
« Apport de l'analyse métagénomique du microbiote fécal combiné à l'intelligence artificielle pour la prédiction du
risque de cancer colorectal »

Etude chez des patients devant bénéficier d'une coloscopie

Le Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV a émis un avis favorable à l'étude le .

L'ensemble des informations de contact associés à cette étude et à l'exercice de vos droits sont rappelées sur le site internet de l'étude ainsi que dans un encadré situé en dernière page de la note d'information.

INRAE (Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'alimentation et l'Environnement dont le siège se trouve 147 rue de l'Université, à Paris 7^{ème} arrondissement), en tant que **promoteur**, et le **Professeur Robert Benamouzig**, responsable du Centre de recherche sur volontaires (CRV) de l'hôpital Avicenne (Centre de recherche en Nutrition Humaine d'Ile de France) à Bobigny, en qualité d'**investigateur coordonnateur** de l'étude « Le French Gut » menée en collaboration avec les chercheurs du laboratoire MGP d'INRAE, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), l'Université Sorbonne Paris Nord et l'appui de groupes scientifiques, vous a proposé de participer à une recherche concernant la flore bactérienne intestinale chez l'Homme, intitulée « Le microbiote français - Le French Gut : caractérisation des profils du microbiote intestinal en France ». Le but est de caractériser le microbiote de 100 000 volontaires. Vous avez accepté d'y participer.

Dans ce cadre, le promoteur et l'investigateur coordonnateur vous proposent également de participer à une étude complémentaire chez des patients devant bénéficier d'une coloscopie, intitulée : « Apport de l'analyse métagénomique du microbiote fécal combiné à l'intelligence artificielle pour la prédiction du risque de cancer colorectal ».

Il est important que vous preniez connaissance de ces informations avant d'accepter ou non de participer à ce travail de recherche. Merci de lire attentivement la présente note d'information qui vous présente l'intérêt scientifique et le déroulement de cette étude. Destinée aux volontaires, elle contient des renseignements détaillés sur l'étude. Cette recherche est soumise aux articles L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

Si vous acceptez d'y participer, votre consentement sera confirmé par voie électronique sur notre site internet et un récépissé vous sera adressé par courrier électronique.

Quel est l'objectif de la recherche ?

La flore bactérienne intestinale est aussi appelée "microbiote intestinal". Le microbiote intestinal est constitué de très nombreuses bactéries qui peuplent l'intestin de façon normale. Il peut maintenant être finement caractérisé par des techniques de biologie moléculaire. L'équilibre du microbiote intestinal est appelé "eubiose". Cet équilibre pourrait être un facteur de bonne santé tandis qu'un déséquilibre appelé "dysbiose" pourrait être associé à différentes pathologies chroniques comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les troubles fonctionnels intestinaux ou encore certains cancers. Cet état d'équilibre du microbiote intestinal qui dépend de l'environnement et du mode de vie (certains régimes, l'activité physique) reste encore assez mal caractérisé. L'objectif de la recherche "Le French Gut" est de décrire finement le profil du microbiote chez de très nombreux individus et de déterminer les facteurs, notamment de mode vie ou nutritionnels, qui l'influencent.

Dans cette étude complémentaire, nous proposons d'analyser le microbiote intestinal d'une population âgée de 50 à 75 ans devant bénéficier d'une coloscopie dans le cadre du soin courant, afin d'identifier des biomarqueurs du microbiote associés à la présence d'adénomes, d'adénomes avancés et de cancer colorectal. L'objectif est d'améliorer la méthode de dépistage actuelle basée sur un kit de dépistage du cancer colorectal (test immunologique), ce qui permettrait de recommander des coloscopies de suivi de manière plus ciblée, et donc d'éviter des coloscopies inutiles.

Quelles méthodes seront utilisées pour la recherche ?

La recherche porte sur l'analyse du microbiote intestinal par une méthode de métagénomique, c'est-à-dire par l'analyse de l'ensemble des gènes bactériens présents dans un échantillon de selles. Le laboratoire MGP INRAE en charge de ces analyses possède une expertise de premier plan internationalement reconnue dans ces études. L'ADN contenu dans les échantillons fécaux sera extrait suivant un protocole standardisé, puis il sera séquencé en utilisant un séquenceur ADN haut débit permettant d'obtenir un très grand nombre de séquences (plus de 20 millions par échantillon). Les données obtenues, après filtration (élimination des données de moindre qualité, élimination des données étrangères au microbiote) seront ensuite analysées pour mettre au jour les gènes bactériens et les espèces bactériennes présents, ainsi que leurs proportions respectives.

Des données socio-démographiques, nutritionnelles, relatives au mode de vie et à l'état de santé, seront recueillies par un premier questionnaire électronique (étude principale) pour évaluer leurs liens avec les profils du microbiote intestinal. Des données concernant l'existence ou la survenue de maladies, les

traitements (prise de médicaments, hospitalisation(s), intervention(s), examens réalisés) seront analysées en interrogeant la base de données du SNDS (Système National des Données de Santé, qui recense tous les soins remboursés par la sécurité sociale, les actes de soins hospitaliers et les causes de décès) ce qui permettra de mieux caractériser le lien entre profils de microbiote et santé. La consultation du SNDS nécessite le recueil de votre numéro de sécurité sociale.

Deux autres questionnaires, spécifiques à cette étude complémentaire, porteront sur la coloscopie et les facteurs de risque, d'une part, ainsi que vos habitudes nutritionnelles, d'autre part, afin d'évaluer au mieux les facteurs de risques du cancer colorectal.

Pour cette étude, il est prévu d'inclure 2500 patients devant bénéficier d'une coloscopie et âgés de 50 à 75 ans. La durée de l'étude est identique à l'étude principale « Le French Gut », soit 20 ans.

Quelles sont les modalités de participation à cette recherche ?

Vous avez été reçu en consultation en prévision d'une coloscopie programmée. Votre médecin vous a informé de l'étude principale « Le French Gut » ainsi que de l'étude complémentaire « Le French Gut-colo » qui est l'objet de cette note d'information. Leurs objectifs et modalités de participation vous ont été présentés et les critères d'éligibilité aux 2 études ont été vérifiés. Le médecin vous a également remis un prospectus de description des études ainsi qu'un kit de dépistage du cancer colorectal à réaliser à domicile. Vous disposez du temps qui vous semblera nécessaire pour réfléchir au but des études et à votre éventuelle participation. Si vous souhaitez participer, votre médecin vous a expliqué qu'il était important de réaliser le prélèvement de selles et de renvoyer les kits effectués (collecte de selles et test de dépistage du cancer colorectal à domicile) avant la date prévue de coloscopie. La coloscopie sera réalisée comme prévu, que vous acceptiez ou non de participer à la recherche.

Lorsque votre décision sera prise, si elle est favorable, nous vous demanderons de vous inscrire sur le site web du projet (code sur le prospectus), puis de valider votre consentement électronique à participer en cliquant sur l'icône prévue à cet effet sur la page dédiée du site d'inscription. Sachez que votre participation aux 2 études sera intégralement à distance, questionnaires en ligne et collecte à domicile.

Une fois que vous aurez accepté de participer à cette étude complémentaire, vous devrez renseigner 2 questionnaires portant sur votre histoire personnelle et familiale ainsi que vos habitudes nutritionnelles afin d'évaluer au mieux les facteurs de risques du cancer colorectal (complétés généralement en moins de 30 minutes), en ligne sur notre site web, dans l'espace participant.

Une fois les questionnaires renseignés, vous recevrez à votre domicile un kit de collecte de selles pour effectuer vous-même un prélèvement de selles permettant l'analyse des microorganismes (bactéries, levures, etc) de votre tube digestif, comme prévu dans le cadre de l'étude « Le French Gut » à laquelle vous avez accepté de participer. Dans les jours suivants la réception du kit avec son mode d'emploi, vous réaliserez le recueil d'un échantillon de vos selles (environ 1g) et l'enverrez par La Poste à l'hôpital Avicenne en utilisant l'enveloppe préaffranchie et pré-adressée fournie à cet effet. Chaque kit permet de réaliser la collecte d'échantillon de manière simple, rapide et hygiénique. En cas de problème rencontré par le volontaire, ou constaté par l'hôpital Avicenne à réception, l'échantillon reçu sera détruit et un second kit pourra vous être adressé. Ce recueil de selles vous permettra d'effectuer, de manière concomitante, le test de dépistage du cancer colorectal fourni par votre médecin lors de votre précédente consultation. Ce kit contient également une enveloppe préaffranchie et pré-adressée au laboratoire d'analyses médicales dédié.

Une fois votre coloscopie réalisée, vous transmettez le résultat du test FIT, de la coloscopie et, le cas échéant, le compte-rendu de l'examen des biopsies (prélèvement microscopique de tissu colique) réalisé lors de la coloscopie (compte rendu à télécharger sur le site web en ligne dans votre espace participant). Alternativement, les résultats pourront être transmis par le laboratoire d'analyse (pour le test FIT) et par le gastroentérologue (pour les résultats de coloscopie).

Il sera possible que les éventuelles biopsies prélevées soient transmises au centre coordinateur pour des analyses complémentaires. Les résultats des tests réalisés sur les selles seront centralisés dans le centre coordinateur.

Votre parcours complet de participation à l'étude sera de 6 mois.

Quels sont les bénéfices associés à votre participation ?

Grâce à votre participation à ce protocole, vous contribuerez à une meilleure connaissance scientifique dans le domaine du microbiote, de la nutrition et de la santé et en particulier pour ce qui concerne la prédiction du cancer colorectal. Vous serez informé(e) de l'avancée de l'étude et des résultats globaux de l'étude par des bulletins réguliers. Pour ceci, les identifiants qui seront validés à votre première inscription vous permettront d'accéder aux informations sur l'avancée de l'étude que nous partagerons sur les pages internet réservées aux participants. Les résultats globaux de cette étude pourront également être présentés à des congrès nationaux ou internationaux et feront l'objet de publications scientifiques ou de communication auprès du grand public.

Votre participation à cette recherche est bénévole et n'introduit aucune possibilité de bénéfice personnel, hormis l'information mentionnée ci-dessus. Elle n'ouvre pas droit au versement d'indemnités. Votre participation ne permettra pas de découverte fortuite d'une anomalie génétique vous concernant.

Quelles sont les contraintes liées à votre participation ?

Vous êtes totalement libre de décider de votre participation, sans qu'un refus puisse entraîner de préjudice, de responsabilité ou, le cas échéant, un impact sur le soin pour les cohortes de patients constituées. Vous pouvez refuser de participer ou interrompre votre participation à tout moment sans avoir à vous justifier.

Si vous acceptez de participer, les contraintes seront les suivantes :

- Remplir 2 questionnaires en ligne collectant des informations visant à caractériser les facteurs de risque du cancer colorectal et les habitudes alimentaires
- La réalisation du test de dépistage du cancer colorectal (ce test est effectué de manière concomitante à la collecte de l'échantillon de selles réalisée dans le cadre de l'étude principale)
- Il est important de noter que le remplissage des questionnaires est obligatoire, tout comme le parcours complet de l'étude principale (questionnaire et collecte d'un échantillon à l'aide du kit envoyé à votre domicile)

Il n'existe pas de risque prévisible en lien avec cette recherche. Les prélèvements de selles n'entraînent pas de risque dans les conditions d'utilisation figurant sur les instructions accompagnant les kits. Nous vous précisons que le promoteur a souscrit une assurance en responsabilité civile telle que résultant de l'article L1121-10 du Code de la Santé publique pour cette étude.

Comment vont être traitées vos données ?

Le Promoteur, INRAE, est responsable du traitement des données à caractère personnel vous concernant. La totalité des réponses et les informations que vous donnerez dont celles relatives à vos habitudes de vie, à vos habitudes alimentaires ainsi que les données médicales vous concernant seront pseudonymisées (c'est-à-dire rendues confidentielles, en supprimant vos noms et prénoms, remplacés par un numéro de code). Le fichier de correspondance entre ce code (pseudonyme) et votre identité (nom et prénom), lieu de résidence, information de contact (adresse électronique, téléphone), ainsi que votre numéro de sécurité sociale ne sera accessible qu'à l'investigateur coordonnateur et ses collaborateurs (équipe médicale). La société BIOFORTIS aura accès, le cas échéant, à votre identité (nom et prénom) et à votre adresse postale pour l'envoi du kit de collecte de selles (données non stockées).

Un traitement des données à caractère personnel pseudonymisées (questionnaire, données concernant votre microbiote au travers de l'étude principale, données du test FIT et de la coloscopie) sera effectué, par

les équipes d'analyse participantes, sous la responsabilité du promoteur. Le traitement inclura la gestion de la saisie, des contrôles de cohérence, ainsi que leur analyse. Si une étape particulière de l'étude nécessite l'intervention d'un tiers, le promoteur, en sa qualité de responsable de traitement, s'engage à imposer à ce tiers, par contrat, le respect de la législation pour la protection des données personnelles en préalable à tout transfert de données personnelles.

Aucun nom, prénom ou autre information permettant de vous identifier ne figurera dans les fichiers de résultats. Ne figurera dans ces fichiers que le code (pseudonyme) qui vous sera remis en début d'étude.

Les données vous concernant pourront être réutilisées ultérieurement dans les conditions suivantes :

- Sous forme pseudonymisée, sous réserve de votre non-opposition préalable, dans le cadre d'une extension de l'étude ou d'études complémentaires, mises en œuvre après avis favorable du Comité de Protection des Personnes.
- Après anonymisation, pour des recherches scientifiques ultérieures en collaboration avec des partenaires scientifiques privés ou publics, en France ou à l'étranger

Dans les deux cas, les conditions de réutilisations seront conformes à la législation en vigueur, et en particulier le RGPD.

Des demandes d'effacement des données à caractère personnel pourront être effectuées, sauf si cet effacement est susceptible de rendre impossible ou de compromettre la réalisation de la recherche (Articles 9 et 17 du RGPD). Vous pourrez également vous opposer à tout moment à l'utilisation ultérieure de vos données personnelles. Néanmoins, même si vous formulez cette opposition, l'utilisation de vos données personnelles collectées avant ce retrait reste possible. Ces droits concernant vos données personnelles s'exercent auprès de l'investigateur qui seul connaît votre identité ou directement auprès du Délégué à la protection des données. Vous pourrez aussi communiquer des directives anticipées relatives à la conservation ou à l'effacement des données à caractère personnel après décès. A ces fins, vous pourrez adresser une demande à frenchgut-donnees@inrae.fr.

Nous vous informons que la réalisation des objectifs de recherche requiert une complétude des données. Si votre droit à l'effacement des données est invoqué, ou si vous souhaitez exercer votre droit de retrait, il n'aura pas d'impact sur les activités menées et l'utilisation des données obtenues avant la date de votre demande. Le responsable du traitement fera procéder à l'anonymisation des enregistrements vous concernant. Il sera également mis fin à toute nouvelle utilisation de données vous concernant figurant dans le SNDS.

Vos données seront conservées pour une durée nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche, soit 20 ans (durée de l'étude). Au terme de la recherche, les données à caractère personnel (hors données issues

du SNDS) seront conservées 20 ans complémentaire en archivage. Les données issues du SNDS seront conservées pendant 5 ans à compter de la dernière mise à disposition des données.

Quel est le devenir et la durée de conservation des prélèvements de selles effectués pour la recherche ?

La collecte et l'envoi d'un prélèvement de selles est une étape obligatoire de la participation à l'étude principale et à cette étude. Les échantillons de selles collectés dans le cadre de la recherche seront réceptionnés dans un premier temps à la plate-forme de ressources biologiques (CRV) de l'hôpital Avicenne qui s'assurera de la pseudonymisation avant de les faire parvenir à l'unité INRAE MetaGenoPolis (MGP, Jouy-en-Josas) pour y être analysés sous la responsabilité de son directeur. L'ADN bactérien extrait et les aliquotes de selles restant après analyses seront stockés localement à -80°C où ils seront conservés, sous pseudonyme, pendant la durée de l'étude « Le French Gut » (prévue de 20 ans). Ils pourront, le cas échéant, être envoyés à un tiers pour analyse, dans le respect de la législation du transport des échantillons biologiques et sous la responsabilité du promoteur.

Comment cette recherche est-elle encadrée ?

INRAE a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique applicables aux recherches impliquant la personne humaine. INRAE a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche le XXX. Cette recherche a également été autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, n° xxx en date du xx/xx/xxxx). Dans le cadre de la présente recherche, la base légale du traitement des données à caractère personnel s'effectue en exécution d'une mission d'intérêt public (Article 6-1-e du RGPD) et le traitement de vos données de santé s'effectue à des fins de recherche scientifique en vertu de l'article 9.2 du RGPD. Le traitement de vos données à caractère personnel est encadré par le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 (RGPD) et la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée. Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur son déroulement. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et d'opposition au traitement des données couvertes par le secret professionnel utilisées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du responsable de traitement par courrier électronique adressé à frenchgut-donnees@inrae.fr, ou, en l'absence de réponse satisfaisante auprès de la déléguée à la protection des données – INRAE dont les coordonnées sont précisées en fin de document. Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés, vous avez la possibilité d'introduire une réclamation auprès de la CNIL (voir encadré des contacts en fin de document).

Participation libre et volontaire à la recherche

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Si vous participez à l'étude, vous devrez suivre les consignes et respecter le cadre de la recherche.

Votre participation à l'étude ne sera effective qu'après validation de votre consentement.

Vous pourrez à tout moment revoir et modifier si vous le souhaitez votre acceptation des différentes actions listées ci-dessous par la rubrique « mes consentements » dans votre espace personnel.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans préjudice, responsabilité ou, le cas échéant impact sur le soin, pour les cohortes de patients déjà constituée. Si vous vous retirez de l'étude, les données de recherche collectées jusqu'à cette date seront utilisées pour l'étude conformément au code de la santé publique. Le retrait n'a pas d'incidence sur les activités menées et sur l'utilisation des données obtenues sur la base du consentement éclairé exprimé avant que celui-ci n'ait été retiré.

Contacts

En cas de difficultés rencontrées lors de votre participation, ou pour toute demande d'explication concernant le déroulement de l'étude, vous pourrez joindre l'investigateur et le promoteur en adressant un courriel à l'adresse dédiée : frenchgut-participants@inrae.fr.

Si vous souhaitez utiliser votre droit d'accès, de rectification, de limitation et d'opposition au traitement des données couvertes par le secret professionnel utilisées dans le cadre de cette recherche, vous pourrez vous adresser à frenchgut-donnees@inrae.fr. En cas de difficultés, vous pourrez également vous adresser au délégué à la Protection des données pour le promoteur de la recherche : Délégué à la protection des données – INRAE - 24, chemin de Borde Rouge – Auzeville - CS52627 - 31326 Castanet Tolosan cedex – France. Téléphone : 05 61 28 54 37. @ : cil-dpo@inrae.fr

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés, vous avez la possibilité d'introduire une réclamation auprès de la CNIL par courrier postal : Commission Nationale de de l'Informatique et des Libertés, 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS ou en ligne sur <https://www.cnil.fr/webform/adresser-une-plainte>

Consentement à participer à l'étude complémentaire Le French Gut – colo

J'accepte librement de participer à la recherche intitulée « Le French Gut-colo – Apport de l'analyse métagénomique du microbiote fécal combiné à l'intelligence artificielle pour la prédiction du risque de cancer colorectal », organisée par INRAE et qui m'est proposée par le Professeur Robert Benamouzig, investigateur coordonnateur, le Professeur Armand Garioud, coordinateur médical et le gastro-entérologue m'ayant reçu en consultation en prévision d'une coloscopie.

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués dans la note d'information et afin de prendre une décision éclairée, j'ai bien lu et compris les informations y figurant.

J'ai bien noté que je peux être contacté(e) par l'équipe médicale dans le cadre de cette étude pour vérifier certains éléments du questionnaire, le cas échéant.

J'accepte que le gastroentérologue ayant réalisé la coloscopie transmette au centre de coordination le résultat de la coloscopie, le cas échéant le compte-rendu de l'examen des biopsies (prélèvement microscopique de tissu colique) réalisé lors de cet examen, ainsi que d'éventuelles biopsies, pour des analyses complémentaires.

J'accepte que mes données enregistrées sous forme codée à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur de l'étude.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes dûment mandatées par le promoteur des études « Le French Gut » et « Le French Gut-colo ».

J'aurai accès et je pourrai consulter à tout moment mon consentement électronique dans mon espace personnel sur le site « Le French Gut » (rubrique « Mes consentements »). J'ai bien noté que je pourrai exercer à tout moment auprès du promoteur de la recherche mes différents droits (accès, rectification) prévus par le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 (RGPD) et la loi N°78-17 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Je comprends et accepte que l'application de mes droits pourra nécessiter un contrôle d'identité. Mon consentement ne décharge en rien le promoteur et les investigateurs de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je pourrai retirer mon consentement ou interrompre ma participation à cette recherche à tout moment, quelles que soient mes raisons, sans avoir à m'en justifier et sans encourir la moindre responsabilité et préjudice, ou, le cas échéant, impact sur le soin pour les cohortes de patients déjà constituées.

Aucune indemnité n'est prévue et je ne tirerai aucun éventuel avantage financier pour ma participation à cette recherche. Toutefois ma participation contribuera au progrès scientifique.

J'ai bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Je confirme mon consentement dans les conditions rappelées ci-dessus en cochant la case à droite

[Enregistrement automatique de la date et de l'heure de validation en ligne du consentement, avec contrôle par saisie du mot de passe]

Consentement à la réutilisation ultérieure de mes données personnelles à des fins de recherche scientifique

J'ai noté que mes données enregistrées sous forme codée à l'occasion de cette recherche pourraient être réutilisées ultérieurement dans les conditions précisées dans la lettre d'information.

Je m'oppose à la réutilisation ultérieure de mes données personnelles en cochant la case à droite

[Enregistrement de la date et de l'heure de validation en ligne de l'opposition avec contrôle par saisie du mot de passe]

Vous pourrez ultérieurement modifier vos choix si vous le désirez dans la rubrique « mes consentements » de votre espace personnel, annuler une opposition exprimée lors de votre inscription ou au contraire l'exprimer, sans encourir de préjudice ou de responsabilités.