipes développant et mettant en commun les données cliniques et leurs échantillons biologiques et tissulaires, au sein d'une biobanque nationale "sans murs" qui s'appuiera sur les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) récemment labélisés. La réunion de plusieurs équipes de recherche, mettant en commun leurs bibliothèques, leurs données cliniques et leurs savoir-faire, permettra de réunir un nombre suffisant de données pour entreprendre l'identification ou la validation de bio-marqueurs, de mécanismes pathogéniques originaux et de nouvelles voies thérapeutiques avec une chance élevée de succès.

La réunion des données cliniques, **environnementales (événements pendant la grossesse, vaccinations, stress, exposition aux toxiques et aux médicaments, à la pollution,...)** biologiques et tissulaires obtenues de manière prospective, longitudinale et homogène chez des patients atteints de syndrome néphrotique (et de maladie glomérulaire primitive) devra permettre d'atteindre en quelques années une **taille critique de plusieurs centaines de patients**. Cette taille est nécessaire pour garantir une probabilité élevée de succès des études (épidémiologiques, génétiques, épigénétiques, protéomiques, métabolomiques, thérapeutiques) qui feront appel aux ressources de la collection nationale. **Une collection de cette taille devra également permettre d'apporter une contribution significative à des études collaboratives internationales et transatlantiques de grande ampleur. Une initiative comparable a été entreprise récemment par un réseau Nord-Est Américain basé à Ann Arbor, Michigan (Neptune), et il n'existe, à notre connaissance, aucune initiative de cette ampleur en Europe, si bien que le financement de cette entreprise permettrait à la France d'occuper une place prépondérante dans le contexte international.**

Parmi les avancées attendues que seule cette approche peut permettre :

- La compréhension des facteurs déclenchants (alimentaires, infectieux, psychologiques, obstétricaux, environnementaux,..) du syndrome néphrotique de l'enfant et de ses rechutes,
- L'identification des mécanismes immunologiques en cause,
- La compréhension du terrain génétique prédisposant et des mécanismes épigénétiques qui relient les facteurs environnementaux,
- L'identification de bio-marqueurs génétiques, épigénétiques, immunologiques, protéomiques, métabolomiques, qui seront largement diffusés par le relais de la communauté médicale, scientifique, et associative,
- Des essais thérapeutiques portant sur de nouvelles molécules.

Dotation

Afin de donner l'impulsion nécessaire à ce projet ambitieux, la Fondation du Rein soutiendra financièrement la constitution de la collection. Le montant du soutien sera d'environ 100 k€ la première année. La Fondation du Rein souhaite accompagner et soutenir ce projet pendant plusieurs années. Cependant, étant donnée son ampleur, le soutien des CRMRS et de plusieurs autres partenaires sera nécessaire et devra être obtenu par le porteur de projet. Ce soutien pourra permettre de recruter des techniciens et des assistants de recherche clinique pour développer le réseau, de financer le transport des prélèvements qui requièrent des conditions spécifiques de température et de rapidité, ainsi que les zones de stockage des prélèvements, d'assurer la saisie, la gestion informatique et la sécurisation des données.

Domaines de recherche

L'objectif de l'appel d'offres est de permettre la création d'un consortium national d'équipes s'accordant pour collecter prospectivement et de manière homogène les données cliniques, environnementales, biologiques et tissulaires de patients (enfants et adultes) atteints de syndrome néphrotique (et de maladie glomérulaire primitive). **Trois maladies sont concernées : en priorité le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, mais aussi la hyalinose (uniquement dans sa forme néphrotique) et la glomérulopathie extramembraneuse qui ont avec lui de nombreux points communs.**

Critères d'attribution

Le projet devra nécessairement, et au minimum, impliquer le **Centre de Référence Maladies Rares « Syndrome néphrotique idiopathique »** et la **Société de Néphrologie Pédiatrique**. **Le projet devra obtenir l'avis favorable de la filière nationale ORKID (ORphan Kidney Diseases)**. Le projet devra évidemment décrire toutes les informations concernant la collection elle-même (données collectées, modalités de centralisation et de conservation des données et des échantillons,...), ainsi que les démarches légales s'y rapportant (Comité de Protection des Personnes, déclaration à la CNIL). Le projet devra donner des informations exhaustives sur sa gouvernance, sur le rôle et la composition de son comité de pilotage et de son comité scientifique.

Calendrier

9 août 2017 :	Ouverture de l'appel d'offres
1 ^{er} octobre 2017 :	Date limite du dépôt des dossiers
1 ^{er} trimestre 2018 :	Notification des résultats

**Les dossiers doivent parvenir à la Fondation du Rein,
au plus tard le 1^{er} octobre 2017 (cachet de la poste faisant foi).**

Madame Christine Oltra-Gay
AURAL
124 rue Villon
69008 LYON, France

Tél +33 (0)4 72 68 89 06

Les dossiers incomplets ne seront pas pris en considération

Consulter le formulaire de soumission sur les sites de la Fondation du Rein, de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation et de la Fondation pour la Recherche Médicale :

<http://www.fondation-du-rein.org/nos-actions/appels-a-projets.html>

www.frm.org – espace « chercheurs » – « les prix de recherches »

<http://www.sfndt.org/sn/index.php>