PROTOCOLE RNIPH

RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

TITRE	Etude des profils du microbiote vaginal au cours de la vaginose bactérienne
TITRE PUBLIC	Lien entre les profils du microbiote vaginal et la vaginose bactérienne
TITRE COURT	VB- MV1
CODE BIOGROUP	R13.23D01
ORGANISME RESPONSABLE DU TRAITEMENT DE DONNEES	**BIOGROUP – SEL ALPHABIO** Jean-Marc FERYN, président, jeanmarc.feryn@biogroup.fr Sophie HADJEDJ, relais DPO, sophie.hadjedj@biogroup.fr Téléphone : 04 13 42 81 20 (Mme C. LOPEZ, assistante de direction de Mr FERYN) Adresse : 1 rue melchior guinot, 13003 Marseille / FRANCE
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE ET RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE (RMO) DE LA RECHERCHE	**BIOGROUP – SEL ALPHABIO** Dr Philippe HALFON, Biologiste, philippe.halfon@biogroup.fr Dr Vincent GARCIA, Biologiste, vincent.garcia@biogroup.fr Adresse : 1 rue melchior guinot, 13003 Marseille / FRANCE
CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE	**Contexte et justification de la recherche :** Le microbiote vaginal est l'ensemble des microorganismes (bactéries, virus, champignons et levures) qui colonisent le vagin des femmes. Le microbiote vaginal joue un rôle important dans la santé génitale et globale des femmes. Le microbiote vaginal normal est dominé par des bactéries lactobacilles, qui produisent de l'acide lactique et maintiennent un pH vaginal acide. Cet environnement acide empêche la prolifération d'autres bactéries et micro-organismes potentiellement pathogènes, tels que les levures et les bactéries anaérobies. Des perturbations du microbiote vaginal, telles qu'une diminution des lactobacilles ou une augmentation d'autres bactéries, peuvent conduire à des infections vaginales telles que la vaginose bactérienne ou les infections à levures. Les facteurs qui peuvent affecter le microbiote vaginal comprennent les antibiotiques, les contraceptifs hormonaux, les douches vaginales, les relations sexuelles et les changements hormonaux. L'analyse du microbiote vaginal permet de mettre en évidence un déséquilibre du microbiote vaginal en amont de l'apparition des symptômes et ainsi permettre une prise en charge plus précoce des patientes et une prise en charge personnalisée des thérapeutiques. Une perturbation de ce microbiote est à l'origine d'une dysbiose vaginale dénommée vaginose bactérienne. La dysbiose vaginale est sous diagnostiquée et récidive dans plus de 50% des cas. L'impact de la dysbiose vaginale en pathologie (récidives, infertilité, infections …) représente un nouveau champ d'exploration en médecine.

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).

Toute patiente ayant une suspicion clinique de vaginose bactérienne réalise un Prélèvement Vaginal à titre diagnostic.

Pour parfaire cette analyse bactérienne, nous réalisons systématiquement le même jour dans notre équipe à la fois une étude bactériologique du PV 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.

Hypothèse :

La mise en évidence d'un déséquilibre du microbiote vaginal est possible par un examen de biologie médical dédié. Cette analyse permettra une prise en charge personnalisée des patientes.

Bibliographique :

Cartwright, C. P., Pherson, A. J., Harris, A. B., Clancey, M. S., and Nye, M. B. (2018). Multicenter Study Establishing the Clinical Validity of a Nucleic-AcidAmplification–Based Assay for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis. Diagn.Microbiol. Infect. Dis. 92 (3), 173–785. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.022

Forcey, D. S., Vodstrcil, L. A., Hocking, J. S., Fairley, C. K., Law, M., McNair, R. P., et al. (2015). Factors Associated With Bacterial Vaginosis Among Women Who Have Sex With Women: A Systematic Review. PLoS One 1012), e01419055. doi: 10.1371/journal.pone.0141905

Fredricks, D. N., Fiedler, T. L., and Marrazzo, J. M. (2005). Molecular Identification of Bacteria Associated With Bacterial Vaginosis. N. Engl. J. Med. 353 (18), 1899–19115. doi: 10.1056/NEJMoa043802

Fredricsson, B., Englund, K., Weintraub, L., Ölund, A., and Nord, C.-E. (1989). Bacterial Vaginosis Is Not a Simple Ecological Disorder. Gynecol. Obstet.Invest. 28 (3), 156–605. doi: 10.1159/000293556

Gajer, P., Brotman, R. M., Bai, G., Sakamoto, J., Schütte, U. M., Zhong, X., et al. (2012). Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota. Sci. Transl. Med. 4, 132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	Le laboratoire Biogroup Alphabio réutilise les données (± les échantillons) issues du soin pour environ 200 patientes qui bénéficie d'un prélèvement vaginal pour score de NUGENT et / ou prescription d'un microbiote vaginal dans le cadre d'une suspicion de vaginose bactérienne.
OBJECTIF PRINCIPAL	La recherche porte sur le ou les objectif(s) suivant(s) : ☒Diagnostics ☒Prévention Déterminer différents profils de microbiote vaginal en regard de la symptomatologie clinique.
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Description des flores vaginale selon classification de RAVEL 2011 : nombre et pourcentage de patients dans chaque groupe de classification.
OBJECTIFS ET CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	OS1 : Déterminer les relations éventuelles entre les profils de MV observés, le risque de récidive de vaginose et la supplémentation probiotique CJS1 : -Nombre et pourcentage de patientes présentant une récidive clinique -Nombre et pourcentage de patientes présentant une supplémentation probiotique OS2 : Performance analytique du microbiote vaginal. CJS2 : Sensibilité de la classification par score e ARVEL sur microbiote vaginal VS score de NUGENT (GOLD standard : vaginose clinique avérée).
METHODOLOGIE	Recherche n'impliquant pas la personne humaine : Prospective, Comparative, Monocentrique
NATURE DES DONNEES	Types de données recueillies : ☐ Commune de résidence de la personne étudiée ou Commune de décès ☒ Année et mois de naissance ☒ Date de soins (JJMMAAAA) ☐ Date de décès (JJMMAAAA) ☒ Démographie ☒ Anthropométrie ☒ Données médicales **Liste des variables :**

Issues du dossier médical obligatoires	Mois et Année de naissance, sexe, IMC **<u>Résultats biologiques :</u>** -Type de lactobacilles retrouvées. -Classification de Ravel de 1 à 5 -Quantification relative des bactéries présentes -Présence ou pas de candidose associée -Score de Nugent -Type de communauté bactérienne : I, II, III, IV et V
Issues du dossier médical ou acquise de novo (optionnelles)	Antécédent d'infection sexuellement transmissible
Acquise de novo pour l'étude (obligatoire)	Non applicable.

SOURCES DE DONNEES UTILISEES (CHOIX MULTIPLES)	☒ Dossiers médicaux
CALENDRIER DE RECUEIL DES DONNEES	- Période d'inclusion (date prévisionnelle de début et de fin) : mai 2023 à avril 2025 - Durée prévue du contrôle des données et analyse statistique : 3 mois - Durée totale de la recherche : 27 mois
COLLECTE DES DONNEES	La collecte des données cliniques reposera sur une base de données clinique conforme aux données présentes dans les documents sources. **Recueil :** • Les données seront obtenues depuis le dossier médical informatisé : logiciel KALISIL en version 3 ou ultérieure. • Le recueil sera effectué par le responsable de la mise en œuvre pour le centre principal et par le responsable de chaque centre associé. • Le fichier de recueil est en annexe 2. **Codage :** 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. **Modalités de transfert des données :** Non applicable **Conservation :** Lieu de conservation du document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité : Serveur du site ALPHABIO dans le dossier RC>RNIPH>VB-MV1
DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES	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. 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. 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.

DESCRIPTIF DE L'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES ET/OU REFERENCES DU BIOSTATISTICIEN RESPONSABLE	**NOMBRE DE SUJETS A INCLURE** Environ 200 **ANALYSE DE DONNEES** La base de données sera stockée conformément à l'engagement investigateur signé. Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne et écart-type et par leur médiane et intervalle interquartile ; les variables qualitatives seront décrites par leur effectif et pourcentage. Des analyses en sous-groupes pourront être réalisées. Les données quantitatives seront comparées entre les groupes par le test paramétrique de Student sous réserves que les distributions suivent une loi normale ; l'hypothèse de normalité des distributions sera évaluée par le test de Shapiro-Wilk. En cas de non-normalité, les données seront comparées par un test non-paramétrique en fonction de leur type (Wilcoxon, Kruskal-Wallis). Les données qualitatives seront comparées entre les groupes par le test du Khi-Deux ou par le test exact de Fisher si les conditions y sont favorables. Des analyses de type régressions logistiques univariées et multivariées seront appliquées afin de mettre en évidence des profils de MV liés à la survenue de VB, au risque de récidive clinique, et au risque du supplémentation probiotique. Des analyses factorielles pourront également être réalisées en complément. Les analyses statistiques seront réalisées par Guillaume PENARANDA, Biostatisticien au laboratoire BIOGROUP-ALPHABIO à l'aide du logiciel SAS en version 9.4 ou ultérieure (SAS Institute Inc., Cary, NC).
PERSONNES INCLUSES DANS LA RECHERCHE	**Critères d'inclusion :** - Femme ayant une suspicion de vaginose bactérienne - Prescription pour une culture bactérienne et/ou d'un microbiote vaginal en biologie moléculaire avec analyse effectué au laboratoire Alphabio. **Critères de non-inclusion :** -Patiente s'opposant à l'utilisation de leurs données et/ou échanitllons dans le cadre de la recherche Modalités d'information et de traçabilité de la non- opposition/opposition : 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. Information individuelle des patients, des usagers :

	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. Toutes les patientes seront informé par voie d'affichage à l'aide du document G-PRA-M104 en version 03 ou ultérieure, par information individuelle : Les sujets ont reçu, intégré à leur compte rendu d'examen de biologie médicale, une lettre d'information de la collection d'échantillon et données associées de Biogroup (DC-2020-4014 ou son renouvellement ultérieur) et seront informées de cette étude via le site internet :seront informé de cette étude via le site internet : https://biogroup.fr/specialites/innovation-scientifique-recherche-medicale/ 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.
ETHIQUE	Une soumission au Comité d'Ethique sera effectué si nécessaire avant publication.
RETOMBEES ATTENDUES	Proposer un traitement personnalisé, et une meilleure description de la vaginose bactérienne afin d'éviter les récidives des patientes

FLOW CHART :

DESCRIPTIF DES DONNEES COLLECTEES	SELECTION AVANT J-30	INCLUSION T 0
Information des sujets et absence d'opposition	✓	
Recueil de données clinico-biologique classique de parcours d'AMP dont réalisation des EBM de soin dont prélèvement 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 vaginose bactérienne.	Dr Philippe HALFON	mai 2023 à avril 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 :

EICH concerné	Origine	Pré-analytique standard	Transfert	Réalisation des analyses	Devenir
Prélèvement vaginal	Soin	Effectué dans le vacdre du soin	Non applicable	Au sein d'Alphabio et - si non fait dans le cadre du soin : -Score de NUGENT ou -Microbiote Vaginal	Destruction Ou Retour à la conservation dans le cadre du soin.