



HAL
open science

Identification d'une signature métabolique prédictive de réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : protocole et analyse intermédiaire

Sarah Sannicolo

► **To cite this version:**

Sarah Sannicolo. Identification d'une signature métabolique prédictive de réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : protocole et analyse intermédiaire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03359294

HAL Id: dumas-03359294

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03359294>

Submitted on 30 Sep 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année 2021

**IDENTIFICATION D'UNE SIGNATURE MÉTABOLIQUE PRÉDICTIVE DE
RÉPONSE AUX INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN
CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**

PROTOCOLE ET ANALYSE INTERMEDIAIRE

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT
SPÉCIALITÉ ONCOLOGIE MÉDICALE

Sarah SANNICOLO

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 23 septembre 2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU

Membres :

Monsieur le Docteur Dalil HANNANI

Monsieur le Professeur Mathieu LARAMAS

Monsieur le Professeur Denis MORO-SIBILOT

Madame le Docteur Anne Claire TOFFART, directrice de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MÉDECINE GRENOBLE



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Le Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

ABBREVIATIONS	12
RÉSUMÉ	13
INTRODUCTION	15
1.1 Mécanisme des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire	15
1.2 Place des inhibiteurs des points de contrôles de l'immunité dans les cancers bronchiques non à petites cellules	16
1.3 Biomarqueurs potentiels	19
1.4 Le microbiote intestinal	21
1.5 Le métabolome intestinal	25
MATÉRIEL ET MÉTHODES	27
2.1 Généralités	27
2.2 Démarches réglementaires	28
2.3 Article protocole	29
2.4 Ouverture cohorte 3 dès le début des inclusions	45
3. RÉSULTATS	46
3.1 Inclusions	46
3.2 Caractéristiques des patients	47
3.3 Échantillons récupérés	49
3.3.1 Sang	49
3.3.2 Selles	49
3.4 Réponse / survie	50
3.5 Questionnaire des habitudes alimentaires	52
DISCUSSION	54
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	59
ANNEXES	63

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Vous êtes des exemples à suivre au quotidien. Merci de m'avoir aidée dans ce parcours parfois difficile, à devenir meilleure.

Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être présidente de ce jury. Vous êtes l'exemple même d'un médecin altruiste et empathique, à moi aujourd'hui d'essayer d'en faire autant.

Madame le Docteur Anne-Claire TOFFART. Merci pour ta disponibilité, tes conseils avisés et ton dynamisme qui m'ont grandement aidée dans ce projet. Sois assurée de ma gratitude. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes exigences.

Monsieur le Professeur Denis MORO-SIBILOT. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de m'avoir accueillie dans votre service. J'en garde un souvenir enrichissant grâce notamment à votre enseignement.

Monsieur le Professeur Mathieu LARAMAS. Merci pour ton soutien tout au long de cet internat, à tes cours lors des réunions, à tes petites formations PowerPoint, et pour ton aide précieuse pour mon mémoire de DES. Merci pour ton humour parfois (souvent) grinçant que j'apprécie particulièrement.

Monsieur le Docteur Dalil HANNANI. Cette année de Master 2 aura été bien singulière. Le confinement et mon congé maternité ne nous auront pas permis de travailler longtemps ensemble. J'ai toutefois pu apprécier ton soutien, tes relectures et ta bienveillance tout au long de cette année, ainsi que ton aide précieuse pour l'article et ma thèse.

A mes collègues et amis

A l'équipe médicale d'Oncologie : Delphine pour ton écoute et tes bons conseils, notre petite maman à tous, mais aussi ton efficacité et tes solutions pour résoudre chaque problème. Julien pour tes conseils, ton humour noir que j'aime beaucoup et tes rayures au stylo rouge ;). Laure pour tes petites expressions incroyables qui me font tant rire. Emmanuelle pour tes conseils lors de mon arrivée comme bébé interne, tes connaissances et ta pédagogie. Coralie pour ta gentillesse. Claudine pour ta bonne humeur et ta spontanéité.

Aux belles rencontres que j'ai faites au long de cet internat :

Andréa, nos repas hebdomadaires, nos tea time et nos longues discussions sur tout et n'importe quoi vont me manquer. Tu as toujours été là pendant ces 6 ans, un peu comme une grande sœur, merci pour ton écoute et tes conseils. Je vous souhaite à toi et Corentin plein de bonheur avec votre petit bout !

Natacha, un soutien mutuel depuis notre début d'internat, des discussions avec des potins et maintenant des discussions bébés, je sais que nous pourrons compter l'une sur l'autre !

Jérémy pour ces voyages à Paris, ton agenda de ministre et ton hyperactivité.

Giulia pour ces fous rires pendant notre semestre, ces soirées et ces potins.

Samy pour ton calme et ta gentillesse.

Julian d'abord comme co-interne puis assistant, et Hélène, quelle belle rencontre !

Merci pour votre humour, vos attentions et vos mots gentils vous êtes en or.

Léonie, ton optimisme m'a redonné confiance, je te dois beaucoup pour ça !

A mes amies d'externat :

Violette, ma première amie en médecine, ces semaines de vacances, ces révisions, ces pas dans la neige en ballerines à minuit sur les voies de tram. Merci de m'avoir accueillie chez vous avec Xavier pendant mon année recherche et d'avoir pris soin de moi !

Camille, ta joie de vivre, ton énergie, parfois (souvent ?) tes mauvais plans, on ne s'ennuie jamais et nos week-ends sont remplis de bons souvenirs !

Pauline, ces années d'externat à réviser dans les BU de Lyon, nos fous rires réguliers.

A mes co-internes d'Oncologie, Raphaëlle, Geoffroy, Sophie, Alexandre, Orlane, Bénédicte, Yanis, Diane (merci pour ces petites pauses lors des journées d'HDJ !), Léa, Pauline et Louis.

A l'équipe d'Annecy : Laetitia, Stéphane, qui m'ont si bien accueillie et encadrée pour mon premier semestre, Oana, Marie et Marie, équipe que je suis très heureuse de rejoindre.

A l'équipe d'Oncologie Thoracique, Julian, Léonie et Matteo, ce semestre aura été vraiment parfait, une dose de bienveillance !

Au Docteur Aude FLECHON et à toute son équipe au Centre Léon Bérard pour son accueil et son enseignement, un semestre riche en apprentissages.

A l'équipe d'Hématologie, Lysiane pour ces nombreuses discussions qui ont égayées ce semestre, tes conseils aussi bien dans la vie professionnelle que personnelle, un vrai plaisir de travailler avec toi. Stéphane pour ton humour et ton hypochondrie, des diagnostics toujours très justes !

A l'équipe de Gastroentérologie, merci à Victoire, Aurélie, Christelle et Gaël de m'avoir accueillie dans leur équipe pour ce dernier semestre, ainsi que tous les internes et autres séniors. Votre esprit d'équipe est incroyable !

A toutes les infirmières et aides-soignantes formidables, les secrétaires que j'ai pu croiser au long de ces années (Hôpital de Jour, Hématologie, Oncologie Médicale, Radiothérapie), merci pour les échanges au quotidien et cette entraide.

A ma famille

Aimé, mon petit chat, mon amour. C'est toi ma plus belle réussite. Tu remplis ma vie de bonheur. Je me rends compte de la chance que j'ai de te voir grandir chaque jour, ton sourire est mon rayon de soleil. Je t'aime si fort.

Guillaume, merci de m'avoir soutenue pendant ce long parcours, de m'avoir suivie ici, ton calme en (presque) toutes circonstances. Notre famille est ce que j'ai de plus précieux, je suis heureuse de ce nouveau projet à Annecy. Je t'aime.

Maman et Papa, sans vous je crois que je ne serai pas là aujourd'hui. Merci pour votre soutien depuis toujours, votre confiance en moi, vos encouragements à chaque instant dans mes moments de doutes pour me porter toujours plus loin. Maman, ton soutien sans faille, tes conseils, nos discussions quotidiennes depuis mon départ de la maison sont mes moteurs et essentiels pour moi, tu es toujours la première personne à qui j'ai envie de raconter mes petites histoires, ma meilleure amie. Papou, toutes ces petites attentions, tout ce que tu peux faire pour nous aider, sans compter ni t'écouter qui font que le quotidien est plus facile, ton calme qui apaise. Vous êtes mon modèle, j'espère pouvoir transmettre à Aimé le même amour que vous nous avez donné, les mêmes valeurs et créer une famille aussi unie.

Hugo, j'aime beaucoup notre complicité, nos discussions, et le soutien que l'on peut avoir l'un pour l'autre. Cette année de colocation restera un super souvenir (même si depuis je vérifie bien que la porte soit fermée...^^). La prochaine étape sera ta thèse à toi, je sais que tu es heureux dans ce que tu fais et je te souhaite de t'éclater plus tard !

Mamie, pour avoir été là toutes ces années, tes repas « tout décousus » mais toujours aussi bons, tes jus de fruits tous les dimanches matin pendant cette première année, nos échanges sur les bouquins. Tu vois, enfin, elles se terminent ces études !

Ma famille présente aujourd'hui, j'ai la chance de vous avoir auprès de moi pour les moments importants.

Papi, Pépé, je crois que vous êtes fiers de moi de là où vous êtes, vous me manquez beaucoup. Je sais que vous veillez sur moi, sur nous.

ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CBNPC : Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

COVID-19 : Maladie à coronavirus 2019

CPP : Comité de Protection des Personnes

HDJ : Hôpital de Jour

HR : Hazard Ratio

IPCI : Inhibiteur des Points de Contrôle Immunitaires

TMB : Tumor Mutational Burden

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (IPCI) sont des nouveaux standards de soins en oncologie, notamment dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Aujourd'hui, aucun biomarqueur n'est assez sensible et spécifique pour prédire leur efficacité. La composition du microbiote pouvant influencer la réponse à ces traitements, nous avons émis l'hypothèse que le métabolome, reflet de sa fonction, pouvait représenter un biomarqueur efficace.

METABO-IPCI est une étude monocentrique prospective au CHU Grenoble Alpes dont l'objectif principal est la mise en évidence d'une signature métabolique prédictive de réponse aux IPCI chez les patients avec un CBNPC. Les objectifs secondaires sont de révéler un lien entre le métabolome, la composition du microbiote, le profil immunologique et la réponse clinique aux IPCI. Le protocole prévoit l'inclusion de 60 patients suivis pour un CBNPC et traités par IPCI seul en première ligne (Cohorte 1), en deuxième ligne ou plus (Cohorte 2) ou en association avec la chimiothérapie en première ligne (Cohorte 3).

Au 30 juin 2021, 30 patients étaient inclus : 1 dans la cohorte 1, 19 dans la Cohorte 2 et 10 dans la Cohorte 3. L'âge médian est de 68 ans, 80% sont des adénocarcinomes. 94% des échantillons de sang ont été recueillis, 72% des échantillons de selles. A 2 mois de traitement, 9 patients (30%) présentaient une maladie en progression, 15 (50%) une maladie stable et 6 (20%) une maladie en réponse partielle.

Du fait un rythme d'inclusion plus lent que prévu, la période d'inclusion a ainsi été prolongée jusqu'en juin 2022. L'ensemble des analyses biologiques sera réalisé 6 mois après la dernière inclusion (à partir du 1er semestre 2023).

Mots clés :

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

Cancer bronchique non à petites cellules

Microbiote intestinal

Analyse métabolomique

INTRODUCTION

1.1 Mécanisme des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Les cellules tumorales sont capables de détourner le système d'immunosurveillance des lymphocytes en surexprimant à leur surface des ligands (PD-L1, CD80) des récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire présents sur la surface des lymphocytes (PD-1, CTLA-4 respectivement).

Afin de lutter contre cette immunosuppression, des anticorps monoclonaux ont été développés : les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (IPCI), dirigés contre ces récepteur inhibiteurs (anti-PD-1, anti-CTLA4) ou leur ligand (anti-PD-L1) (Figure 1). En bloquant le fonctionnement de ces récepteurs, les IPCI réactivent le système immunitaire et la réponse anti-tumorale mise en veille, notamment dans le microenvironnement tumoral.

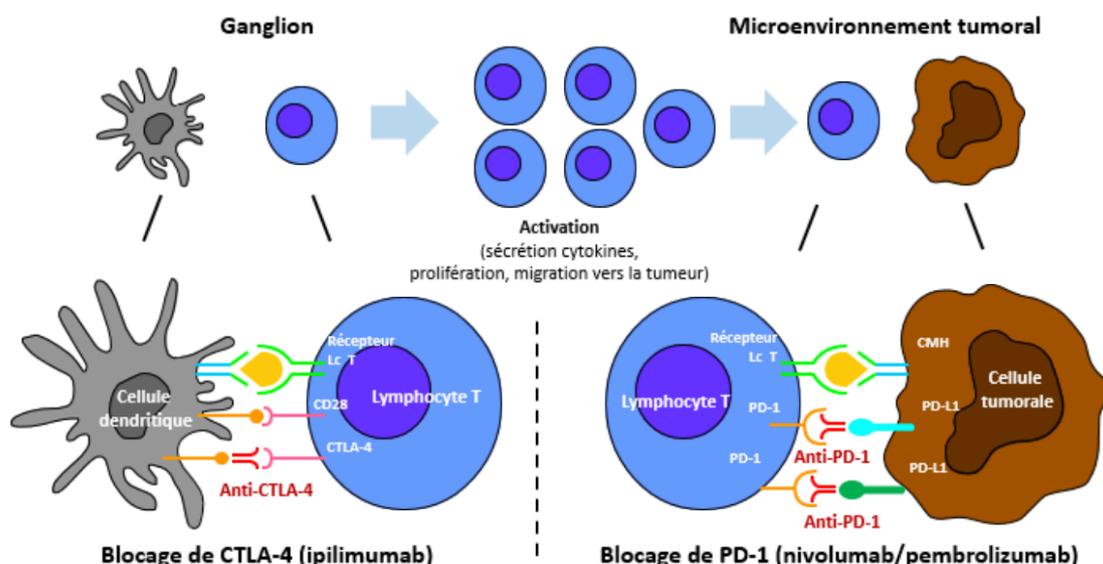


Figure 1 : Mécanisme d'action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, d'après Wolchok JD et al, congrès américain d'oncologie, 2015

1.2 Place des inhibiteurs des points de contrôles de l'immunité dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Dans le cancer du poumon comme dans d'autres localisations, les IPCI ont révolutionné la prise en charge thérapeutique et font aujourd'hui partie des nouveaux standards de soin, particulièrement dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC).

La première ATU a été obtenue en 2015 avec le nivolumab en deuxième ligne de traitement (1,2). Depuis, d'autres molécules ont été approuvées, initialement en deuxième ligne (Tableau 1), puis en première ligne en monothérapie et enfin en association avec la chimiothérapie (Tableau 2). Le durvalumab a également une place en entretien après radio-chimiothérapie (3). La figure 2 montre le développement des différentes molécules d'immunothérapie sur les 6 dernières années.

L'immunothérapie devient également un standard en première ligne métastatique du mésothéliome pleural malin avec l'association nivolumab + ipilimumab (4) qui a montré un bénéfice en survie globale (18.1 mois avec l'association d'IPCI versus 14.1 mois avec la chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed).

Concernant le cancer bronchique à petites cellules, l'atézolizumab (5) et le durvalumab (6) ont obtenu l'AMM en première ligne en association avec la chimiothérapie à base de sel de platine et étoposide en 2020 et 2021, respectivement. L'ajout de ces IPCI augmente respectivement de 3 mois et 2 mois la survie globale.

	PDL1	n	RO (%)	SSP (mois)	SG (mois)	Toxicité* (%)
CHECKMATE 017 (1) (Carcinomes épidermoïdes), 2015						
Nivolumab	Tout PDL1	135	20	3.5	9.2	7
Docetaxel		137	9	2.8	6.0	55
CHECKMATE 057 (2) (Carcinomes non épidermoïdes), 2015						
Nivolumab	Tout PDL1	292	19	2.3	12.2	10
Docetaxel		290	12	4.2	9.4	54
KEYNOTE-010 (7) (CBNPC toutes histologies), 2016						
Pembrolizumab 2mg/kg	≥1%	345	18	3.9**	10.4	13
Pembrolizumab 10mg/kg		346	18	4.0**	12.7	16
Docetaxel		343	9	4.0**	8.5	35
OAK (8) (CBNPC toutes histologies), 2017						
Atezolizumab	Tout PD-L1	425	58**	2.8**	13.8	15
Docetaxel		425	57**	4.0**	9.6	43

Tableau 1. Études validant l'immunothérapie en 2ème ligne de traitement pour les CBNPC

RO, taux de réponse objective ; SSP, survie sans progression ; SG, survie globale

** Événements indésirables de grade CTCAE 3-4 ; ** Résultat non significatif*

	PDL1	n	RO (%)	SSP (mois)	SG (mois)	Toxicité* (%)
KEYNOTE-024 (9) (CBNPC toutes histologies), 2016						
Pembrolizumab	≥50%	154	44.8	10.3	26.3	26.6
Chimiothérapie		151	27.8	6.0	13.4	53.3
KEYNOTE-042 (10,11) (CBNPC toutes histologies), 2019						
Pembrolizumab	≥1%	637	27.3	5.4	16.7	18
Chimiothérapie		637	26.5	6.6	12.1	41
KEYNOTE-189 (12) (CBNPC non-épidermoïdes), 2018						
Platine-pemetrexed-pembrolizumab	Tout PD-L1	410	48.0	8.8	22,0	67.2
Platine-pemetrexed-placebo		206	19,4	4,9	10,7	65.8
KEYNOTE-407 (13) (CBNPC épidermoïdes), 2018						
Carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab	Tout PD-L1	278	57.9	6.4	15.9	69.8
Carboplatine-paclitaxel-placebo		281	38,4	4.8	11,3	68.2
CHECKMATE 9LA (14) (CBNPC toutes histologies), 2021						
Nivolumab + Ipilimumab + bichimiothérapie à base platine (2 cycles)	Tout PD-L1	361	38.2	11.3	15.6	47
Chimiothérapie seule		358	24.9	5.6	10.9	38

Tableau 2. Études validant l'immunothérapie en 1ère ligne de traitement pour les CBNPC

RO, taux de réponse objective ; SSP, survie sans progression ; SG, survie globale

** Événement indésirable de grade 3-4*

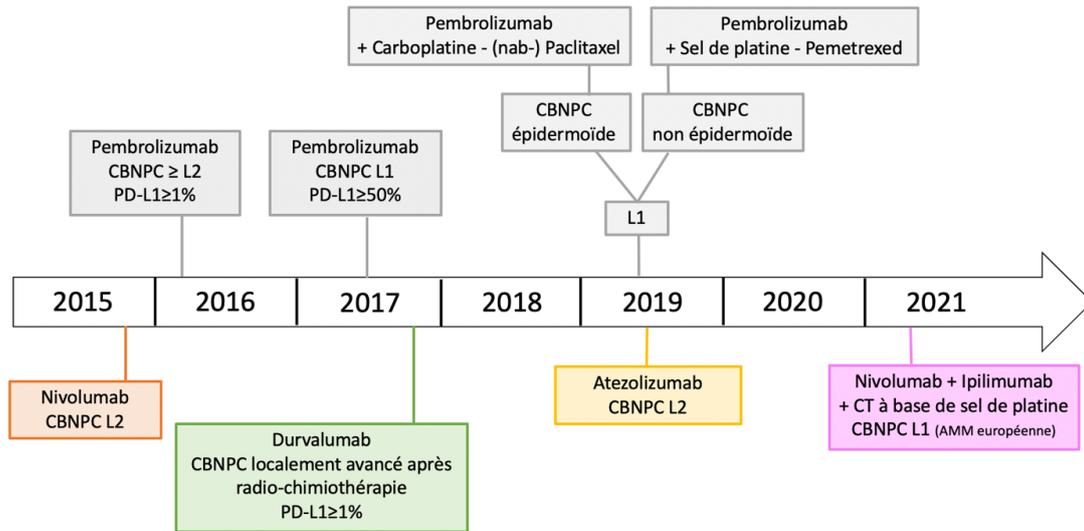


Figure 2. Développement chronologique des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans le CBNPC

L1 = Première ligne de traitement, L2 = Deuxième ligne de traitement

1.3 Biomarqueurs potentiels

La limitation de l'utilisation de ces traitements est liée à la relative faible proportion de patients présentant une réponse objective (de 20% en monothérapie en deuxième ligne à 60% en première ligne en association à la chimiothérapie), leur toxicité avec des effets secondaires potentiellement graves et leur coût.

C'est pourquoi la recherche d'un biomarqueur prédictif de réponse est importante. De nombreuses études ont été réalisées, explorant plusieurs pistes comme le génome de la tumeur et les néo-antigènes, le microenvironnement tumoral, les marqueurs circulants, les biomarqueurs liés à l'hôte ou encore la survenue d'effets indésirables liés au traitement (Figure 3). Cependant, aucun n'a été identifié à ce jour comme étant suffisamment sensible et spécifique.

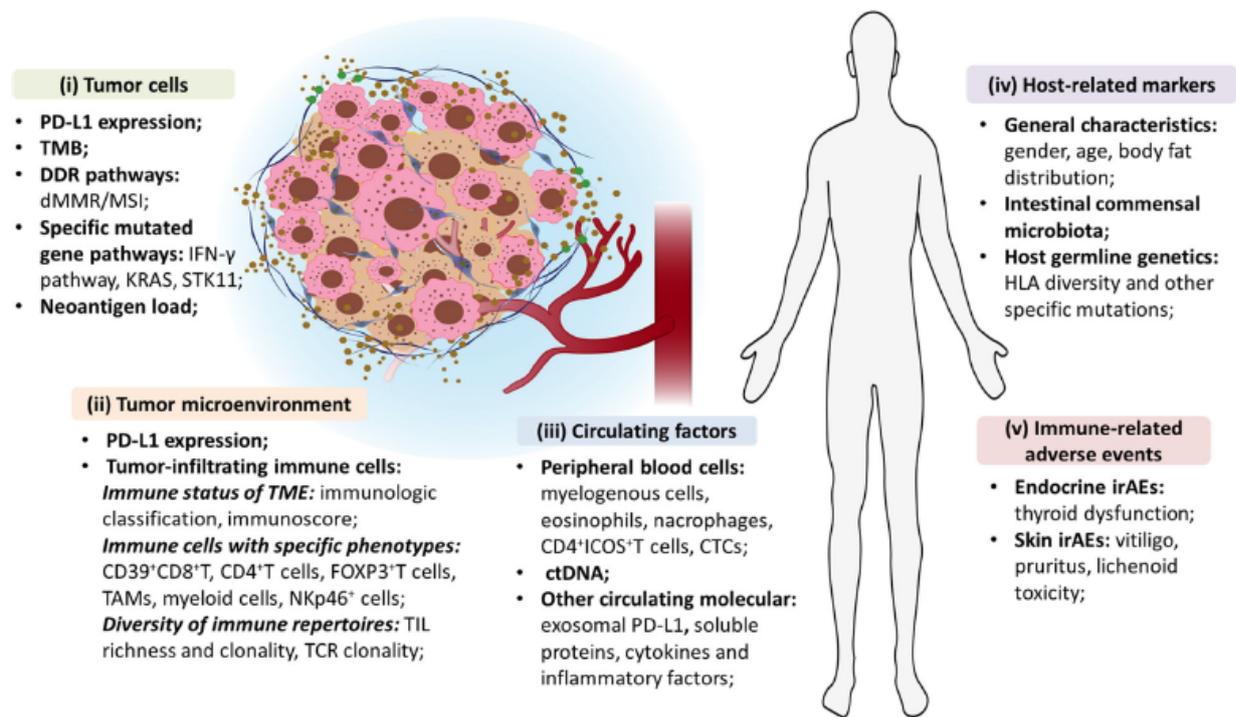


Figure 3. Panoramic des différents biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie (15).

L'expression du PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand 1) ou la charge mutationnelle des tumeurs (TMB) ont, dans une certaine mesure, une place pour la sélection des patients mais leur pertinence clinique reste mal définie. Par exemple, les modalités de mesure d'expression de PD-L1 ne sont pas standardisées avec différents kits utilisant des techniques différentes sur le marché ; l'expression de PD-L1 est hétérogène au sein même de la tumeur (16), selon la localisation tumorale (primitif, métastases) (17), au cours de l'évolution de la maladie mais aussi selon l'anticorps utilisé (18). Le TMB a été approuvé comme biomarqueur par le National Comprehensive Cancer Network (dans le CBNPC) ainsi que l'US Food and Drug Administration comme diagnostic compagnon du pembrolizumab. Pourtant, les valeurs seuil du TMB varient d'une étude à l'autre et selon les techniques d'analyse.

De plus, l'utilisation de ce biomarqueur avec le Whole Exome Sequencing (séquençage complet de l'exome) n'est pas accessible en routine clinique (15).

Afin d'obtenir un profil prédictif de réponse avec une meilleure sensibilité, le développement de modèles utilisant l'association de plusieurs biomarqueurs (tels que PD-L1, le TMB, la densité de cellules T CD8+ dans les lymphocytes infiltrant la tumeur) semblerait pertinent (19).

Avec l'avancée des connaissances, après s'être concentré sur les interactions entre la tumeur et son microenvironnement, la recherche d'un biomarqueur s'est étendue aux marqueurs circulants (comme le circulating tumor DNA) (20) ou aux marqueurs relatifs à l'hôte tels que le microbiote.

1.4 Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal correspond à une population hétérogène de microorganismes commensaux (plus de 1000 espèces de bactéries, virus et champignons) du tractus intestinal.

L'alimentation influe fortement sur la composition mais aussi la fonction du microbiote, de même que d'autres facteurs comme les traitements (notamment les antibiotiques) ou les facteurs environnementaux (âge, habitudes de vie) (21).

Certains aliments sont qualifiés de bénéfiques pour le microbiote comme les aliments riches en fibres (céréales complètes, légumes et fruits crus ou secs), probiotiques ou aliments fermentés comme les yaourts. A l'inverse, les

conservateurs, édulcorants, sucres et sels sont considérés comme ayant un impact négatif. La consommation de ces aliments peut impacter rapidement la composition du microbiote (22). C'est pourquoi la connaissance des habitudes alimentaires des sujets suivis permettra d'évaluer et de qualifier les modifications de la composition du microbiote éventuellement liées à l'alimentation.

Le microbiote participe à de nombreuses fonctions telles que la production de vitamines, métabolisation des composants alimentaires, protection contre l'expansion et l'infiltration systémique de pathogènes et participe à la structure de l'épithélium intestinal.

Il est impliqué dans la modulation de l'immunité avec une action locale et systémique de par ses interactions directes et indirectes avec les cellules immunitaires. Par exemple, il a été montré dans plusieurs études que *Lactobacilli* stimulait la réponse immunitaire Th1 ainsi que les cellules dendritiques ou cellules NK (Natural Killers) de l'hôte, entraînant l'élimination des cellules précancéreuses (23). La production de métabolites ayant une action immunomodulatrice par les bactéries endogènes participe également à ce phénomène (24).

S'appuyant sur la mise en évidence de ces interactions microbiennes et cellulaires, il a été montré que la présence de certaines espèces pouvait moduler la réponse à la chimiothérapie (25), être associée à une meilleure réponse aux IPCI ou influencer leur toxicité (Tableau 3).

Dans le CBNPC, Routy et al (26) a montré que les patients traités avec un anti-PD-1 avec une plus forte proportion d'*Akkermansia muciniphila* et autres bactéries commensales comme *Ruminococcus spp.*, *Alistipes spp.*, et *Eubacterium*

spp., associée à une faible représentation de *Bifidobacterium adolescentis*, *B. longum*, et *Parabacteroides distasonis* présentaient une plus longue survie sans progression.

Récemment, il a même été prouvé que la présence d'*Akkermansia muciniphila* dans les selles augmentait la survie globale des patients traités par anti PD1/PD-L1 chez les patients avec un CBNPC (Figure 4) (27).

Pourtant, l'identification de ces espèces bactériennes dans les fecès par analyse métagénomique (ARN 16S) ne permet pas de différencier de manière reproductible et significative les patients longs-répondeurs des non-répondeurs (identification de bactéries distinctes pour des cohortes différentes).

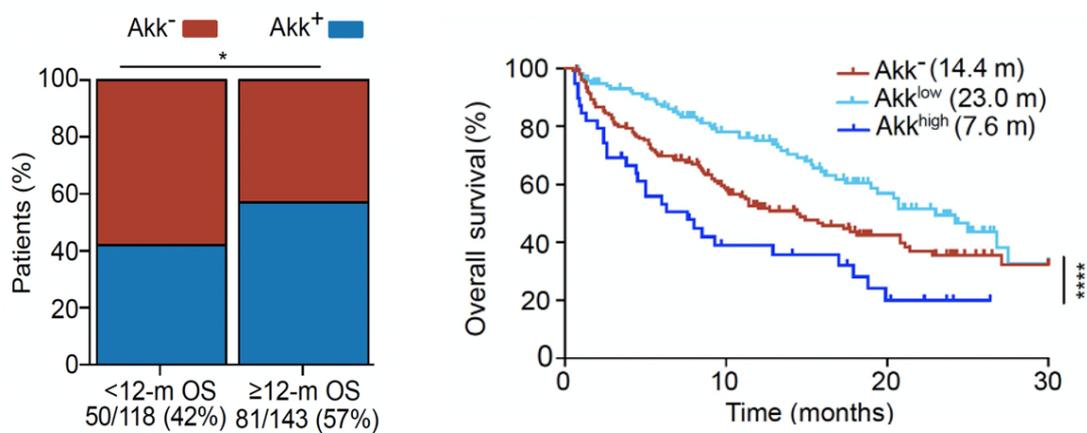


Figure 4. Survie globale chez les patients avec un CBNPC traités par anti-PD-1 en fonction de la présence ou non d'*Akkermansia muciniphila* dans les selles (27).

- a) Pourcentage de patients présentant une survie globale supérieure ou inférieure à 12 mois en fonction de la présence ou non d'*A. muciniphila*
- b) Courbe de survie globale chez les patients présentant une présence forte, faible ou nulle d'*A. muciniphila*

Genre ou espèce bactérienne	ICPI	Type de cancer	Homme ou souris	Impact sur réponse et toxicité	Reference
<i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. fragilis</i>	Anti-CTLA4	Sarcome Mélanome	Souris Homme	Augmentation de la réponse thérapeutique et diminution des signes anatomopathologiques de colite	Vetizou and al, Science, 2015 (28)
<i>Clostridiales</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Ruminococcaceae</i>	Anti-PD1	Mélanome	Homme	Augmentation de la réponse thérapeutique et amélioration de la réponse immunitaire systémique et anti-tumorale	Gopalakrishnan V and al, Science 2018 (29)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Anti-PD1	CBNPC CRCC	Homme	Augmentation de la réponse thérapeutique	Routy and al, Science, 2018 (26)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Anti-PD1	CBNPC	Homme	Augmentation de la réponse objective et de la survie globale	Derosa and al, 2021 (27)
<i>Bifidobacterium</i>	Anti-PDL1	Mélanome	Souris	Retarde la croissance tumorale et améliore l'activation et l'accumulation des lymphocytes T CD8	Sivan et al, Science, 2015 (30)
<i>Bacteroides caccae</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Dorea formicogenerans</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Holdemania filiformis</i>	Anti-CTLA4 et anti-PD1	Mélanome	Homme	Augmentation de la réponse thérapeutique	Frankel and al, Neoplasia, 2017 (31)
<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Collinsella aerofaciens</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Anti-PD1	Mélanome	Homme	Augmentation de la réponse thérapeutique et de la réponse des lymphocytes T	Matson et al, Science, 2018 (32)
<i>Bacteroidetes</i>	Anti-CTLA4	Mélanome	Homme	Diminue le risque de colite induite par les IPCI	Chaput and al, Annals of Oncology, 2017 (33)
<i>Faecalibacterium</i> and other Firmicutes	Anti-CTLA4	Mélanome	Homme	Augmentation de la réponse thérapeutique mais augmentation du risque de colite induite par les IPCI	Chaput and al, Annals of Oncology, 2017 (33)

Tableau 3. Résumé des différentes études évaluant l'impact de la composition du microbiote intestinale sur la réponse ou la toxicité aux IPCI dans des modèles murins ou chez l'Homme.

CRCC, Carcinome rénal à cellules claires

1.5 Le métabolome intestinal

Au-delà d'une espèce bactérienne isolée, la fonction métabolique du microbiote apparait depuis quelques années comme un paramètre important, reflétant son activité. En effet, certains métabolites peuvent directement influencer les fonctions des cellules immunitaires.

Par exemple, l'activation du catabolisme du tryptophane dans les cellules présentatrices d'antigène diminue l'activation et la prolifération des lymphocytes T, bloquant ainsi leur efficacité anti-tumorale. L'absence de tryptophane conduit aussi à la différenciation des cellules T CD4 naïves en lymphocytes T régulateurs. L'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO1), la principale enzyme catalysant le tryptophane en kynurenine, joue donc un rôle dans l'initiation et le maintien d'une tolérance immunitaire (34,35). Cette enzyme est exprimée par les cellules tumorales ou du stroma dans de nombreuses tumeurs et est associée à un moins bon pronostic, permettant à la tumeur d'échapper à l'immunosurveillance de l'hôte (36).

Également, les acides gras à chaîne courte produits par la fermentation microbienne ont de multiples fonctions dans l'intestin, notamment une action anti-inflammatoire avec des propriétés anti-cancéreuses (37). Le plus étudié est le butyrate, produit par la fermentation d'amidon riche en amylose est capable de réduire le stress oxydatif dans l'intestin, exercer des effets épigénétiques permettant de différencier phénotypiquement les cellules cancéreuses et normales. Il inhibe la croissance des cellules cancéreuses du côlon en dé-réprimant les gènes épigénétiquement silencieux (p21 et Bcl-2) mais favorise également la croissance des cellules normales (38). Récemment, il a été montré que sa présence pouvait également inhiber la réponse aux IPCI (Ipilimumab) en limitant l'accumulation de la molécule dans les cellules T mémoire et l'imprégnation en IL-2 (39).

Au regard de ces résultats, le métabolisme est une nouvelle voie pour comprendre l'impact de l'immunité du patient sur le cancer et l'efficacité du traitement, et vice-versa. L'utilisation de techniques biologiques non ciblées permet ainsi de balayer l'ensemble des métabolites produits par le microbiote de l'hôte. L'identification de profils métaboliques différents entre les patients répondeurs ou non peut contribuer à mettre en évidence des éléments participant à la réponse immunitaire, reflétant la fonction du microbiote plus que sa composition.

Étudier la fonction du microbiote à travers le métabolome semble être une meilleure approche pour mettre en évidence un biomarqueur de réponse aux IPCI.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Généralités

L'étude METABO-IPCI est une étude monocentrique et prospective menée au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA). Elle vise à caractériser, en parallèle de la composition du microbiote intestinal, la signature métabolique de patients atteints de CBNPC avant l'initiation d'un IPCI afin d'identifier une signature métabolique prédictive de réponse à l'immunothérapie.

Après analyse du clincome (données cliniques des patients et de leur maladie), nous analyserons l'immunome (marqueurs sanguins de l'inflammation), le microbiome (identification de la flore intestinale) et le métabolome (ensemble des métabolites sanguins, petites molécules telles que les intermédiaires métaboliques, les hormones et autres molécules signal) de chaque patient. Par analyse bio-informatique, nous espérons mettre en évidence un lien entre le métabolome et la réponse aux IPCI. Secondairement, les analyses nous permettront d'étudier les liens entre le métabolome, le microbiome, l'immunome et le clincome (Figure 5).

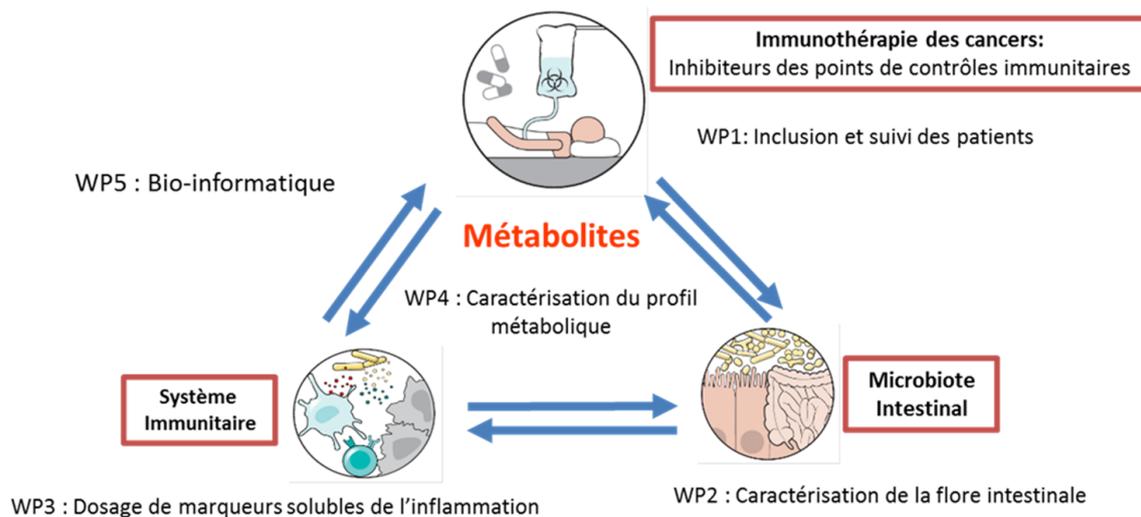


Figure 5. Principe général de l'étude. Objectif principal : démontrer un lien entre le métabolome et la réponse à l'immunothérapie (clinique). Objectifs secondaires : étudier le lien entre la composition du microbiote (microbiome), son activité métabolique (métabolome), l'activité immunitaire du patient (immunome) et la réponse au traitement (clinique).

2.2 Démarches réglementaires.

Le protocole de l'étude a été soumis pour avis au Comité de la Protection des Personnes (CPP) pour une recherche de catégorie 3 – Hors produit de santé. Le CPP Ouest V a donné son accord le 02/07/2019 pour le protocole sous le numéro d'enregistrement 2019-A01255-52.

Cette étude correspond à une recherche impliquant la personne humaine non interventionnelle, de catégorie 3 (RIPH 3) selon la Loi Jardé.

Une lettre d'information a été remise au patient (annexe 1) associée à un formulaire de consentement (stockage des échantillons au Centre de Ressources Biologiques du CHUGA).

2.3 Article protocole

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2590041221000349?via=ihub>

Identification of a predictive metabolic signature of response to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: METABO-ICI clinical study protocol

Sarah SANNICOLO^{1,2}, Matteo GIAJ LEVRA^{3,4}, Audrey LE GOUELLEC¹, Caroline ASPORD^{4,5}, Julien BOCCARD^{6,7}, Laurence CHAPEROT^{4,5}, Bertrand TOUSSAINT¹, Denis MORO-SIBILOT^{3,4,8}
Dalil HANNANI^{1*}, Anne-Claire TOFFART^{3,4,8*§}

¹ Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, CHU Grenoble Alpes, TIMC-IMAG, Grenoble, France.

² Pôle Cancer et Maladies du sang, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, France

³ Service Hospitalier Universitaire Pneumologie Physiologie, Unité d'Oncologie Thoracique, Pôle Thorax et Vaisseaux, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, France

⁴ Institute for Advanced Biosciences, Immunobiology and Immunotherapy in Chronic Diseases, Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, Université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble-FRANCE

⁵ Etablissement Français du Sang Auvergne-Rhône-Alpes, R&D Laboratory, 38000 Grenoble France

⁶ School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Switzerland

⁷ Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Switzerland

⁸ Université Grenoble Alpes

* Co-senior authorship

§ Corresponding author:

Anne-Claire TOFFART, atoffart@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

Background: Immune checkpoints inhibitors (ICI) are becoming new standards of care for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), both as first (alone or in association with chemotherapy) and second line. However, no powerful predictive biomarker of therapeutic response to ICI has been found to date. It has been recently shown that microbiota composition could influence the ability of patients to respond to ICI. Indeed, the microbiota produces circulating metabolites that will subsequently act on immune system, the investigators hypothesized that plasma metabolic signature, reflecting a global microbiota function, could represent a predictive biomarker of response to ICI.

Methods: Monocentric prospective study. Primary objective is to identify baseline metabolic signature (metabolomics analysis by Mass spectrometry) associated to ICI response. Secondary objectives are to link metabolic signature with microbiota composition (metagenomics analysis RNA 16S) and immune profile, and altogether with clinic response to ICI. The study will include 60 NSCLC patients treated by ICI in 1st, 2nd or 3rd line of treatment at the Grenoble Alpes University hospital (CHUGA) in 18 months. Patients that have received antibiotic or steroid treatment, 2 or 4 weeks before ICI initiation, respectively, will be excluded. Blood and feces will be collected prior to, at 2 months after ICI treatment initiation, and at 6 months or at progression.

Expected results: We expect to highlight a metabolic profile predictive of response to ICI. By identifying factors associated with early progression, we could avoid to treat potential non-responding patients. Moreover, by restoring a favorable microbiota, patients' ability to respond to these treatments might be restored.

KEYWORDS: Non-small cell lung cancer, immunotherapy, metabolism, microbiota

ABBREVIATIONS

CBC : Complete Blood Count

EMA : European Medicines Agency

ICI: Immune Checkpoint Inhibitor

MDSC: Myeloid-Derived Suppressor Cells

NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer

RCC: Renal Cell Carcinoma

1. INTRODUCTION

Immune checkpoint inhibitors (ICI) revolutionized the cancer therapeutic arsenal since the first approval for ipilimumab in 2011 (1) for metastatic melanoma. Nowadays, ICI are approved in many metastatic cancers, notably melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), clear cell renal carcinoma (RCC), and head and neck cancer. A major limitation of these treatments is the relative low response rate and potential severe side-effects, combined with high costs. For instance, only a subset of NSCLC patients (around 20%) exhibited an objective response and a long-term benefit when used in 2nd line (2–4). On the other hand, ICI synergize with chemotherapy in 1st line setting, improving objective response rate (45.3% to 64.0% (5,6)).

The discovery of a predictive biomarker of response to ICI represents a real challenge that will allow the selection of patients likely to respond. The latter is crucial to determine which patients will not benefit from ICI therapy, to minimize toxicity, prevent side effects and reduce treatment costs. Numerous studies already attempted to identify potential biomarkers. Notably, Myeloid-Derived Suppressor Cell (MDSC) (7), eosinophil (8) and soluble CD25 (9) rates, or tumor infiltrating lymphocytes phenotype or function (10) for ipilimumab, and the expression of Programmed Death (PD)-1/PD Ligand (PDL)-1 within the tumor bed (11) and the tumor mutational burden (12), in response to anti-PD-1/PDL-1. Unfortunately, taken individually, these markers lack robust sensitivity and specificity.

Recently, gut microbiota composition appeared as an important factor influencing ICI responses in melanoma (13,14) or in RCC and NSCLC (15).

Gut microbiota is now well recognized as a critical player in (cancer) immunity modulation throughout life. Indeed, gut microbiota triggers balanced pro- and anti-inflammatory signaling with local and systemic immunomodulatory action. Microbiota can promote immune modulation through Toll-like Receptors (TLR) recognition of Microbes-Associated Molecular Patterns (MAMPs), and the production of metabolites endowed with immunomodulatory functions (16). Several bacteria families/species have been associated with chemotherapy and ICI responses (13–15,17) and with ICI-associated toxicities (18). These studies clearly highlight the critical role of microbiota in cancer immunotherapy but the identified bacteria are diverse and study- and cohort-dependent, thus limiting the use of these microbiota signatures to anticipate ICI responses.

The diversity of identified bacteria strongly suggests that beyond species, the microbiota function (*i.e.* metabolic activity) might be a critical parameter. Indeed, it is now well recognized that some metabolites can directly influence immune polarizations, and that the metabolism of immune cells (immuno-metabolism) is critical for driving their functions. We thus strongly believe that microbiota-derived metabolic signature might strongly reflect its activity, beyond species identification, and could represent a “universal” biomarker for identifying responding and non –responding patients. Importantly, it has been recently shown that microbiota-derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) metabolite production was associated with resistance to ipilimumab (19), highlighting the relevance of such strategy.

We present here our clinical study strategy, aiming to identify a plasma metabolic signature predictive of ICI response in NSCLC. High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS) untargeted metabolomics analysis will be performed. Gut microbiota signature and several immune parameters will also be determined in order to link these parameters with patients’ metabolic profiles using chemometrics and bioinformatics.

2. CLINICAL STUDY PROTOCOL

It is a prospective, observational, and monocentric study conducted at the Grenoble Alpes University Hospital. Protocol has been approved by Personal Protection Committee (07/02/2019). Patients must sign a consent form. Clinical trial ID is NCT04189679.

2.1 Objectives

The aim of this study is to characterize intestinal microbiota composition and function through plasma metabolic profile of NSCLC patients treated with ICI, and to highlight a metabolic profile associated with response to immunotherapy.

Associations between the composition of the intestinal microbiota, the immune status and the response to ICI will be secondary objectives. The evolution of intestinal microbiota composition, metabolic signature, and immune status after ICI initiation will also be studied in order to identify dynamic correlations. Moreover, an eating habit questionnaire will be submitted to study the links between diet habits and microbiota function and composition.

2.2 Study population

All metastatic NSCLC patients, over 18 years old, and newly treated by ICI are included. Patients benefiting from an ICI re-challenge are excluded. Patients could be treated in first, second or third line, and in first line patients could be treated with ICI alone or in association with chemotherapy. Patient with at least one measurable lesion as defined by RECIST are eligible. Patients who have received antibiotic within 2 weeks before the initiation of ICI or corticosteroids (>20mg of prednisolone or equivalent per day) within 4 weeks are excluded.

2.3 Data collection

At baseline, demographic data (sex, date of birth, height, weight, weight loss, performance status), cancer characteristics (histological type, date of diagnosis, stage at diagnosis, anti-tumor treatment received before, number and localization of metastasis) are collected. Patients will also have to complete a questionnaire about their eating habits at initiation of ICI. Throughout the study, we will record treatment characteristics (name of molecule, frequency and dose administered and antibiotics, probiotics, anti-gastric acids or corticosteroids administered within the 2 months prior to inclusion and all along the treatment), response to ICI (RECIST 1.1 criteria) and vital status. A central radiological examination blinded to clinical or biological features will be performed.

Results of biological analyses, usually performed at baseline thus before ICI administration, will also be collected: Complete Blood Count, blood electrolytes, creatinine, urea, SGOT and SGPT transaminases, alkaline phosphatases, γ -glutamyltransferase, bilirubin, lactate dehydrogenase and thyroid hormones.

2.4 Sample collection

Samples will be collected prior to immunotherapy initiation (Baseline M0), 2 and 6 months (M2 and M6) after, or at disease progression (Mx) (Figure 1, Table 1)

Blood sample will be collected and immediately processed to collect the plasma for metabolomics and immunological analyses. Plasma will be frozen at -80°C before analysis.

Stools will be collected 24h before immunotherapy initiation (M0), prior the following cures (M2 and M6 or Mx) and stored at 4°C at home by the patients. Samples will then be brought to the

hospital, using ice pack in hermetic bags to ensure a 4°C temperature maintenance. Stools are then immediately stored at -80°C prior DNA extraction and subsequent sequencing, or prior dilution in sterile water for metabolomics analysis on fecal water samples.

2.5 Analyses of biological samples

All biological analyses will be performed at the end of the study, at the same time, to avoid batch-related analysis biases. Plasma and fecal water metabolic profiles will be analyzed by untargeted HPLC-MS/MS metabolomics, while microbiota composition will be determined by 16S RNA sequencing. Circulating immune mediators will also be analyzed, by luminex technology to characterize cytokine profiles and detect relevant soluble immune receptors/ligands, including, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IFN- γ , TNF α , soluble receptor CD25 (IL-2R α) and also a panel of co-stimulatory or inhibitory soluble immune checkpoints, namely soluble PD-1 BTLA, CD27, CD28, CD80/B7-1.

2.7 Statistical plan

2.7.1 Number of patients to include

We plan to include both 1st line and 2nd / 3rd line patients. In first line, objective response rate (ORR) is about 40% among PD-L1 >50 (20,21) and about 20% in second line (2–4). About 30% of patients have a tumor with PD-L1 expression $\geq 50\%$. We therefore estimate that 1/3 of patients will be included in the 1st line and 2/3 in the 2nd or 3rd line. As expected, the association of chemotherapy and pembrolizumab obtained EMA authorization at the beginning of the study. ORR were 48% in patients with non-squamous NSCLC (22) and 63% in squamous NSCLC (23). Depending on when this combination of treatments would be available, it is possible that 2/3 of the patients will be treated in 1st line. But it would not change the primary objective and the number of patients to include.

Our objective is to identify a plasma metabolic profile associated with the response to ICI with a sensitivity greater than 80% [95% CI, 67-93] and a specificity greater than 80% [95% CI, 67-93]. The inclusion of 60 patients (20 in 1st line and 40 in 2nd or 3rd line) should allow us to achieve this objective.

The planned duration of inclusions is 18 months, with an objective of 60 patients included.

2.7.2 Bioinformatics and multi-block chemometrics

As designed, this clinical study will provide a high amount of data spread over several data blocks, namely the Metabolome, Metagenome, “Immunome” and “Clinicome” data blocks. The integration of this collection of data tables is challenging, and requires a multi-block modeling analysis. The purpose of multi-block modeling is to offer an overall picture of all the available data, to assess the relevance of each block and to investigate relationships of variables that may be linked between data (24). The corresponding models offer two levels of analysis: (i) at the individual block level, scores and loading vectors are specifically related to each data table; (ii) at the global scale, common information is derived from the combination of all data tables. A global overview of major trends is thus obtained in order to highlight common sources of variability, but also differences and block-specific information. Similar to standard single-block analysis, both unsupervised (descriptive) and supervised (predictive) approaches can be implemented (25). This type of approach offers suitable data analysis tools when the information available to characterize a set of observations is distributed over several matrices. Extensive statistical validation will be carried out using resampling procedures. Both cross-validation and permutation tests will be performed to ensure the predictive ability of the models, both in terms of sensitivity and specificity.

2.7.3 Statistical analysis

Patients’ characteristics will be described in number and percentages for the qualitative variables and in median (interquartile range 25% -75%) for the quantitative ones. Comparisons between metabolic profiles will be performed using the Wilcoxon test for quantitative variables and Chi square or Fisher exact tests for qualitative variables. Bonferroni correction will be applied for multiple comparisons when comparing variables across groups.

After identification of these profiles, a sensitivity analysis according to the variable “ICI alone or in combination with chemotherapy” will be performed.

All statistical analyses will be performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. EXPECTED RESULTS

The link between gut microbiota, host immunity and response to immunotherapy is well established, even if many aspects remain to be understood. Again, all the studies supporting such link also revealed a great diversity of microbes associated to treatment responses (9,13–15,17,27,28). We believe that, beyond bacteria species, their metabolic activity deeply affects host immunity and thus might reflect both microbiota “quality” and subsequent host’s immune status. We have designed this study for addressing these questions, attempting to link these parameters (Figure 2).

We expect to find a plasma metabolic signature (metabolome) strongly associated with patients’ responses to immunotherapy (clinicome). Also, we expect to be able to link these plasma profiles with fecal metabolic activity and gut microbiota composition (metagenome). Altogether, these data will not only allow us identifying a predictive signature but should also provide a better understanding of the link between microbiota composition, function and impact on host systemic metabolic profile.

Since the ability to respond to cancer immunotherapy is directly dependent on the host’s immune status, we will assess multiple immune parameters, and notably soluble pro- and anti-inflammatory factors (immunome). We will focus our analysis on soluble immune mediators because their dosage can be easily implemented in clinical routine diagnosis, if required.

The immunome data block will be correlated with all the other blocks in order to reveal the existing links between data sources.

Importantly, when we designed our study, we strongly believed that a multi-block analysis strategy could lead to a powerful predictive algorithm. A recent publication demonstrated that such integrative strategy allows the identification of critical metabolic pathways (29).

In order to gain further insights into these complexes and dynamic parameters, we also plan to analyze samples at 2 and 6 months post treatment initiation, to better understand the dynamic relationship between all the studied data blocks. This analysis might reveal the direct causality between each block, for instance the influence of the microbiota composition evolution on host metabolism and subsequent immunity (including the ability to respond to immunotherapy).

The perspectives of this work are multiple. First, this clinical study represents a multi-disciplinary clinical proof-of-concept study that will pave the way for a multi-centric prospective clinical study that will fully validate our future findings. Also, one can imagine that patients identified as non-

responders (based on metabolic signatures) could be pre-conditioned either by probiotics and/or prebiotics in order to optimize both gut microbiota composition and function prior to immunotherapy initiation and thus to maximize their chance to respond to immunotherapy.

Acknowledgements

This work was supported by Roche Institute and Fondation du Souffle-Fonds de Recherche en Santé Respiratoire (FdS-FRSR)

D.H. is supported by GEFLUC Dauphiné-Savoie, Ligue contre le Cancer Comité Isère, Université Grenoble Alpes IDEX Initiatives de Recherche Stratégiques.

Conflict of interest

Sarah Sannicolo, Audrey Le Gouellec, Caroline Aspord, Julien Boccard, Laurence Chaperot, Bertrand Toussaint and Dalil Hannani declare no conflict of interest.

Matteo Giaj Levra declares conflicts of interest with Astra Zeneca, BMS, MSD, Roche; Denis Morosibilot with BMS, MSD, Astra Zeneca, Roche and Anne Claire Toffart with Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, MSD, Pfizer and Roche.

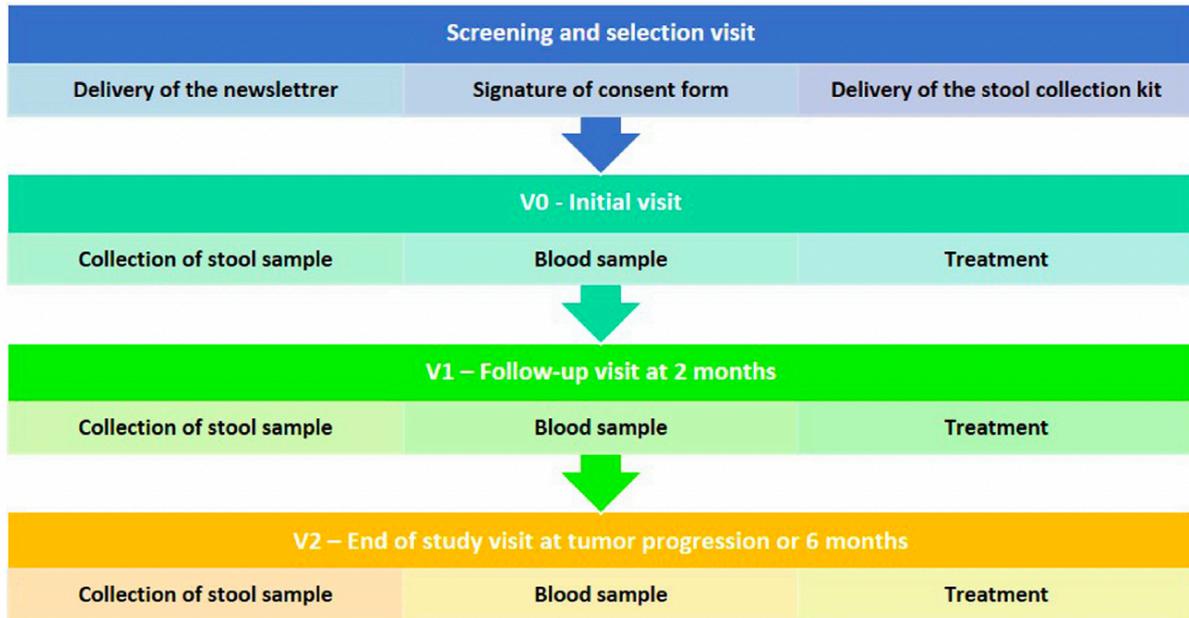


Fig. 1. Visits summary table and associated sampling and treatment.

Table 1
Investigations summary table for patient.

	Screening	V0	V1	V2
	D-28 to D-1	Start of treatment	M2	M6 or tumor progression (Mx)
Informed consent	X			
Demography	X			
Previous treatment(s)	X			
Stool collected at home 24 to 48 hours before visit		X	X	X
Blood sample		X	X	X
Weight		X	X	X
ICI		X	X	X (except in case of progression)
Tumor response (RECIST 1.1)		X	X	X
Vital status		X	X	X

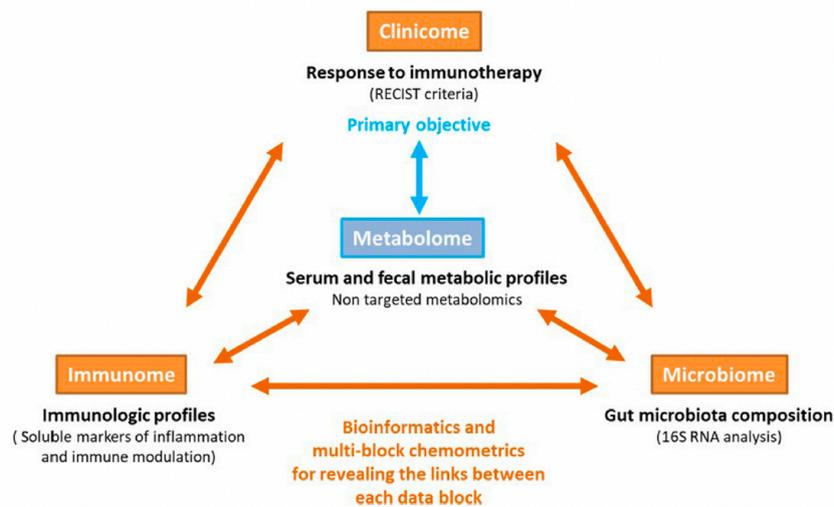


Fig. 2. Study principle: primary objective: to demonstrate a link between the metabolome and response to immunotherapy ("Clinicome"). Secondary objectives: to study the link between microbiota composition (microbiome), its metabolic activity (metabolome), host immunity (immunome) and treatment response (clinicome).

REFERENCES

1. Robert C, Mateus C. Anticorps anti-CTLA-4 - Une avancée thérapeutique majeure dans le traitement du mélanome métastatique. *Med Sci* 2011;850-858. <https://doi.org/10.1051/medsci/20112710013>
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39. DOI: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643)
3. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35. DOI: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865>
7. Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, Baumgaertner P, Montandon N, Leyvraz L, et al. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(3):247-57. DOI: [10.1007/s00262-013-1508-5](https://doi.org/10.1007/s00262-013-1508-5)
8. Ferrucci PF, Gandini S, Cocorocchio E, Pala L, Baldini F, Mosconi M, et al. Baseline relative eosinophil count as a predictive biomarker for ipilimumab treatment in advanced melanoma. *Oncotarget* 2017; 8(45):79809-79815. DOI: [10.18632/oncotarget.19748](https://doi.org/10.18632/oncotarget.19748)
9. Hannani D, Vétizou M, Enot D, Rusakiewicz S, Chaput N, Klitzmann D, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25. *Cell Res*. 2015;25(2):208-24. DOI: [10.1038/cr.2015.3](https://doi.org/10.1038/cr.2015.3)
10. Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma

prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology*. 2016;48(2):177-87. DOI: [10.1016/j.pathol.2015.12.006](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2015.12.006)

11. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124-8. DOI: [10.1126/science.aaa1348](https://doi.org/10.1126/science.aaa1348)

12. Hendriks LE, Rouleau E, Besse B. Clinical utility of tumor mutational burden in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(5):647-60. DOI: [10.21037/tlcr.2018.09.22](https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.09.22)

13. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015;350(6264):1084-9. DOI: [10.1126/science.aac4255](https://doi.org/10.1126/science.aac4255)

14. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):97-103. DOI: [10.1126/science.aan4236](https://doi.org/10.1126/science.aan4236)

15. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-97. DOI: [10.1126/science.aan3706](https://doi.org/10.1126/science.aan3706)

16. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, Kroemer G, Gajewski TF. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*. 2018;359(6382):1366-70. DOI: [10.1126/science.aar6918](https://doi.org/10.1126/science.aar6918)

17. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015 27;350(6264):1079-84. DOI: [10.1126/science.aad1329](https://doi.org/10.1126/science.aad1329)

18. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1368-79. DOI: [10.1093/annonc/mdx108](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx108)

19. Coutzac C, Jouniaux J-M, Paci A, Schmidt J, Mallardo D, Seck A, et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun*. 2020;11(1):2168. DOI: [10.1038/s41467-020-16079-x](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16079-x)

20. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus

chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10183):1819-30. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)

21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)

22. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-17. DOI: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136)

23. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-69. DOI: [10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015)

24. Boccard J, Rudaz S. Harnessing the complexity of metabolomic data with chemometrics: Metabolomic data analysis with chemometrics. *J Chemom*. 2014;28(1):1-9. <https://doi.org/10.1002/cem.2567>

25. Boccard J, Rutledge DN. A consensus orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) strategy for multiblock Omics data fusion. *Anal Chim Acta*. 2013;769:30-9. DOI: [10.1016/j.aca.2013.01.022](https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.01.022)

26. Boccard J, Rudaz S. Exploring Omics data from designed experiments using analysis of variance multiblock Orthogonal Partial Least Squares. *Anal Chim Acta*. 2016;920:18-28. DOI: [10.1016/j.aca.2016.03.042](https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.03.042)

27. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillere R, Hannani D, et al. The Intestinal Microbiota Modulates the Anticancer Immune Effects of Cyclophosphamide. *Science*. 2013;342(6161):971-6. DOI: [10.1126/science.1240537](https://doi.org/10.1126/science.1240537)

28. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M-L, et al. The commensal microbiome is associated with anti–PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):104-8. DOI: [10.1126/science.aao3290](https://doi.org/10.1126/science.aao3290)

29. Metwaly A, Dunkel A, Waldschmitt N, Raj ACD, Lagkouvardos I, Corraliza AM, et al.

Integrated microbiota and metabolite profiles link Crohn's disease to sulfur metabolism. Nat Commun. 2020;11(1):4322. DOI: [10.1038/s41467-020-17956-1](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17956-1)

2.4 Ouverture cohorte 3 dès le début des inclusions

Pendant la période d'inclusion (début 2020), l'association chimiothérapie et IPCI a obtenu l'AMM en première ligne. Une troisième cohorte a donc été ajoutée au protocole, ne modifiant pas le nombre de sujet à inclure ni l'objectif principal de l'étude.

Dans les cancers non épidermoïdes, l'association de sels de platine – pemetrexed et pembrolizumab (anti PD-1) est remboursée depuis novembre 2019 et dans les épidermoïdes, celle par carboplatine-paclitaxel et pembrolizumab depuis juin 2020. En 2020, les actualisations des données de survie des deux études KEYNOTE 189 (12) et KEYNOTE 407 (13) ont été publiées.

3. RÉSULTATS

3.1 Inclusions

Le premier patient a été inclus le 3 janvier 2020.

Au 1^{er} novembre 2020, 30 patients étaient inclus, soit environ 3 patients de retard par rapport aux inclusions théoriques (Figure 6). Au 30 juin 2021, date théorique de fin d'étude, 42 patients ont été inclus sur les 60 attendus.

Une demande d'extension des inclusions jusqu'en juin 2022 a été demandée au CPP le 29 avril 2021 et obtenue.

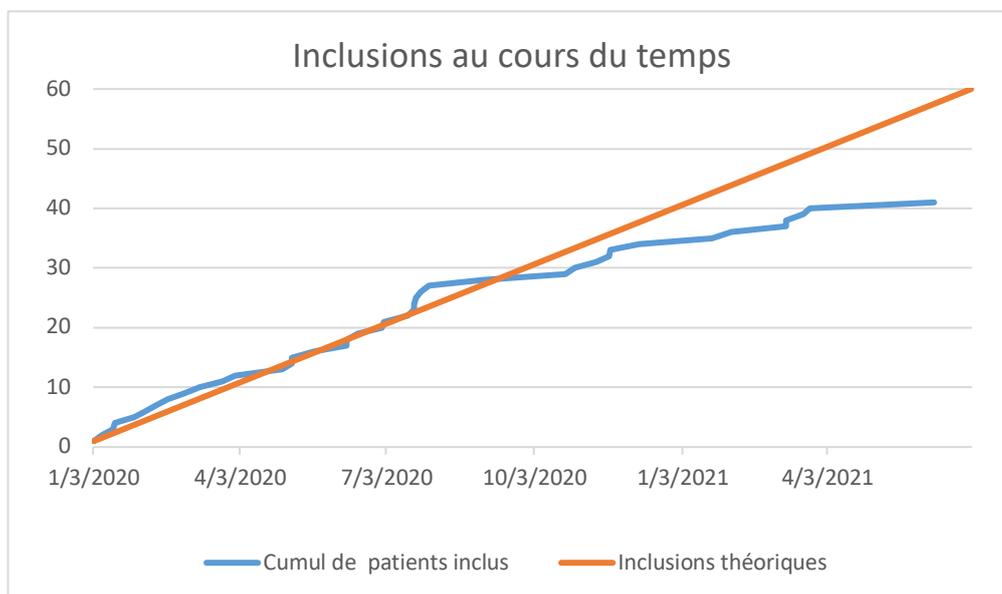


Figure 6. Inclusions réelles par rapport aux inclusions théoriques (03 janvier 2020 – 30 juin 2021).

Trois cohortes sont étudiées : une avec de l'immunothérapie seule en première ligne de traitement (Cohorte 1), une en deuxième ou troisième ligne de traitement (Cohorte 2) et une en première ligne, en association avec la chimiothérapie (Cohorte 3). Au total, sur les 30 premiers patients inclus :

- 1 patient dans la Cohorte 1
- 19 patients dans la Cohorte 2
- 10 patients dans la Cohorte 3

Le seul patient de la Cohorte 1 était un patient opéré à plusieurs reprises d'un carcinome épidermoïde, en récurrence malgré une irradiation post-opératoire.

3.2 Caractéristiques des patients

Concernant les 30 premiers patients, l'âge médian est de 68 ans (Tableau 4). L'état général est conservé avec un indice de performance entre 0 et 1 pour 80% d'entre eux.

La majorité (n=24, 80%) des patients présente un adénocarcinome. Quatre prélèvements sont de qualité insuffisante pour la recherche de PD-L1 et 50% des échantillons analysables expriment le PD-L1. Un patient présente une mutation EGFR, mutation rare de l'exon 20 dont la sensibilité aux inhibiteurs de Tyrosine Kinase (TKI) est variable (et plutôt reportée pour des TKI de deuxième et troisième génération). Il a ainsi été traité en première ligne l'association chimiothérapie – IPCI.

	Tous n=30	Cohorte 1 n=1	Cohorte 2 n=19	Cohorte 3 n=10
Caractéristiques du patient				
Sexe masculin	20 (33)	1 (100)	14 (73)	5 (50)
Âge	68 (63 - 73)	71 (71)	70 (63 - 75)	65 (61 - 69)
ECOG				
0	10 (33)	1 (100)	4 (21)	5 (50)
1	15 (50)	0 (0)	11 (58)	4 (40)
≥ 2	5 (17)	0 (0)	4 (21)	1 (10)
IMC	24 (22-27)	24 (24)	23 (22 - 27)	24 (19 - 28)
Amaigrissement (en kg)	1 (0 - 4)	1 (1)	0 (0 - 4)	2,5 (0 - 10)
Comorbidités				
Maladie pulmonaire chronique	8 (27)	0 (0)	7 (37)	1 (10)
Insuffisance cardiaque congestive	2 (7)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Autre pathologie tumorale	3 (10)	0 (0)	3 (16)	0 (0)
Caractéristiques de la maladie				
Localisation des métastases				
Surrénale	6 (20)	0 (0)	3 (16)	3 (30)
Os	8 (29)	1 (100)	2 (11)	5 (50)
SNC	6 (20)	0 (0)	4 (21)	2 (20)
Foie	6 (20)	0 (0)	6 (32)	0 (0)
Poumon	8 (29)	0 (0)	7 (37)	1 (10)
Autre (plèvre, péricarde...)	3 (10)	1 (100)	0 (0)	2 (20)
Histologie				
Adénocarcinome	24 (80)	0 (0)	14 (74)	10 (100)
Carcinome épidermoïde	4 (13)	0 (0)	4 (21)	0 (0)
Autre*	2 (7)	1 (100)	1 (5)	0 (0)
PD-L1 (4 données manquantes)				
0	13 (43)	0 (0)	9 (47)	4 (40)
0-9	5 (17)	0 (0)	4 (21)	1 (10)
≥ 10	8 (27)	1 (100)	2 (12)	5 (50)
Biologie moléculaire				
KRAS	7 (23)	0 (0)	3 (16)	4 (40)
EGFR / ALK / ROS1	1 (3) / 0 / 0	0 (0)	0 (0)	1 (10) / 0 / 0
BRAF / HER2	4 (13) / 1 (3)	0 (0)	1 (5) / 1 (5)	3 (30) / 0 (0)
Caractéristiques du traitement				
Type d'immunothérapie				
Atezolizumab	10 (33)	0 (0)	10 (53)	0 (0)
Nivolumab	6 (20)	0 (0)	6 (32)	0 (0)
Pembrolizumab	14 (47)	1 (100)	3 (15)	10 (100)

Tableau 4. Description de la population avec caractéristiques cliniques et de la maladie par cohorte. Les variables qualitatives sont exprimées en n (%) et les variables quantitatives en médiane [interquartiles 25%-75%]

** Autres histologies : Carcinome basaloïde squameux, carcinome sarcomatoïde*

3.3 Échantillons récupérés

3.3.1 Sang

Les échantillons sanguins sont prélevés lors de la venue du patient en Hôpital de Jour et de la réalisation de la cure d'immunothérapie : 94% de l'ensemble des échantillons ont pu être prélevés. Les cinq échantillons sanguins manquants correspondent à des visites où il existe une progression de la maladie avec arrêt du traitement par IPCI, souvent lors d'une hospitalisation (Tableau 5).

Ces échantillons vont nous permettre de caractériser le profil métabolique et immun de chaque patient à chaque visite.

3.3.2 Selles

Concernant les selles, seuls 72% échantillons sur les 81 attendus ont été récupérés. Les raisons données par les patients étaient principalement des troubles du transit tels que la constipation en lien avec les traitements comme les morphiniques. Quand cela était possible, ces échantillons ont été amenés lors la venue suivante.

A noter que, comme pour les échantillons sanguins, ce sont surtout les échantillons lors des visites de progression qui sont manquants. Huit patients progressent lors de la visite à 2 mois (V1), soit 27% (Tableau 5). Un patient n'a pas réalisé de visite à 6 mois car est décédé avant.

L'analyse des selles permettra d'évaluer la composition du microbiote intestinal.

	V0 Au début de l'IPCI n = 30 (%)	V1 A 2 mois n = 30 (%)	V2 A 6 mois ou progression n = 21 (%)	Total n = 81 (%)
Sang	30 (100)	28 (93)	18 (86)	76 (94)
Fecès	22 (73.33)	21 (70)	15 (71)	58 (72)

Tableau 5. Nombre d'échantillons sanguins et fécaux récupérés à chaque visite et leur pourcentage.

3.4 Réponse / survie

A 2 mois, 6 (20%) patients présentent une réponse partielle, 15 (50%) une stabilité et 9 (30%) une progression (Tableau 6). A 6 mois, 7 (47%) patients stables le sont toujours, 3 (20%) sont en réponse partielle et 5 (33%) présentent une progression de la maladie. Concernant les patients en réponse à 2 mois, 5/6 le sont toujours à 6 mois. Le dernier patient n'a pas eu d'évaluation scannographique compte tenu d'autres problèmes médicaux justifiant une prise en charge urgente.

Le patient dans la Cohorte 1 a progressé au bout de 1.9 mois de traitement (56 jours). La médiane de survie sans progression pour la Cohorte 2 est de 6 mois [IQ 25%-75%, 1.8-6.5], et de 6.7 mois pour la Cohorte 3 [IQ 25%-75%, 1.3–7.7].

	Tous	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3
Progression	9 (30)	0 (0)	7 (37)	2 (20)
Stabilité	15 (50)	1 (100)	10 (53)	4 (40)
Réponse partielle	6 (20)	0 (0)	2 (10)	4 (40)

Tableau 6. Evaluation de la réponse après deux mois de traitement par IPCI.

Les variables qualitatives sont exprimées en n (%)

Les données concernant les antibiotiques et les probiotiques pris avant et pendant le traitement ne peuvent pas être décrites compte tenu du nombre important de données manquantes (n=47/81 soit 42% de données manquantes).

3.5 Questionnaire des habitudes alimentaires

En avril 2020, un amendement au protocole a été réalisé afin de proposer un questionnaire des habitudes alimentaires. Celui-ci est rempli par le patient à son inclusion, ou a posteriori pour les patients déjà inclus.

Seuls 13 patients sur 30 ont rempli le questionnaire. Ce faible taux est expliqué d'une part par l'amendement au protocole impliquant que les 12 patients déjà inclus n'avaient pas le questionnaire initialement dont certains sont sortis prématurément de l'étude pour progression. D'autre part, les autres sujets n'ont pas ramené le questionnaire remis à l'inclusion, probablement par manque d'informations sur l'importance de ce document dans l'étude.

Les aliments qualifiés de bénéfiques pour le microbiote (poisson, fruits, légumes, céréales, produits laitiers) ont été séparés de ceux considérés comme pouvant altérer sa qualité (viande, sels, sucres, alcool). Un patient est considéré comme consommateur d'une catégorie d'aliment lorsqu'il en consomme plus de 2 à 3 fois par semaine.

Avec les données actuelles, les patients non répondeurs au traitement ont une alimentation plus équilibrée que les patients répondeurs. Ils consomment plus d'aliments bénéfiques (72% vs 42%) et moins de produits considérés comme néfastes (30% vs 49% chez les non répondeurs) (Tableau 7).

A noter qu'un patient était uniquement sous nutrition entérale pendant le protocole et présente une réponse prolongée à l'immunothérapie.

a)		Répondeurs	Non-répondeurs
	Céréales complètes	28,6	50
	Féculents	28,6	66,7
	Légumes secs	28,6	50
	Produits laitiers	85,7	100
	Fruits crus	57,1	100
	Fruits cuits	42,9	66,7
	Légumes crus	14,3	66,7
	Légumes cuits	57,1	100
	Poisson	42,9	83,3
	Compléments	28,6	33,3
	Moyenne	41,44	71,67

b)		Répondeurs	Non-répondeurs
	Viande	57,1	66,7
	Plats préparés	57,1	0
	Produits sucrés	71,4	50
	Boissons sucrées	14,3	33,3
	Alcool	42,9	0
	Moyenne	48,56	30

Tableau 7. Catégories d'aliments consommés par les 13 patients ayant répondu au questionnaire des habitudes alimentaires, réparties en 2 groupes :

a) Aliments considérés comme bénéfiques pour le microbiote

b) Aliments considérés comme néfastes pour le microbiote

DISCUSSION

Cette analyse intermédiaire évalue les 30 premiers patients inclus. La moitié des patients a progressé avant les 6 mois de traitement, dont 9 à la première évaluation à 2 mois. Seize patients sont décédés des suites de la maladie. Une grande majorité des prélèvements (94% des échantillons sanguins et 72% des selles) ont été récupérés. Les analyses métabolomiques et d'identification bactérienne n'ont pas encore été faites et seront toutes réalisées 6 mois après la dernière inclusion (à partir du premier semestre 2023).

La Cohorte 1 (pembrolizumab en 1^{ère} ligne) compte un seul patient. Les remboursements des associations immunothérapie et chimiothérapie ont été obtenus fin 2019 – début 2020, au début de la période d'inclusion. Ainsi, la place de l'immunothérapie en monothérapie en première ligne s'est réduite aux patients avec un PD-L1 \geq 50% trop fragiles pour recevoir de la chimiothérapie en association. Ce changement de pratiques était prévu au protocole. Pourtant, nous n'attendions pas une telle diminution du nombre de patients dans cette cohorte. Dix-neuf patients ont été inclus dans la Cohorte 2 (immunothérapie à partir de la 2^{ème} ligne), cela correspond à 2/3 des inclusions, soit notre objectif initial. Toutefois, les derniers patients inclus avaient l'association chimio-immunothérapie (Cohorte 3) et les proportions de patients dans les cohortes devraient être différentes à la fin de l'étude.

Les 30 premiers patients ont été inclus du 1^{er} janvier 2020 au 28 octobre 2020. Au 1^{er} juillet 2021, 42 patients étaient inclus, date théorique de fin d'étude avec un objectif de 60 patients. Aucun ralentissement des inclusions n'a été observé lors de la première vague de l'épidémie COVID-19, malgré le confinement et la limitation

maximale des venues à l'hôpital. La dynamique des inclusions respectait la trajectoire prévue. Par ailleurs, on note un ralentissement à partir de novembre 2020, avec 5 inclusions de début novembre 2020 à fin janvier 2021 correspondant à la deuxième vague épidémique, période où le CHUGA a été le plus fortement impacté dans son fonctionnement par la COVID-19. Une prolongation de la durée des inclusions de 12 mois a été demandée le 29 avril 2021 et acceptée. La fin des inclusions est donc estimée au 30 juin 2022. Les motifs de non inclusion des patients nouvellement traités par immunothérapie n'ont pas été recueillis. Les médecins investigateurs ont tout de même noté 2 difficultés : le fait que la corticothérapie récente soit un critère d'exclusion (un certain nombre de patients étaient sous corticoïdes pour des métastases cérébrales) et le refus de certains patients de recueillir leurs selles.

Plus de 90% des échantillons sanguins ont été récupérés, faisant espérer une analyse représentative de la population à la fin de l'étude. Cependant, seuls 72% des échantillons de selles ont été récoltés, du fait des troubles du transit présentés par les patients ou, finalement, leur refus de recueillir les selles. Les analyses bactériologiques du microbiote seront probablement à interpréter avec plus de précaution pour ces 30 premiers patients. Une vigilance d'autant plus importante sera appliquée pour les patients nouvellement inclus. Dans l'étude de Derosa, montrant que la présence d'*A. muciniphila* dans les selles était corrélée à une augmentation de la survie globale chez les patients avec un CBNPC avancé traités par anti-PD1 (27), les selles ont été collectées uniquement au début de l'étude. Nous n'avons pas à disposition le nombre de données manquantes, l'article n'étant pas encore publié. Cependant, le recueil de selles dans notre étude lors de la première visite a été discrètement plus important (22 / 30) que lors des deux suivantes.

Après l'analyse des premiers questionnaires alimentaires recueillis, il semblerait que les patients consommant des catégories de produits définies comme néfastes pour le microbiote auraient une meilleure réponse aux IPCI. Il faut toutefois les interpréter avec une grande prudence puisque seuls 13 patients sur 30 ont répondu à ce questionnaire. De plus, celui-ci a souvent été rempli après le début du traitement, qui modifie généralement les habitudes alimentaires du patient (anorexie, dysgueusie, mucite ou mycose...). Il aurait été intéressant d'obtenir les habitudes alimentaires du patient avant le diagnostic de la maladie ou le changement de ligne de traitement mais aussi pendant le traitement, pour corrélérer les modifications du microbiote aux modifications du régime alimentaire du patient.

La littérature rapporte qu'une alimentation équilibrée a un rôle protecteur contre le développement du cancer en améliorant le statut immunitaire par la diminution de l'inflammation chronique, ce qui conduit à une meilleure immunosurveillance (40). Il a été rapporté que certains métabolites, comme les acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate, pouvaient être délétères pour la réponse à l'immunothérapie (anti-CTLA-4) (39). Or les acides gras à chaîne courte ont un rôle protecteur dans un organisme sain, mais aussi anti-inflammatoire expliquant leur rôle potentiellement inhibiteur des IPCI. Ainsi, on peut imaginer que l'état pro-inflammatoire induit par la consommation de sels, sucres ou conservateurs, connus pour développer des maladies chroniques auto-immunes (obésité (41), syndrome métabolique (42), pathologies neurologiques (43), maladie de Crohn (44)...) soit finalement bénéfique lors de l'utilisation d'IPCI pour stimuler les réponses anti-cancéreuses. Étudier l'infiltration immunitaire des tumeurs de ces patients permettrait de confirmer cette hypothèse.

CONCLUSION

Cette étude prospective, menée au CHU Grenoble Alpes, a pour objectif de mettre en évidence un lien entre le métabolome et la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité. Au 30 juin 2021, 42 patients ont été inclus sur les 60 prévus. Les inclusions sont étendues jusqu'en juin 2022.

Sur les 30 premiers patients inclus, 94% des échantillons sanguins et 72% des échantillons de selles ont été récupérés. Le questionnaire alimentaire n'a été rempli que par 13/30 patients. Les données cliniques et de réponse au traitement ont été recueillies pour l'ensemble des patients. A 6 mois, 14 patients sont toujours sous traitement et 16 ont arrêté pour progression tumorale.

Les échantillons biologiques seront analysés (immunome, microbiome et métabolome) en une fois à la fin de la période de suivi (6 mois après la dernière inclusion). L'objectif est d'avoir les premiers résultats de l'étude au 3^{ème} trimestre 2023.

Au vu des données récentes qui ont montré l'impact de la composition du microbiote sur la survie des patients en cours de traitement par anti-PD1, nous espérons, au-delà de l'identification d'espèce bactérienne, mettre en évidence un profil métabolique comme biomarqueur de réponse aux IPCI. En cas de résultats positifs, il serait nécessaire de confirmer ces données avec une étude multicentrique. L'étape ultérieure serait d'essayer de modifier le profil métabolique des patients identifiés comme non répondeurs afin de les rendre sensibles au traitement, par exemple par l'administration de probiotiques spécifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2017;377(20):1919-29.
4. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. janv 2021;397(10272):375-86.
5. Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 6 déc 2018;379(23):2220-9.
6. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2019;394(10212):1929-39.
7. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540-50.
8. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2017;389(10066):255-65.
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
10. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. mai 2019;393(10183):1819-30.
11. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts)

- with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology*. avr 2019;30:i38.
12. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
 13. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040-51.
 14. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. févr 2021;22(2):198-211.
 15. Bai R, Lv Z, Xu D, Cui J. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomark Res*. déc 2020;8(1):34.
 16. Ilie M, Long-Mira E, Bence C, Butori C, Lassalle S, Bouhlel L, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. *Annals of Oncology*. janv 2016;27(1):147-53.
 17. Kim M-Y, Koh J, Kim S, Go H, Jeon YK, Chung DH. Clinicopathological analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: Comparison with tumor-infiltrating T cells and the status of oncogenic drivers. *Lung Cancer*. avr 2015;88(1):24-33.
 18. Tsao MS, Kerr K, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR. IASLC Atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer.
 19. Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, Chen Y, et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient–Level Analysis. *JAMA Netw Open*. 10 juill 2019;2(7):e196879.
 20. Khagi Y, Goodman AM, Daniels GA, Patel SP, Sacco AG, Randall JM, et al. Hypermutated Circulating Tumor DNA: Correlation with Response to Checkpoint Inhibitor–Based Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 1 oct 2017;23(19):5729-36.
 21. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol*. 2014;15(7):R89.
 22. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. janv 2014;505(7484):559-63.

23. Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology*. févr 2016;48(2):177-87.
24. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, Kroemer G, Gajewski TF. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*. 23 mars 2018;359(6382):1366-70.
25. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillere R, Hannani D, et al. The Intestinal Microbiota Modulates the Anticancer Immune Effects of Cyclophosphamide. *Science*. 22 nov 2013;342(6161):971-6.
26. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):91-7.
27. Derosa et al L. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies : results a phase II study. ASCO, 2021;
28. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. :7.
29. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti–PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):97-103.
30. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 27 nov 2015;350(6264):1084-9.
31. Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, Froehlich TW, Xie Y, Frenkel EP, et al. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia*. oct 2017;19(10):848-55.
32. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M-L, et al. The commensal microbiome is associated with anti–PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):104-8.
33. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Annals of Oncology*. juin 2017;28(6):1368-79.
34. Muller AJ, Sharma MD, Chandler PR, DuHadaway JB, Everhart ME, Johnson BA, et al. Chronic inflammation that facilitates tumor progression creates local immune suppression by inducing indoleamine 2,3 dioxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 4 nov 2008;105(44):17073-8.

35. Sucher R, Fischler K, Oberhuber R, Kronberger I, Margreiter C, Ollinger R, et al. IDO and Regulatory T Cell Support Are Critical for Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Ag-4 Ig-Mediated Long-Term Solid Organ Allograft Survival. *Jl.* 1 janv 2012;188(1):37-46.
36. Vacchelli E, Aranda F, Eggermont A, Sautès-Fridman C, Tartour E, Kennedy EP, et al. Trial watch: IDO inhibitors in cancer therapy. *Oncolmmunology.* sept 2014;3(10):e957994.
37. Papadimitriou K, Zoumpopoulou G, Foligné, B, Alexandraki V, Kazou M, Pot B, et al. Discovering probiotic microorganisms: in vitro, in vivo, genetic and omics approaches. *Front Microbiol [Internet].* 17 févr 2015 [cité 2 juin 2020];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2015.00058/abstract>
38. Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front Microbiol [Internet].* 2 déc 2016 [cité 10 déc 2019];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.01940/full>
39. Coutzac C, Jouniaux J-M, Paci A, Schmidt J, Mallardo D, Seck A, et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun.* déc 2020;11(1):2168.
40. O'Keefe SJD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* déc 2016;13(12):691-706.
41. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metabolism.* oct 2017;26(4):672-685.e4.
42. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* déc 2017;7(1):54.
43. Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: A review: Gut Microbiome. *Ann Neurol.* mars 2017;81(3):369-82.
44. Ni J, Shen T-CD, Chen EZ, Bittinger K, Bailey A, Roggiani M, et al. A role for bacterial urease in gut dysbiosis and Crohn's disease. *Sci Transl Med.* 15 nov 2017;9(416):eaah6888.

ANNEXES



LETTRE D'INFORMATION de l'étude METABO-IPCI associée à la COLLECTION D'ECHANTILLONS ISSUS DU CORPS HUMAIN

Titre identifiant la recherche : Identification d'un profil métabolique prédictif de la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le cancer bronchique non à petites cellules

Numéro IDRCB: 2019-A01255-52

Numéro promoteur : 38RC19.133

Numéro d'autorisation de la collection : AC-2014-2094 - CRB02

Madame, Monsieur,

Le Dr Anne-Claire Toffait vous propose de participer à une recherche organisée par le CHU GRENOBLE ALPES. Il vous est également proposé que vos échantillons collectés pour cette étude soient conservés à l'issue de la recherche (soient mis en collection).

Vous êtes libre de participer ou non à cette recherche et vous êtes également libre de consentir ou non à la mise en collection de vos échantillons à l'issue de la recherche. Votre refus n'a pas à être justifié et ne modifiera en rien votre prise en charge ou votre relation avec le médecin.

Veillez lire attentivement ce qui suit : ce sont toutes les informations qui vont vous permettre de comprendre clairement cette étude et la mise en collection, afin d'éclairer votre décision. Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin. Vous disposez également d'un délai de réflexion avant de prendre votre décision. Vous pouvez en parler avec votre famille et votre médecin traitant.

DESCRIPTIF DE L'ETUDE

Cette recherche concerne les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par immunothérapie. L'objectif est d'identifier des marqueurs dans le sang et les selles associés à l'efficacité de l'immunothérapie. Le but est de pouvoir identifier dans le futur, les patients qui seront à même de répondre à l'immunothérapie avant de démarrer les traitements. Ceci permettra d'éviter de traiter par immunothérapie les patients pour lesquels ces traitements ne seraient pas efficaces afin de leur proposer d'autres traitements.

L'étude METABO-IPCI n'entraînera pas de risque supplémentaire car elle se fait uniquement dans le cadre du suivi habituel de votre pathologie pour laquelle vous consultez au CHU Grenoble Alpes. Votre participation à cette recherche n'entraînera aucune modification de votre prise en charge médicale. De même, aucun acte supplémentaire n'est ajouté lorsque vos échantillons seront intégrés dans la collection d'Echantillons Issus du Corps Humain (EICH).

DEROULEMENT DE VOTRE PARTICIPATION A L'ETUDE

Au cours de la consultation où le médecin vous a proposé de débuter un traitement par immunothérapie, il vous a également proposé de participer à cette étude METABO IPCI.

Vous viendrez à l'hôpital pour l'administration de votre traitement anti-tumoral et les consultations dans le cadre du soin courant et vos données médicales seront recueillies à chaque visite, comme défini plus loin.

Si vous acceptez de participer à ce projet de recherche, avant l'initiation du 1^{er} traitement, à 2 mois et à 6 mois, nous vous demanderons de recueillir vos selles pour analyse et des tubes de sang supplémentaires seront prélevés. Ces collectes de selles sont effectuées uniquement pour la recherche.

L'étude sera finie après 6 mois de suivi.

DUREE DE L'ETUDE

Cette étude a débuté en *Janvier 2020* et il est prévu qu'elle s'achève en *Janvier 2022*.

Vous serez inclus dans l'étude pour une durée de : 7 mois



Vous ne pourrez pas vous prêter à une autre étude clinique durant votre participation à cette étude.

OBJECTIF DE LA COLLECTION ASSOCIEE

La collection concerne la conservation de vos échantillons biologiques et histologiques (sang et dérivés du sang, selles et tissu pulmonaire) à l'issue de l'étude METABO-IPCI dont le promoteur est le CHUGA.

Indépendamment de votre participation à l'étude, vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette collection. Si vous acceptez nous vous demandons de signer un consentement nous autorisant à conserver vos échantillons. Vous pouvez retirer à tout moment votre consentement sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Vos échantillons et les données qui y sont liées seraient alors détruits. Votre prise en charge médicale restera alors celle habituelle pour votre pathologie.

Cette collection a pour but de permettre la réutilisation de :

- vos échantillons pour la réalisation d'examen de biologie et de pathologie,
- vos données médicales et de vos données relatives à vos habitudes de vie associées

à des fins scientifiques (de recherche, de validation de méthode, d'enseignement) dans le cadre de l'exploration du cancer du poumon.

La réutilisation de vos échantillons peut comprendre l'examen de vos caractéristiques génétiques utile pour le diagnostic, le pronostic et l'évaluation de la réponse thérapeutique de votre pathologie si ces données sont strictement nécessaires au projet de recherche.

Déroulement de votre participation à la Collection

Les échantillons sont recueillis dans le cadre de votre parcours de soin, en particulier lors de l'élaboration de votre diagnostic, d'une prise de sang nécessaire à votre prise en charge, d'intervention(s) chirurgicale(s) ou de ponction(s) ou de votre surveillance avant, pendant et après votre traitement ou d'une collecte pour la recherche sans aucun geste supplémentaire de prélèvement. Le tableau récapitulatif, ci-après, présente des échantillons collectés.

ECHANTILLON	ORIGINE	FREQUENCE DE COLLECTE
TOUT EICH BIOLOGIQUE	Reliquat issu du soin « fond du tube »	EICH d'intérêt qui aurait été jeté.
TOUT EICH HISTOLOGIQUE de POUMON Biopsie ou chirurgie	Issu du soin Réutilisé à des fins de recherche uniquement si le prélèvement est suffisant.	Lors d'une biopsie de soin, habituellement lors du diagnostic et lors d'une évolution de la maladie lorsqu'indiqué par les recommandations.
Sang total et plasma	Maximum 8 tubes de sang et 32mL par visite 3 visites soit 96mL en tout	À V0, au début du traitement à 2 mois
Selles*	1 selle par visite dans le cadre du projet de recherche METABO IPCI	à 6 mois ou lors de l'évolution de la maladie

* un kit contenant 2 tubes à cuillère, 1 paire de gant, 1 kit de protection à poser sur les toilettes, 1 sac isotherme pour conserver les tubes vous sera remis avant chaque visite pour vous permettre de recueillir un échantillon de vos selles. A ce kit sera joint 2 questionnaires : 1 questionnaire sur les traitements pris au cours des 2 derniers mois et 1 questionnaire 'Habitudes alimentaires'

Ces échantillons sont conservés au Centre de Ressource Biologique (CRB) qui se situe au sein du laboratoire de biologie médicale (LBM) du CHUGA. Ce dernier a pour mission spécifique de conserver les échantillons qui lui sont confiés et de les transmettre pour un éventuel complément d'analyse biomédicale pour le soin et/ou aux équipes de recherche. Ces échantillons s'ils ne sont pas utilisés en totalité pour votre prise en charge, seront réutilisés à des fins de recherche ou de validation de méthode si vous y consentez, pour les programmes de recherche du CHUGA.

Ces échantillons pourront faire l'objet de transfert ou de cession pour le programme de recherche des partenaires du CHUGA si un accord de partenariat dédié à un programme de recherche existe entre le CHUGA et l'organisme en question. Ces partenaires peuvent être académiques (organisme public) ou industriels (organisme privé) et être situés en France ou à l'étranger.



Dans tous les cas, chaque projet de recherche est évalué et validé par le comité médico-scientifique du CRB. Un recueil de données anonymisées minimal y est associé au niveau de notre logiciel de gestion de collection (sécurisé et déclaré à la CNIL).

Durée de votre participation à la collection

Vos échantillons et les données qui y sont liées seront inclus dans cette collection pendant toute la durée de votre prise en charge au CHUGA et seront conservés pour une durée allant jusqu'à 15 ans à date du dernier prélèvement effectué. A l'issue de cette période, les échantillons seront détruits.

BENEFICES

Cette recherche non interventionnelle et la collection associée ne vous procureront pas de bénéfice direct du fait de votre participation. Elles permettront aux médecins de mieux comprendre les liens entre certains marqueurs dans le sang, les selles et éventuellement les tissus, et ce notamment pour évaluer ce qui influe sur l'efficacité de l'immunothérapie.

Cela permettra potentiellement l'innovation et l'avancée globale des connaissances scientifiques dans la prise en charge de votre pathologie ce qui pourrait bénéficier aux futurs patients.

INDEMNITES PREVUES

Vous ne percevrez aucune indemnité pour votre participation à cette recherche non interventionnelle et pour la collecte de vos échantillons. Aucun frais supplémentaire ne vous sera facturé du fait de votre participation.

PROTECTION DES DONNEES VOUS CONCERNANT

Cette recherche impliquant la personne humaine a reçu l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes Ouest V le 01/10/2019 et a été transmis pour information à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

La collection associée a été autorisée initialement sous le numéro AC-2014-2094 et a reçu son dernier renouvellement d'autorisation le 25/07/2017 sous le numéro de collection AC-2017-2949 de la part du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR). Les échantillons feront l'objet d'une conservation et d'une réutilisation dans le respect des autorisations éthiques et réglementaires adaptées.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Vous avez droit à l'anonymat et à la confidentialité. Votre identité est protégée. Votre nom ne sera jamais divulgué. La règle du secret médical s'applique à toutes vos données.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière.

Les données que nous prévoyons de collecter sont les suivantes :

- Caractéristiques démographiques: sexe, mois et année de naissance, taille, poids, amaigrissement, niveau d'autonomie (à l'inclusion et à chaque évaluation)
- Caractéristiques du cancer : type histologique, date du diagnostic, stade au diagnostic, traitement anti-tumoraux reçus au préalable, localisation des métastases
- Caractéristiques de l'immunothérapie : nom de la molécule, fréquence et dose administrée, antibiotiques administrés dans les 2 mois précédents et sous immunothérapie, corticothérapie au décours du traitement ;
- Résultats des analyses biologiques réalisées dans le cadre du soin avant l'administration de l'immunothérapie ;
- Caractéristiques de la réponse tumorale à l'immunothérapie à chaque évaluation par scanner et clinique
- Suivi du patient : traitement ultérieur, statut vital à la fin de l'étude



Le responsable du traitement des données est le CHU Grenoble Alpes, dont les coordonnées figurent dans la partie « Contact » du document.

Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du règlement UE 2016/679 (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique

A cette fin, les données médicales et les données relatives à vos habitudes de vie éventuellement associées aux échantillons vous concernant seront transmises à l'Organisme responsable de la collection et au Promoteur des recherches qui en découlent ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou au sein de l'Union européenne et la Suisse ou dans un pays étranger tiers dans le respect de la conformité avec la législation sur la protection des données en vigueur.

- Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales.
- Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU Grenoble Alpes ou à des tiers, sous une forme qui ne permettra pas votre identification directe ou indirecte.
- Ces données pourront également être utilisées et transmises pour des fins scientifiques dans le cadre de recherches conduites sur le cancer du poumon ; en cas de retrait de consentement et sauf précision de votre part, les données collectées jusqu'à cette date pourront être utilisées.
- Ces données pourront également être utilisées et transmises de manières codées et sécurisées à des tiers à des fins de recherche et d'exploitation des résultats de l'étude.

Concernant la réutilisation de vos échantillons à des fins d'examen de caractéristiques génétiques et de vos données génétiques :

- Conformément à la législation en vigueur, l'examen de vos caractéristiques génétiques à des fins de recherche scientifique peut être réalisé à partir de vos échantillons prélevés à cette fin ou pour une autre finalité si vous en êtes dûment informé pour le projet de recherche et n'avez pas exprimé votre opposition.
- Les données génétiques seront générées strictement si elles sont nécessaires pour répondre aux objectifs ou finalités de la recherche et ne peuvent en aucun cas être utilisées pour votre ré-identification. Votre anonymat demeure donc préservé. Leur traitement s'effectue dans les conditions respectant la législation en vigueur et notamment les conditions prévues à l'article L.1131-1 du CSP.
- Si les résultats obtenus impliquent une prise en charge ou une prévention pour vous-même ou votre famille, vous en serez informé selon les modalités appropriées, c'est-à-dire lors d'une consultation dédiée avec votre médecin habituel du CHUGA.

Les données sont stockées sur le réseau informatique sécurisé du CHUGA ou le cas échéant du prestataire agissant pour son compte dans la base de données CBP-GRE (base de données des cancers Broncho-Pulmonaire de la collection CRB02 AC2014-2094 utilisant le logiciel Tumortek® déclaré à la CNIL) jusqu'au rapport final de la recherche ou jusqu'à publication des résultats.

Le CHUGA procédera à la collecte de ces données directement auprès de vous ou via le recueil de données de votre dossier médical et à leur traitement. Dans le cas où le traitement des données serait délégué à une autre entité, les précautions nécessaires au maintien de votre anonymat seront prises et un contrat sera établi.

Si d'autres programmes que celui-ci venaient à réutiliser vos échantillons, vous pourrez être informé(e) de la mise en œuvre de recherches portant sur vos échantillons et données associées sur le site internet du CHU Grenoble Alpes à l'adresse suivante : <https://www.chu-grenoble.fr/content/projets-de-recherches-sur-donnees-et-echantillons-biologiques-issus-du-soin>.

VOS DROITS

A l'issue de la recherche, vous pourrez être informé(e) de ses résultats globaux en contactant le médecin investigateur.



Les données seront transférées et collectées conformément à la méthodologie de référence MR-003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le promoteur a signé un engagement de conformité.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés,

- Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification.
- Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.
- Vous disposez d'un droit à l'effacement des données et à l'oubli.
- Vous disposez d'un droit à la limitation du traitement de vos données
Si vous souhaitez exercer votre droit à l'effacement de vos données, le responsable de traitement peut au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD ne pas faire droit à cette demande si celle-ci est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Ainsi, vos données recueillies préalablement au retrait de votre consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.
- Vous disposez d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL).

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de votre prise en charge de soin et qui connaît votre identité.

VOS CONTACTS

Pour exercer vos droits et notamment si vous souhaitez revenir sur votre consentement de collection de vos échantillons, ou pour toute question à ce sujet :

Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données du CHU Grenoble Alpes par mail (protection-donnees@chu-grenoble.fr) ou par téléphone au 04.76.76.75.75. Vous pouvez en parler à votre médecin qui se chargera d'envoyer cet e-mail pour vous.

Une demande peut aussi être envoyée par courrier à ce délégué à la protection des données ou à la direction générale du CHU Grenoble Alpes à l'adresse mentionnée ci-dessous.

Si vous estimez, après avoir contacté le DPO du CHUGA, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Déposer une plainte en ligne : <https://www.cnil.fr/fr/plaintes/>
- Adresser un message à la CNIL : <https://www.cnil.fr/fr/webform/nous-contacter>

Si vous avez des questions sur la recherche et la collection associée, vous pouvez contacter le Dr Toffart :

<p>Médecin investigateur (responsable de l'étude et de la mise en collection) : Dr Anne-Claire Toffart</p> <p>Coordonnées : CHU Grenoble Alpes (CHUGA) Service de Pneumologie CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 94 81 E-mail : AToffart@chu-grenoble.fr</p>	<p>Promoteur : CHUGA</p> <p>Coordonnées : CHU Grenoble Alpes Délégué à la protection des données CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Tel : 04 76 76 82 02 protection-donnees@chu-grenoble.fr</p>	<p>Organisme responsable de la collection : CHUGA</p> <p>Coordonnées : Centre de Ressource Biologique Institut de Biologie et de Pathologie-RB CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Téléphone : 04 76 76 75 75 / 76 48 / 59 57 protection-donnees@chu-grenoble.fr</p>
---	--	--



GLOSSAIRE

Anonymisé(e)(s)	:	Qui est codé et ne comporte plus de données permettant de connaître votre identité.
CPP	:	Comité de Protection des Personnes : structure chargée de l'évaluation des protocoles de recherche impliquant la personne humaine, préalablement à toute mise en œuvre
CHUGA	:	Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble-Alpes
Collection	:	Mise en commun d'Echantillons Issus du Corps Humain (EICH) à des fins scientifique (médicale, recherche ou validation de méthode) dans le cadre d'une pathologie ou d'une thématique donnée. Il y est le plus souvent associée un recueil de données. Les données et les EICH sont anonymisées s'ils ont pour finalité la recherche.
CRB	:	Centre de Ressources Biologiques, service dédié à la préparation et à la conservation des échantillons et chargé de les transmettre en fonction des besoins pour le soin ou la recherche.
EICH	:	Echantillon(s) Issu(s) du Corps Humain. C'est une partie de votre organisme, il peut s'agir par exemple de sang (ou de ses dérivés : sérum, plasma, cellules,...), de tissu (collecté lors d'une biopsie ou d'une chirurgie) ou bien encore d'urine, de selles, de salive, de liquide de ponction...
DPO	:	Délégué de la protection des personnes
Monocentrique	:	La collection des échantillons est réalisée dans un seul centre d'étude
Reliquat	:	Nom donné à un échantillon non-utilisé lors de l'examen de biologie ou de pathologie médicale voué à être détruit.
Validation de Méthode	:	Au sens d'un laboratoire, c'est un processus qui permet de définir les caractéristiques d'un EICH, c'est-à-dire de valider une méthodologie de dosage d'une substance dans un échantillon donné pour une pathologie donnée.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information ; si vous acceptez de participer à la recherche, vous n'aurez pas de document complémentaire à signer. Si vous ne souhaitez pas participer à cette recherche, merci d'en informer dès à présent votre médecin.

Si vous êtes d'accord pour participer à la collection associée, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement à la collection d'échantillons.

Un exemplaire de ce formulaire d'information vous est destiné.



CONSENTEMENT à la COLLECTION D'ECHANTILLONS ISSUS DU CORPS HUMAIN associée à l'étude METABO-IPCI		
Titre identifiant la recherche : Identification d'un profil métabolique prédictif de la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le cancer bronchique non à petites cellules		
Numéro IDRCB: 2019-A01255-52		
Numéro promoteur : 38RC19.133		
Numéro d'autorisation de collection : AC-2014-2094 / CRB02		
Médecin investigateur (responsable de l'étude et de la mise en collection) : Dr Anne-Claire Toffart	Promoteur : CHUGA	Organisme responsable de la collection : CHUGA
Coordonnées : CHU Grenoble Alpes (CHUGA) Service de Pneumologie CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 94 81 E-mail : AToffart@chu-grenoble.fr	Coordonnées : CHU Grenoble Alpes Délégué à la protection des données CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Tel : 04 76 76 82 02 protection-donnees@chu-grenoble.fr	Coordonnées : Centre de Ressource Biologique Institut de Biologie et de Pathologie-RB CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Téléphone : 04 76 76 75 75 / 76 48 / 59 57 protection-donnees@chu-grenoble.fr

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A LA COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUE et HISTOLOGIQUE et AU RECUEIL DE DONNEES MEDICALES DANS LES CONDITIONS PRECISEES DANS LA LETTRE D'INFORMATION du projet METABO IPCI QUI M'A ETE REMISE ET QUE MES ECHANTILLONS SOIENT CONSERVES ET RE-UTILISES POUR LES PROGRAMMES DE RECHERCHE DU CHUGA ET DE SES PARTENAIRES ACADEMIQUES OU INDUSTRIELS.

Si je le désire, j'ai le droit de refuser de participer à cette collection ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

J'en informerai alors mon médecin ou le responsable scientifique de la collection.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire auprès de mon médecin ou du responsable scientifique de la collection.

J'accepte que mes données de santé associées à ces échantillons puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, après codage, par l'organisme responsable de la collection ou pour son compte. Ces données pourront donc être transmises à des tiers, sous une forme qui ne permettra pas mon identification directe ou indirecte. Ces données pourront également être utilisées lors de recherches ultérieures pour des fins scientifiques. En cas de retrait de consentement et sauf précision de ma part, les données collectées jusqu'à cette date pourront être utilisées. J'ai bien noté que mon droit d'accès prévu par la loi informatique et liberté s'exerce à tout moment.

J'ai reçu un exemplaire de la lettre d'information détaillée. J'ai reçu une copie du présent document. J'ai été informé(e) qu'une copie sera également conservée par mon médecin et l'organisme responsable de la collection dans des conditions garantissant la confidentialité, et y consens.

J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur le recueil, la conservation et la gestion des échantillons issus du corps humain, que cette recherche impliquant la personne humaine incluant la collection présentée dans cette lettre d'information a autorisé initialement cette collecte sous le numéro AC-2014-2094 et a reçu son dernier renouvellement d'autorisation le 25/07/2017 sous le numéro de collection AC-2017-2949 de la part du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR).

Effectué en 3 exemplaires
(1 = investigateur / 2= patient / 3= CRB)

Page 1 / 2



J'ACCEPTÉ EGALÉMENT LA RÉALISATION D'EXAMEN DE MES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES ET COMPRENDS QUE L'ORGANISME RESPONSABLE DE LA COLLECTION S'ENGAGE À RESPECTER LES MODALITÉS D'EXAMENS PRÉVUES PAR LA LOI ET NOTAMMENT :

- Je comprends que ces examens peuvent révéler d'autres affections que celle recherchée initialement chez moi-même. J'en serai informé uniquement si ces informations comportent un bénéfice direct pour ma personne ou ma famille en l'état actuel des connaissances comme par exemple une possibilité de prévention et /ou de traitement. Ces examens seront réalisés par des praticiens agréés dans un laboratoire autorisé à cet effet. Les résultats de l'analyse me seront transmis et expliqués par mon médecin habituel du CHUGA.
- Je déclare être conscient(e) de la signification de l'anomalie éventuellement détectée, pour moi-même, mes proches et mes apparentés et de l'obligation légale de transmettre cette information à mes apparentés si celle-ci peut permettre d'assurer une prévention. Lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre assurer moi-même la transmission de l'information génétique aux membres de ma famille ou autoriser le médecin à le faire. Dans ce cas, je lui communiquerai les coordonnées des membres de ma famille.

PATIENT Nom : Prénom : Date de Naissance : Date de signature : Signature du patient :	MEDECIN Nom : Prénom : Date de signature : Signature du médecin
---	--

LETTRE D'INFORMATION de l'étude METABO-IPCI associée à la COLLECTION D'ECHANTILLONS ISSUS DU CORPS HUMAIN

Titre identifiant la recherche : Identification d'un profil métabolique prédictif de la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le cancer bronchique non à petites cellules

Numéro IDRCB: 2019-A01255-52

Numéro promoteur : 38RC19.133

Numéro d'autorisation de la collection : AC-2014-2094 - CRB02

Madame, Monsieur,

Le Dr Anne-Claire Toffart vous propose de participer à une recherche organisée par le CHU GRENOBLE ALPES. Il vous est également proposé que vos échantillons collectés pour cette étude soient conservés à la fin de la recherche (soient mis en collection).

Vous êtes libre de participer ou non à cette recherche et vous êtes également libre de consentir ou non à la mise en collection de vos échantillons à la fin de la recherche. Votre refus n'a pas à être justifié et ne modifiera en rien votre prise en charge ou votre relation avec le médecin.

Veuillez lire attentivement ce qui suit : ce sont toutes les informations qui vont vous permettre de comprendre clairement cette étude et la mise en collection, afin d'éclairer votre décision. Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin. Vous disposez également d'un délai de réflexion avant de prendre votre décision. Vous pouvez en parler avec votre famille et votre médecin traitant.

DESCRIPTIF DE L'ETUDE

Cette recherche concerne les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par immunothérapie. L'objectif est d'identifier des marqueurs dans le sang et les selles associés à l'efficacité de l'immunothérapie. Le but est de pouvoir identifier dans le futur, les patients qui seront à même de répondre à l'immunothérapie avant de démarrer les traitements. Ceci permettra d'éviter de traiter par immunothérapie les patients pour lesquels ces traitements ne seraient pas efficaces afin de leur proposer d'autres traitements.

L'étude METABO-IPCI n'entraînera pas de risque supplémentaire car elle se fait uniquement dans le cadre du suivi habituel de votre pathologie pour laquelle vous consultez au CHU Grenoble Alpes. Votre participation à cette recherche n'entraînera aucune modification de votre prise en charge médicale. De même, aucun acte supplémentaire n'est ajouté lorsque vos échantillons seront intégrés dans la collection d'Echantillons Issus du Corps Humain (EICH).

DEROULEMENT DE VOTRE PARTICIPATION A L'ETUDE

Au cours de la consultation où le médecin vous a proposé de débuter un traitement par immunothérapie, il vous a également proposé de participer à cette étude METABO IPCI.

Vous viendrez à l'hôpital pour l'administration de votre traitement anti-tumoral et les consultations dans le cadre du soin courant et vos données médicales seront recueillies à chaque visite, comme défini plus loin.

Si vous acceptez de participer à ce projet de recherche, avant l'initiation du 1^{er} traitement, à 2 mois et à 6 mois, nous vous demanderons de recueillir vos selles pour analyse et des tubes de sang supplémentaires seront prélevés. Ces collectes de selles sont effectuées uniquement pour la recherche.

L'étude sera finie après 6 mois de suivi.

DUREE DE L'ETUDE

Cette étude a débuté en *Janvier 2020* et il est prévu qu'elle s'achève en *Janvier 2023*.

Vous serez inclus dans l'étude pour une durée de : 7 mois

Vous ne pourrez pas vous prêter à une autre étude clinique durant votre participation à cette étude.

OBJECTIF DE LA COLLECTION ASSOCIEE

La collection concerne la conservation de vos échantillons biologiques et histologiques (sang et dérivés du sang, selles et tissu pulmonaire) à l'issue de l'étude METABO-IPCI dont le promoteur est le CHUGA.

Indépendamment de votre participation à l'étude, vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette collection. Si vous acceptez nous vous demandons de signer un consentement nous autorisant à conserver vos échantillons. Vous pouvez retirer à tout moment votre consentement sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Vos échantillons et les données qui y sont liées seraient alors détruits. Votre prise en charge médicale restera alors celle habituelle pour votre pathologie.

Cette collection a pour but de permettre la réutilisation de :

- vos échantillons pour la réalisation d'examen de biologie et de pathologie,
- vos données médicales et de vos données relatives à vos habitudes de vie associées

à des fins scientifiques (de recherche, de validation de méthode, d'enseignement) dans le cadre de l'exploration du cancer du poumon.

La réutilisation de vos échantillons peut comprendre l'examen de vos caractéristiques génétiques utile pour le diagnostic, le pronostic et l'évaluation de la réponse thérapeutique de votre pathologie si ces données sont strictement nécessaires au projet de recherche.

Déroulement de votre participation à la Collection

Les échantillons sont recueillis dans le cadre de votre parcours de soin, en particulier lors de l'élaboration de votre diagnostic, d'une prise de sang nécessaire à votre prise en charge, d'intervention(s) chirurgicale(s) ou de ponction(s) ou de votre surveillance avant, pendant et après votre traitement ou d'une collecte pour la recherche sans aucun geste supplémentaire de prélèvement. Le tableau récapitulatif, ci-après, présente des échantillons collectés.

ECHANTILLON	ORIGINE	FREQUENCE DE COLLECTE
TOUT EICH BIOLOGIQUE	Reliquat issu du soin « fond du tube »	EICH d'intérêt qui aurait été jeté.
TOUT EICH HISTOLOGIQUE de POUMON Biopsie ou chirurgie	Issu du soin Réutilisé à des fins de recherche uniquement si le prélèvement est suffisant.	Lors d'une biopsie de soin, habituellement lors du diagnostic et lors d'une évolution de la maladie lorsqu'indiqué par les recommandations.
Sang total et plasma	Maximum 8 tubes de sang et 32mL par visite 3 visites soit 96mL en tout	A V0, au début du traitement à 2 mois
Selles*	1 selle par visite dans le cadre du projet de recherche METABO IPCI	à 6 mois ou lors de l'évolution de la maladie

* un kit contenant 2 tubes à cuillère, 1 paire de gant, 1 kit de protection à poser sur les toilettes, 1 sac isotherme pour conserver les tubes vous sera remis avant chaque visite pour vous permettre de recueillir un échantillon de vos selles. A ce kit sera joint 2 questionnaires : 1 questionnaire sur les traitements pris au cours des 2 derniers mois et 1 questionnaire 'Habitudes alimentaires'

Ces échantillons sont conservés au Centre de Ressource Biologique (CRB) qui se situe au sein du laboratoire de biologie médicale (LBM) du CHUGA. Ce dernier a pour mission spécifique de conserver les échantillons qui lui sont confiés et de les transmettre pour un éventuel complément d'analyse biomédicale pour le soin et/ou aux équipes de recherche. Ces échantillons s'ils ne sont pas utilisés en totalité pour votre prise en charge, seront réutilisés à des fins de recherche ou de validation de méthode si vous y consentez, pour les programmes de recherche du CHUGA.

Ces échantillons pourront faire l'objet de transfert ou de cession pour le programme de recherche des partenaires du CHUGA si un accord de partenariat dédié à un programme de recherche existe entre le CHUGA et l'organisme en question. Ces partenaires peuvent être académiques (organisme public) ou industriels (organisme privé) et être situés en France ou à l'étranger.

Dans tous les cas, chaque projet de recherche est évalué et validé par le comité médico-scientifique du CRB. Un recueil de données anonymisées minimal y est associé au niveau de notre logiciel de gestion de collection (sécurisé et déclaré à la CNIL).

Durée de votre participation à la collection

Vos échantillons et les données qui y sont liées seront inclus dans cette collection pendant toute la durée de votre prise en charge au CHUGA et seront conservés pour une durée allant jusqu'à 15 ans à date du dernier prélèvement effectué. A l'issue de cette période, les échantillons seront détruits.

BENEFICES

Cette recherche non interventionnelle et la collection associée ne vous procureront pas de bénéfice direct du fait de votre participation. Elles permettront aux médecins de mieux comprendre les liens entre certains marqueurs dans le sang, les selles et éventuellement les tissus, et ce notamment pour évaluer ce qui influe sur l'efficacité de l'immunothérapie.

Cela permettra potentiellement l'innovation et l'avancée globale des connaissances scientifiques dans la prise en charge de votre pathologie ce qui pourrait bénéficier aux futurs patients.

INDEMNITES PREVUES

Vous ne percevrez aucune indemnité pour votre participation à cette recherche non interventionnelle et pour la collecte de vos échantillons. Aucun frais supplémentaire ne vous sera facturé du fait de votre participation.

PROTECTION DES DONNEES VOUS CONCERNANT

Cette recherche impliquant la personne humaine a reçu l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes Ouest V le 01/10/2019 et a été transmis pour information à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

La collection associée a été autorisée initialement sous le numéro AC-2014-2094 et a reçu son dernier renouvellement d'autorisation le 25/07/2017 sous le numéro de collection AC-2017-2949 de la part du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR). Les échantillons feront l'objet d'une conservation et d'une réutilisation dans le respect des autorisations éthiques et réglementaires adaptées.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Vous avez droit à l'anonymat et à la confidentialité. Votre identité est protégée.

Votre nom ne sera jamais divulgué. La règle du secret médical s'applique à toutes vos données.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière.

Les données que nous prévoyons de collecter sont les suivantes :

- Caractéristiques démographiques: sexe, mois et année de naissance, taille, poids, amaigrissement, niveau d'autonomie (à l'inclusion et à chaque évaluation)
- Caractéristiques du cancer : type histologique, date du diagnostic, stade au diagnostic, traitement anti-tumoraux reçus au préalable, localisation des métastases
- Caractéristiques de l'immunothérapie : nom de la molécule, fréquence et dose administrée, antibiotiques administrés dans les 2 mois précédents et sous immunothérapie, corticothérapie au décours du traitement ;
- Résultats des analyses biologiques réalisées dans le cadre du soin avant l'administration de l'immunothérapie ;
- Caractéristiques de la réponse tumorale à l'immunothérapie à chaque évaluation par scanner et clinique
- Suivi du patient : traitement ultérieur, statut vital à la fin de l'étude

Le responsable du traitement des données est le CHU Grenoble Alpes, dont les coordonnées figurent dans la partie « Contact » du document.

Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du règlement UE 2016/679 (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique

A cette fin, les données médicales et les données relatives à vos habitudes de vie éventuellement associées aux échantillons vous concernant seront transmises à l'Organisme responsable de la collection et au Promoteur des recherches qui en découlent ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou au sein de l'Union européenne et la Suisse ou dans un pays étranger tiers dans le respect de la conformité avec la législation sur la protection des données en vigueur.

- Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales.
- Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU Grenoble Alpes ou à des tiers, sous une forme qui ne permettra pas votre identification directe ou indirecte.
- Ces données pourront également être utilisées et transmises pour des fins scientifiques dans le cadre de recherches conduites sur le cancer du poumon ; en cas de retrait de consentement et sauf précision de votre part, les données collectées jusqu'à cette date pourront être utilisées.
- Ces données pourront également être utilisées et transmises de manières codées et sécurisées à des tiers à des fins de recherche et d'exploitation des résultats de l'étude.

Concernant la réutilisation de vos échantillons à des fins d'examens de caractéristiques génétiques et de vos données génétiques :

- Conformément à la législation en vigueur, l'examen de vos caractéristiques génétiques à des fins de recherche scientifique peut être réalisé à partir de vos échantillons prélevés à cette fin ou pour une autre finalité si vous en êtes dûment informé pour le projet de recherche et n'avez pas exprimé votre opposition.
- Les données génétiques seront générées strictement si elles sont nécessaires pour répondre aux objectifs ou finalités de la recherche et ne peuvent en aucun cas être utilisées pour votre ré-identification. Votre anonymat demeure donc préservé. Leur traitement s'effectue dans les conditions respectant la législation en vigueur et notamment les conditions prévues à [l'article L.1131-1 du CSP](#).
- Si les résultats obtenus impliquent une prise en charge ou une prévention pour vous-même ou votre famille, vous en serez informé selon les modalités appropriées, c'est-à-dire lors d'une consultation dédiée avec votre médecin habituel du CHUGA.

Les données sont stockées sur le réseau informatique sécurisé du CHUGA ou le cas échéant du prestataire agissant pour son compte dans la base de données CBP-GRE (base de données des cancers Broncho-Pulmonaire de la collection CRB02 AC2014-2094 utilisant le logiciel Tumorotek® déclaré à la CNIL) jusqu'au rapport final de la recherche ou jusqu'à publication des résultats.

Le CHUGA procédera à la collecte de ces données directement auprès de vous ou via le recueil de données de votre dossier médical et à leur traitement. Dans le cas où le traitement des données serait délégué à une autre entité, les précautions nécessaires au maintien de votre anonymat seront prises et un contrat sera établi.

Si d'autres programmes que celui-ci venait à réutiliser vos échantillons, vous pourrez être informé(e) de la mise en œuvre de recherches portant sur vos échantillons et données associées sur le site internet du CHU Grenoble Alpes à l'adresse suivante : <https://www.chu-grenoble.fr/content/projets-de-recherches-sur-donnees-et-echantillons-biologiques-issues-du-soin>.

VOS DROITS

A l'issue de la recherche, vous pourrez être informé(e) de ses résultats globaux en contactant le médecin investigateur.

Les données seront transférées et collectées conformément à la méthodologie de référence MR-003 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le promoteur a signé un engagement de conformité.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés,

- Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification.
- Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.
- Vous disposez d'un droit à l'effacement des données et à l'oubli.
- Vous disposez d'un droit à la limitation du traitement de vos données

Si vous souhaitez exercer votre droit à l'effacement de vos données, le responsable de traitement peut au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD ne pas faire droit à cette demande si celle-ci est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Ainsi, vos données recueillies préalablement au retrait de votre consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

- Vous disposez d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL).

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de votre prise en charge de soin et qui connaît votre identité.

VOS CONTACTS

Pour exercer vos droits et notamment si vous souhaitez revenir sur votre consentement de collection de vos échantillons, ou pour toute question à ce sujet :

Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données du CHU Grenoble Alpes par mail

(protection-donnees@chu-grenoble.fr) ou par téléphone au 04.76.76.75.75. Vous pouvez en parler à votre médecin qui se chargera d'envoyer cet e-mail pour vous.

Une demande peut aussi être envoyée par courrier à ce délégué à la protection des données ou à la direction générale du CHU Grenoble Alpes à l'adresse mentionnée ci-dessous.

Si vous estimez, après avoir contacté le DPO du CHUGA, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Déposer une plainte en ligne : <https://www.cnil.fr/fr/plaintes/>
- Adresser un message à la CNIL : <https://www.cnil.fr/fr/webform/nous-contacter>

Si vous avez des questions sur la recherche et la collection associée, vous pouvez contacter le Dr Toffart :

Médecin investigateur (responsable de l'étude et de la mise en collection) : Dr Anne-Claire Toffart	Promoteur : CHUGA	Organisme responsable de la collection : CHUGA
Coordonnées : CHU Grenoble Alpes (CHUGA) Service de Pneumologie CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 94 81 E-mail : AToffart@chu-grenoble.fr	Coordonnées : CHU Grenoble Alpes Délégué à la protection des données CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Tel : 04 76 76 82 02 protection-donnees@chu-grenoble.fr	Coordonnées : Centre de Ressource Biologique Institut de Biologie et de Pathologie-RB CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Téléphone : 04 76 76 75 75 / 76 48 / 59 57 protection-donnees@chu-grenoble.fr

GLOSSAIRE

Anonymisé(e)(s)	:	Qui est codé et ne comporte plus de données permettant de connaître votre identité.
CPP	:	Comité de Protection des Personnes : structure chargée de l'évaluation des protocoles de recherche impliquant la personne humaine, préalablement à toute mise en œuvre
CHUGA	:	Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble-Alpes
Collection	:	Mise en commun d'Echantillons Issus du Corps Humain (EICH) à des fins scientifique (médicale, recherche ou validation de méthode) dans le cadre d'une pathologie ou d'une thématique donnée. Il y est le plus souvent associée un recueil de données. Les données et les EICH sont anonymisées s'ils ont pour finalité la recherche.
CRB	:	Centre de Ressources Biologiques, service dédié à la préparation et à la conservation des échantillons et chargé de les transmettre en fonction des besoins pour le soin ou la recherche.
EICH	:	Echantillon(s) Issu(s) du Corps Humain. C'est une partie de votre organisme, il peut s'agir par exemple de sang (ou de ses dérivés : sérum, plasma, cellules,...), de tissu (collecté lors d'une biopsie ou d'une chirurgie) ou bien encore d'urine, de selles, de salive, de liquide de ponction...
DPO	:	Délégué de la protection des personnes
Monocentrique	:	La collection des échantillons est réalisée dans un seul centre d'étude
Reliquat	:	Nom donné à un échantillon non-utilisé lors de l'examen de biologie ou de pathologie médicale voué à être détruit.
Validation de Méthode	:	Au sens d'un laboratoire, c'est un processus qui permet de définir les caractéristiques d'un EICH, c'est-à-dire de valider une méthodologie de dosage d'une substance dans un échantillon donné pour une pathologie donnée.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information ; si vous acceptez de participer à la recherche, vous n'aurez pas de document complémentaire à signer. Si vous ne souhaitez pas participer à cette recherche, merci d'en informer dès à présent votre médecin.

Si vous êtes d'accord pour participer à la collection associée, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement à la collection d'échantillons.

Un exemplaire de ce formulaire d'information vous est destiné.

CONSENTEMENT à la COLLECTION D'ECHANTILLONS ISSUS DU CORPS HUMAIN associée à l'étude METABO-IPCI

Titre identifiant la recherche : Identification d'un profil métabolique prédictif de la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire dans le cancer bronchique non à petites cellules

Numéro IDRCB: 2019-A01255-52

Numéro promoteur : 38RC19.133

Numéro d'autorisation de collection : AC-2014-2094 / CRB02

Médecin investigateur (responsable de l'étude et de la mise en collection) : Dr Anne-Claire Toffart Coordonnées : CHU Grenoble Alpes (CHUGA) Service de Pneumologie CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 94 81 E-mail : AToffart@chu-grenoble.fr	Promoteur : CHUGA Coordonnées : CHU Grenoble Alpes Délégué à la protection des données CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Tel : 04 76 76 82 02 protection-donnees@chu-grenoble.fr	Organisme responsable de la collection : CHUGA Coordonnées : Centre de Ressource Biologique Institut de Biologie et de Pathologie-RB CHU de Grenoble CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Téléphone : 04 76 76 75 75 / 76 48 / 59 57 protection-donnees@chu-grenoble.fr
---	--	--

J'ACCEPTÉ DE PARTICIPER A LA COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUE et HISTOLOGIQUE et AU RECUEIL DE DONNEES MEDICALES DANS LES CONDITIONS PRECISEES DANS LA LETTRE D'INFORMATION du projet METABO IPCI QUI M'A ETE REMISE ET QUE MES ECHANTILLONS SOIENT CONSERVES ET RE-UTILISES POUR LES PROGRAMMES DE RECHERCHE DU CHUGA ET DE SES PARTENAIRES ACADEMIQUES OU INDUSTRIELS.

Si je le désire, j'ai le droit de refuser de participer à cette collection ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

J'en informerai alors mon médecin ou le responsable scientifique de la collection.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire auprès de mon médecin ou du responsable scientifique de la collection.

J'accepte que mes données de santé associées à ces échantillons puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, après codage, par l'organisme responsable de la collection ou pour son compte. Ces données pourront donc être transmises à des tiers, sous une forme qui ne permettra pas mon identification directe ou indirecte. Ces données pourront également être utilisées lors de recherches ultérieures pour des fins scientifiques. En cas de retrait de consentement et sauf précision de ma part, les données collectées jusqu'à cette date pourront être utilisées. J'ai bien noté que mon droit d'accès prévu par la loi informatique et liberté s'exerce à tout moment.

J'ai reçu un exemplaire de la lettre d'information détaillée. J'ai reçu une copie du présent document. J'ai été informé(e) qu'une copie sera également conservée par mon médecin et l'organisme responsable de la collection dans des conditions garantissant la confidentialité, et y consens.

J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur le recueil, la conservation et la gestion des échantillons issus du corps humain, que cette recherche impliquant la personne humaine incluant la collection présentée dans cette lettre d'information a autorisé initialement cette collecte sous le numéro AC-2014-2094 et a reçu son dernier renouvellement d'autorisation le 25/07/2017 sous le numéro de collection AC-2017-2949 de la part du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR).

J'ACCEPTÉ EGALÉMENT LA RÉALISATION D'EXAMEN DE MES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES ET COMPRENDS QUE L'ORGANISME RESPONSABLE DE LA COLLECTION S'ENGAGE À RESPECTER LES MODALITÉS D'EXAMENS PRÉVUES PAR LA LOI ET NOTAMMENT :

- Je comprends que ces examens peuvent révéler d'autres affections que celle recherchée initialement chez moi-même. J'en serai informé uniquement si ces informations comportent un bénéfice direct pour ma personne ou ma famille en l'état actuel des connaissances comme par exemple une possibilité de prévention et /ou de traitement. Ces examens seront réalisés par des praticiens agréés dans un laboratoire autorisé à cet effet. Les résultats de l'analyse me seront transmis et expliqués par mon médecin habituel du CHUGA.
- Je déclare être conscient(e) de la signification de l'anomalie éventuellement détectée, pour moi-même, mes proches et mes apparentés et de l'obligation légale de transmettre cette information à mes apparentés si celle-ci peut permettre d'assurer une prévention. Lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre assurer moi-même la transmission de l'information génétique aux membres de ma famille ou autoriser le médecin à le faire. Dans ce cas, je lui communiquerai les coordonnées des membres de ma famille.

PATIENT	MEDECIN
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Date de Naissance :	
Date de signature :	Date de signature :
Signature du patient :	Signature du médecin