

**PROTOCOLE RNIPH**

**RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE**

<b>TITRE</b>	Corrélation entre le Microbiote Vaginal et les résultats & indications de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).
<b>TITRE PUBLIC</b>	Lien entre Microbiote Vaginal et résultats & indications de l'Assistance Médicale à la Procréation.
<b>TITRE COURT</b>	PMA-MV1
<b>CODE BIOGROUP</b>	RC13.23B03
<b>ORGANISME RESPONSABLE DU TRAITEMENT DE DONNEES</b>	<b>BIOGROUP – SEL ALPHABIO</b> Jean-Marc Feryn, président, <a href="mailto:jeanmarc.feryn@biogroup.fr">jeanmarc.feryn@biogroup.fr</a> Sophie Hadjedj, relais DPO, <a href="mailto:sophie.hadjedj@biogroup.fr">sophie.hadjedj@biogroup.fr</a> Téléphone : 04 13 42 81 20 (Mme C. Lopez, assistante de direction de Mr Feryn) Adresse : 23 rue de Friedland, 13006 Marseille / Pays : FRANCE
<b>RESPONSABLE SCIENTIFIQUE ET RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE (RMO) DE LA RECHERCHE</b>	<b>BIOGROUP – SEL ALPHABIO</b> Dr Philippe TERRIOU <a href="mailto:philippe.terriou@biogroup.fr">philippe.terriou@biogroup.fr</a> 06 64 10 28 45 Adresse : Laboratoire d'AMP Alphabio, Clinique BOUCHARD 77 rue du Dr Escat, 13006 Marseille / Pays : FRANCE
<b>CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE</b>	<b>Contexte et justification de la recherche :</b> Le rationnel de l'étude repose sur plusieurs considérations : <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'objectif principal de la Fécondation In Vitro avec ou sans micro-injection de spermatozoïde est d'obtenir un taux de grossesse et d'accouchement optimal. Ce taux de réussite dépend de nombreux paramètres parmi lesquels les différents types d'infertilités féminines (tubaire, endométriose, dysovulation, Ovaires Poly Kystiques, Altération de la Réserve Ovarienne), masculines, mixtes ou inexplicables.</li> <li>- Depuis une dizaine d'années, l'analyse du Microbiote Vaginal (MV) par biologie moléculaire a permis de décrire avec plus de précisions que la culture classique les profils bactériens présents aussi bien chez des patientes symptomatiques qu'asymptomatiques (Ravel et al., 2011).</li> <li>- Toute patiente en cours d'AMP (Assistance Médical à la Procréation) réalise dans notre équipe un Prélèvement Vaginal (PV prophylactique systématique) en cours de stimulation afin de vérifier l'absence de bactéries pathogènes et d'éviter toute dissémination bactérienne du vagin vers le pelvis lors de la ponction folliculaire.</li> <li>- Pour parfaire cette analyse bactérienne, nous réalisons systématiquement le même jour dans notre équipe à la fois une étude bactériologique du PV</li> </ul>

	<p>par culture classique et une étude du MV par biologie moléculaire pour mieux dépister un déséquilibre de flore et/ou la présence de bactéries pathogènes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfin, plusieurs équipes ont montré la relation entre certains profils bactériens et les résultats de AMP (Haahr et al, 2016 ; Haahr et al., 2018 ; Koedooder et al., 2019).</li> </ul> <p><b>Hypothèse :</b></p> <p>Il existe une corrélation entre le microbiote vaginal et les différentes indications et résultats de AMP.</p> <p><b>Bibliographique :</b></p> <p>1-Ravel et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women, PNAS, 2011</p> <p>2-Aldunate et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis Front Physiol, 2015</p> <p>3-Haahr et al, Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients, Human Reproduction, 2016</p> <p>4-Haahr et al. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis, BJOG, 2018</p> <p>5-Koedooder et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study, Human Reproduction, 2019</p>
<p><b>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</b></p>	<p>Le laboratoire Biogroup Alphabio réutilise les données (± les échantillons) issues du soin pour environ 200 patientes en cours d’AMP qui ont également eu un microbiote vaginal dans le cadre de leur prise en charge.</p>
<p><b>OBJECTIF PRINCIPAL</b></p>	<p>La recherche porte sur le ou les objectif(s) suivant(s) :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>Diagnostics    <input checked="" type="checkbox"/>Prévention</p> <p>Déterminer les relations entre les profils de microbiote vaginal observés en cours de stimulation ovarienne et les résultats &amp; indication de AMP</p>

<b>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</b>	Description des flores vaginales selon classification de RAVEL 2011. Indications de l'AMP : féminines, masculines, mixtes et inexplicées. Issue de l'AMP : Grossesse (OUI/NON) et le cas échant fausse couche (OUI/NON).			
<b>OBJECTIFS ET CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)</b>	Déterminer les relations éventuelles entre les profils de MV observés et : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les résultats de l'analyse bactériologique par culture</li> <li>• De l'ethnie</li> <li>• D'autres paramètres du dossier clinico-biologique : IMC, tabac, dosages hormonaux etc..</li> </ul>			
<b>METHODOLOGIE</b>	Recherche n'impliquant pas la personne humaine Prospective, Comparative, Monocentrique			
<b>NATURE DES DONNEES</b>	Types de données recueillies : <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Commune de résidence de la personne étudiée ou Commune de décès</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Année et mois de naissance</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Date de soins (JJMMAAAA)</li> <li><input type="checkbox"/> Date de décès (JJMMAAAA)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Démographie</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Anthropométrie</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Données médicales</li> </ul> <b>Liste des variables :</b> <table border="1" data-bbox="504 1500 1465 1998"> <tr> <td data-bbox="504 1500 833 1579">           Issues du dossier médical obligatoires         </td> <td data-bbox="839 1500 1465 1998">           Démographie : Mois et Année de naissance, sexe             Anthropométrie (poids, taille, IMC)            Symptômes : absence, infection, infertilité             Résultats biologiques :            Dosage hormonaux (Œstradiol, progestérone)            Leucocyte            Score de Nugent            Type de lactobacille prédominant            Type de communauté bactérienne : I, II, III, IV et V            Analyse microbiologique : ECBU, culture bactériologique vaginale, Microbiote vaginal par Biologie Moléculaire, ...         </td> </tr> </table>		Issues du dossier médical obligatoires	Démographie : Mois et Année de naissance, sexe  Anthropométrie (poids, taille, IMC) Symptômes : absence, infection, infertilité  Résultats biologiques : Dosage hormonaux (Œstradiol, progestérone) Leucocyte Score de Nugent Type de lactobacille prédominant Type de communauté bactérienne : I, II, III, IV et V Analyse microbiologique : ECBU, culture bactériologique vaginale, Microbiote vaginal par Biologie Moléculaire, ...
Issues du dossier médical obligatoires	Démographie : Mois et Année de naissance, sexe  Anthropométrie (poids, taille, IMC) Symptômes : absence, infection, infertilité  Résultats biologiques : Dosage hormonaux (Œstradiol, progestérone) Leucocyte Score de Nugent Type de lactobacille prédominant Type de communauté bactérienne : I, II, III, IV et V Analyse microbiologique : ECBU, culture bactériologique vaginale, Microbiote vaginal par Biologie Moléculaire, ...			

	Issues du dossier médical ou acquise de novo (optionnelles)	Consommation de tabac Ethnie si connue (variable catégorielle déclarative : caucasienne, nord-africaine, africaine sub-saharien, asiatique, hispanique...)
	Acquise de novo pour l'étude (obligatoire)	Non applicable.
<b>SOURCES DE DONNEES UTILISEES (CHOIX MULTIPLES)</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Dossiers médicaux	
<b>CALENDRIER DE RECUEIL DES DONNEES</b>	- Période d'inclusion (date prévisionnelle de début et de fin) : avril 2023 à mars 2025 - Durée prévue du contrôle des données et analyse statistique : 3 mois - Durée totale de la recherche : 27 mois	
<b>COLLECTE DES DONNEES</b>	<p>La collecte des données cliniques reposera sur une base de données cliniques conforme aux données présentes dans les documents sources.</p> <p><b>Recueil :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les données seront obtenues directement auprès des sujets ou depuis leur dossier médical informatisé : logiciel KALISIL en version V3.00.02 et le logiciel MEDIFIRST en version 1.6.2.8 ou ultérieure.</li> <li>• Le recueil sera effectué par le responsable de la mise en œuvre pour le centre principal et par le responsable de chaque centre associé.</li> <li>• Le fichier de recueil est en annexe 2.</li> </ul> <p><b>Codage :</b></p> <p>Les données seront pseudonymisées par un codage au format suivant          Numéro de centre (03) + 1 initiale du prénom + 1 initiale du nom + numéro de sujet à 3 chiffres.</p> <p><b>Modalités de transfert des données :</b> Non applicable</p> <p><b>Conservation :</b> Lieu de conservation du document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité : Serveur du site ALPHABIO dans le dossier RC&gt;RNIPH&gt;PMA-MV1</p>	

<p><b>DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES</b></p>	<p>Les données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à une recherche, et traitées à cette fin, peuvent être conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, du centre participant ou du professionnel de santé intervenant dans la recherche au maximum deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche.</p> <p>Les données à caractère personnel des professionnels intervenant dans la recherche ne peuvent être conservées au-delà d'un délai de quinze ans après la fin de la dernière recherche à laquelle ils ont participé.</p> <p>Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou support informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur. Les données doivent ensuite être effacées.</p>
<p><b>DESCRIPTIF DE L'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES ET/OU REFERENCES DU BIostatisticien RESPONSABLE</b></p>	<p><b>NOMBRE DE SUJETS A INCLURE</b></p> <p>Environ 200</p> <p><b>ANALYSE DE DONNEES</b></p> <p>La base de données sera stockée conformément à l'engagement investigateur signé.</p> <p>En se basant sur le travail de Koedooder et al., nous pouvons envisager un taux de grossesse de 5.9% (T1) dans le groupe ayant un profil de MV défavorable et un taux d'au moins 30.9% dans le groupe (T2) avec profil favorable (écart T2-T1=25%).</p> <p>Il nous faudra alors au moins 160 patientes pour observer une différence significative entre les taux de grossesse T1 et T2 des deux groupes de patientes.</p> <p>Conditions statistiques : ratio 4:1 (quatre patientes avec profil favorable pour une patiente avec profil défavorable), test du khi-deux en condition unilatérale, alpha 0.025, puissance statistique 90%.</p> <p>Le critère de jugement principal sera analysé par Corrélation de Pearson ou une régression linéaire selon l'applicabilité de ces tests en fonction de la dispersion des variables.</p> <p>Les analyses descriptives seront réalisées par le Dr Philippe TERRIOU avec Excel et les analyses statistiques seront réalisées par Guillaume PENARANDA, Biostatisticien au laboratoire ALPHABIO à l'aide du logiciel SAS en version 9.4 ou supérieure (SAS Institute Inc., Cary, NC).</p>

<p><b>PERSONNES INCLUSES DANS LA RECHERCHE</b></p>	<p><b><u>Critères d'inclusion :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femme en parcours d'AMP avec prélèvement vaginal préopératoire</li> <li>- Prescription pour une culture bactérienne et étude du microbiote vaginal en biologie moléculaire.</li> </ul> <p><b><u>Critères de non-inclusion :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiente s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche</li> </ul> <p><b><u>Modalités d'information et de traçabilité de la non-opposition/opposition :</u></b></p> <p>Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies.</p> <p><b><u>Information individuelle des patients, des usagers :</u></b></p> <p>S'agissant d'une étude monocentrique pour laquelle toutes les patientes effectuent leur prélèvement vaginal au sein du laboratoire ROCCA ALPHABIO, celles-ci seront informées par voie d'affichage à l'aide du document G-PRA-M104 en version 03 ou ultérieure et seront informées de cette étude via le site internet : <a href="https://biogroup.fr/specialites/innovation-scientifique-recherche-medicale/">https://biogroup.fr/specialites/innovation-scientifique-recherche-medicale/</a></p> <p>En cas d'opposition du sujet au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition sera consignée dans son dossier médical. Ce droit d'opposition s'exerce à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engagent à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 1 mois.</p>
<p><b>ETHIQUE</b></p>	<p>Une soumission au Comité d'Ethique sera effectué si nécessaire avant publication.</p>

**RETOMBÉES ATTENDUES**

Mise en évidence éventuelles de corrélations entre les résultats du Microbiote Vaginal et :

- Les résultats de l'analyse bactériologique habituelle du prélèvement vaginal réalisé le même jour
- Les données démographiques et de santé : ethnie, tabac, IMC
- Le type d'indication de l'AMP
- Le dosage hormonal le jour du prélèvement pour Microbiote Vaginal
- Les résultats de l'AMP

Propositions éventuelles de Prise en Charge Médicale en cas d'altération du Microbiote Vaginal en cours d'AMP : prescription d'antibiotiques / prébiotiques / probiotiques / postbiotiques), stratégie de congélation totale des embryons obtenus lors de AMP (« Freeze All ») et programmation d'un Transfert d'Embryons Congelés ultérieur après correction des Microbiotes Vaginaux altérés.

**FLOW CHART :**

DESCRIPTIF DES DONNEES COLLECTEES	SELECTION AVANT J-30	INCLUSION T 0
Information des sujets et absence d'opposition	✓	
Recueil de données clinico-biologiques classiques de parcours d'PMA dont réalisation des EBM de soin dont prélèvement vaginal + microbiote vaginal	✓	
Recueil de données pour la recherche		✓

**ANNEXES**

- Annexe 1 : Modalités d'information des sujets (Lettre d'information spécifique au projet ou Lettre d'information type +/- Site internet, document séparé)

LIBELLE	BIOLOGISTE REFERENT	PERIODE	SEL ET SITES CONCERNES	FICHE DESCRIPTIVE
Lien entre Microbiote Vaginal et résultats & indications de l'Assistance Médicale à la Procréation.	Dr Philippe TERRIOU	Avril 2023 à mars 2025	ALPHABIO	Sera inséré ici le lien vers ce protocole

- Annexe 2 - Fichier de recueil de données (Fichier Excel/ Autre, document séparé)
- Annexe 3 : Circuit des échantillons issus du corps humain (EICH) et examen de biologie effectué :

**Non applicable.**