

PROCOLE RNIPH

RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

TITRE	Etude de la variabilité spatiale et temporelle de la résistance aux antibiotiques d'Escherichia coli en France	
TITRE PUBLIC	Etude de la variabilité spatiale et temporelle de la résistance aux antibiotiques d'Escherichia coli en France	
CODE BIOGROUP	ATB02/ RC92.23L03	
ORGANISME RESPONSABLE DU TRAITEMENT DE DONNEES	CNRS-Unité Centre de Recherche Interdisciplinaire en Biologie UMR7241 Marie-Hélène Verlhac marie-helene.verlhac@college-de-france.fr DPO : Gaëlle Bujan DPD CNRS dpd.demandes@cnrs.fr Téléphone DPO : Adresse CNRS : 3 RUE MICHEL ANGE 75794 PARIS Paris Cedex 16	
	BIOGROUP – BPO-Bioépine Mr Thierry BOUCHET, président, thierry.bouchet@biogroup.fr Mr Gilles VULLIERME (relais-DPO/DPD), gilles.vullierme@biogroup.fr Téléphone : 06 07 70 76 80 (DPO) Adresse : 79-83 rue Baudin 92300 Levallois-Perret / Pays : France	
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE ET RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE	CNRS Unité Centre de Recherche Interdisciplinaire en Biologie UMR7241 François Blanquart, chargé de recherche CNRS, francois.blanquart@college-de-france.fr / 06 30 87 28 02. Centre de Recherche Interdisciplinaire en Biologie - Collège de France, 11 place Marcellin Berthelot, 75005 Paris Aurore Picot, chercheuse postdoctorale, Centre de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Molly Edbrooke, étudiante en master, Centre de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Rôle : RS/RMO, définition du projet, analyse des résultats et publication, modélisation mathématique.	
LISTE DES CENTRES ASSOCIES (CA), PARTENAIRES (P), SOUS-TRAITANT (ST)	CA01	Biogroup – SEL BPO-Bioépine Dr Claire VISSEAU, biologiste, claire.visseaux@biogroup.fr / 06.59.19.27.20 Dr Vincent VIEILLEFOND, Biologiste médical, vincent.vieillefond@biogroup.fr Adresse : 79 rue baudin 92300 Levallois Perret / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre, modélisation, analyse statistique des résultats et publication.
	CA02	Biogroup – SEL Biosynergie Dr Sylvain LECHAUD, biologiste, sylvain.lechaud@biogroup.fr / 06 67 86 13 47 Adresse : 38 boulevard Paul Cézanne 78280 Guyancourt / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
	CA03	Biogroup – SEL Biolam LCD Dr Jonas AMZALAG, biologiste, jonas.amzalag@biogroup.fr / 07 56 95 95 92 Adresse : 70 boulevard Anatole France 93200 St Denis / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre
	CA04	Biogroup – SEL CAB

	<p>Dr Nadège GOURGOUILLON, biologiste, nadege.gourgouillon@biogroup.fr / 03 89 21 20 24 Adresse : 203 avenue d'Alsace 68000 Colmar / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre</p>
CA05	<p>Biogroup – SEL Eimer Dr Thierry NOWAK, biologiste, thierry.nowak@biogroup.fr / 06 83 43 87 93 Adresse : 53 rue Nationale 67160 Wissembourg / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre</p>
CA06	<p>Biogroup – SEL Unilians Dr Philippe DUFOUR biologiste, philippe.dufour@biogroup.fr Adresse : 6 AVENUE SIMONE VEIL 69150 DECINES / Pays : France Rôle : RMO : sélection de sujet et recueil de données pour son centre</p>
CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE	<p>Contexte : Comprendre l'adaptation rapide des bactéries est crucial pour concevoir de meilleures politiques de gestion et anticiper leur évolution future. L'évolution de phénotypes tels que la résistance aux traitements en particulier, a inspiré une importante littérature théorique¹⁻³. Ces modèles ont amélioré notre compréhension conceptuelle des processus évolutifs à l'origine de l'évolution de ces phénotypes. Pourtant, les modèles mathématiques sont pour l'instant assez largement déconnectés des données épidémiologiques. Nous allons tenter de mieux modéliser l'évolution des résistances aux antibiotiques dans la communauté en France. Nous nous intéresserons à l'espèce <i>Escherichia coli</i>, une commensale de l'intestin et pathogène opportuniste majeur. Ce pathogène cause la majeure partie des infections urinaires détectées dans la communauté. Néanmoins, comme <i>E. coli</i> reste en premier lieu une commensale, dans 95 % des cas, elle est exposée à des antibiotiques non pas parce qu'elle a elle-même provoqué une infection, mais parce que l'hôte prend des antibiotiques pour traiter des infections causées par d'autres pathogènes. Ainsi, la résistance aux antibiotiques est sélectionnée dans l'intestin des individus en bonne santé, et non dans les infections.</p> <p>Les premiers modèles d'évolution de la résistance aux antibiotiques ont été développés à partir des années 1990. La plupart des modèles prédisent que la souche résistante formera 100 % de la population si le coût à la résistance est suffisamment faible, ou à l'inverse 0 % de la population si elle est trop coûteuse^{4(p200)}. En d'autres termes, les mutations conférant une résistance devraient effectuer un balayage sélectif comme dans les modèles classiques de génétique des populations. Ce n'est pas ce que l'on observe dans les données épidémiologiques : pour la plupart des pays et des médicaments, la fréquence des résistances dans la population se stabilise à un niveau intermédiaire mais n'atteint pas 100 %. En conséquence, les modèles n'expliquent pas les données épidémiologiques, car ils ne peuvent pas reproduire la coexistence stable de souches sensibles et multirésistantes observée chez de nombreuses espèces. Nous ignorons donc des paramètres fondamentaux comme le coût de la résistance, et nous ne pouvons pas prédire l'évolution future de la résistance. Le « problème de la coexistence » existe pour de nombreuses bactéries pathogènes opportunistes majeures. Des travaux récents ont proposé de nouvelles idées pour expliquer la coexistence, notamment la structure de la population hôte. En effet, différentes zones géographiques (régions, pays) peuvent avoir des taux d'utilisation d'antibiotiques très différents et, par conséquent, des fréquences de résistance très différentes, ce qui peut expliquer la coexistence de souches sensibles et résistantes. La variabilité spatiale d'usage d'antibiotiques et la diffusion entre</p>

	<p>communes et régions françaises pourrait donc être un déterminant majeur de la dynamique locale de la résistance^{5,6}. De plus, la variabilité temporelle, par exemple le caractère saisonnier de l'utilisation d'antibiotiques, peut interagir de manière complexe avec la variabilité spatiale pour déterminer la dynamique de la résistance⁷. Nous nous concentrerons dans ce projet sur la structure de la population hôte à une échelle infranationale (commune, région) et sur les variations saisonnières dans l'usage des antibiotiques, pour expliquer la sélection de l'antibiorésistance. Le projet a pour but d'analyser comment les fréquences de résistances aux antibiotiques chez <i>E. coli</i> (isolées dans des infections urinaires dans la communauté) varient au niveau spatial et temporel en fonction de l'usage d'antibiotiques.</p> <p>Hypothèse : Nous faisons l'hypothèse que la variabilité spatio-temporelle des résistances aux antibiotiques chez <i>Escherichia coli</i> est partiellement expliquée par la variabilité spatio-temporelle de l'usage des antibiotiques correspondant.</p> <p>Références bibliographiques :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM. The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. <i>Proc R Soc Lond B Biol Sci.</i> 1997;264(1388):1629-1638. doi:10.1098/rspb.1997.0227 2. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1999;96(3):1152-1156. doi:10.1073/pnas.96.3.1152 3. Blanquart F. Evolutionary epidemiology models to predict the dynamics of antibiotic resistance. <i>Evol Appl.</i> 2019;12(3):365-383. 4. Lipsitch M. <i>The Rise and Fall of Antimicrobial Resistance.</i> Vol 9.; 2001. doi:10.1016/S0966-842X(01)02130-8 5. Blanquart F, Lehtinen S, Lipsitch M, Fraser C. The evolution of antibiotic resistance in a structured host population. <i>J R Soc Interface.</i> 2018;15(143):20180040. 6. Olesen SW, Lipsitch M, Grad YH. The role of "spillover" in antibiotic resistance. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2020;117(46):29063-29068. doi:10.1073/pnas.2013694117 7. Blanquart F, Lehtinen S, Fraser C. An evolutionary model to predict the frequency of antibiotic resistance under seasonal antibiotic use, and an application to <i>Streptococcus pneumoniae</i>. <i>Proc R Soc B Biol Sci.</i> 2017;284(1855):20170679.
DEROULEMENT	<p>Le CNRS et laboratoire Biogroup BPO-BIOEPINE et les centres associés réutilisent les données issues du soin de minimum 100 000 patients.</p> <p>Une fois les patients inclus est effectué le recueil de donnée dans la BDD de l'étude (Annexe 2).</p>
OBJECTIF PRINCIPAL	<p>La recherche porte sur le ou les objectif(s) suivant(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/>Prévention et traitement <input checked="" type="checkbox"/>Politiques publiques de santé <p>OBJECTIF PRINCIPAL : Etude de la variabilité spatiale et temporelle de la résistance aux antibiotiques d'<i>Escherichia coli</i> en France</p>

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	<p>Modéliser l'évolution de plusieurs résistances aux antibiotiques chez <i>Escherichia coli</i> en fonction de la fréquence d'utilisation du traitement correspondant. La corrélation entre fréquence d'une résistance et taux d'usage de l'antibiotique correspondant. Cette corrélation sera mesurée au niveau spatial (entre communes) et au niveau temporel (entre mois de l'année, l'usage d'antibiotiques étant plus fréquent en hiver). Elle sera mesurée pour chaque paire de résistance-antibiotique. Nous prédisons que cette corrélation sera significativement positive si l'usage d'antibiotiques impacte bien la fréquence de la résistance. Un modèle mathématique mécanistique permettra ensuite de délimiter les conditions qui permettent l'émergence de ce niveau de corrélation.</p>
OBJECTIFS SECONDAIRES	NA
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	NA
METHODOLOGIE	<p>Recherche n'impliquant pas la personne humaine : Rétrospective, Comparative, Multicentrique</p>
NATURE DES DONNEES	<p>Types de données recueillies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Commune de résidence de la personne étudiée ou Commune de décès (4 premiers chiffres) <input checked="" type="checkbox"/> Année et mois de naissance <input checked="" type="checkbox"/> Date de soins (JJMMAAAA), <input type="checkbox"/> Date de décès (JJMMAAAA) <input checked="" type="checkbox"/> Démographie <input type="checkbox"/> Anthropométrie <input checked="" type="checkbox"/> Données médicales <input type="checkbox"/> Aucune <p>Liste des variables :</p>

	Issues du dossier médical obligatoires	-démographie (sexe,âge) - date du prélèvement - modalité de recueil des urines - renseignements cliniques recueillis : signe d'infection urinaire, fièvre, traitement- -Antériorité positive et si oui date de l'antériorité -Résultat : - identification bactérienne - résultat d'antibiogramme Autres : - type de prescripteur - code postal du patient (4 premiers chiffres) et/ou code postal du laboratoire
	Acquise de novo pour l'étude	Aucune
SOURCES DE DONNEES UTILISEES (CHOIX MULTIPLES)	<input checked="" type="checkbox"/> Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> Enquête / Cohorte / Registre n'incluant pas des données du SNDS <input type="checkbox"/> Base de données existante <input checked="" type="checkbox"/> Autres données : Echantillon SDNS agrégé	
CALENDRIER DE RECUEIL DES DONNEES	Calendrier : Recherche rétrospective - Période d'acquisition des données dans le cadre du soin : 01/01/2022 au 01/09/2023 - Période de recueil des données pour le projet de recherche (dates prévisionnelles de début et de fin) : du 01/02/24 au 01/03/24 - Durée prévue du contrôle des données et de l'analyse statistique : 12 mois - Durée totale de la recherche (=période de recueil + durée d'analyse) : 14 mois.	
COLLECTE DES DONNEES	La collecte des données cliniques reposera sur une base de données clinico-biologique conforme aux données présentes dans les documents sources. Recueil : <ul style="list-style-type: none"> • Les données seront obtenues depuis leur dossier médical informatisé : MCA en version 8.7 ou ultérieur • Le recueil sera effectué par le responsable scientifique 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 à 2 chiffres + 1 initiale du prénom + 1 initiale du nom + numéro de sujet à 7 chiffres ou tout autre méthode de pseudonymisation par IPP entrecoupé Transfert : Les modalités de transfert seront sécurisées (exemple : Locktransfer ou tout autre solution ANSSI conforme).	

	<p>Conservation : Indiquer le lieu de conservation du document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité : Serveur de chaque centre dans le dossier RCI>RNIPH>ATB02</p>
<p>DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES</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 informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur. Les données doivent ensuite être effacées.</p>
<p>DESCRIPTIF DE L'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES ET/OU REFERENCES DU BIOSTATISTICIEN RESPONSABLE</p>	<p>NOMBRE DE SUJETS A INCLURE Minimum 100 000 patient</p> <p>ANALYSE DE DONNEES La base de données sera stockée conformément à l'engagement MR004.</p> <p>L'analyse des données sera faite en deux étapes. Dans un premier temps, nous allons explorer les données avec des modèles statistiques pour révéler comment la variabilité de la fréquence de résistance aux antibiotiques dépend du taux d'usage d'antibiotiques. Dans un second temps, nous allons ajuster un modèle mathématique aux données pour estimer quels niveaux de diffusion dans l'espace, d'effet des antibiotiques sur les <i>E. coli</i> commensales, et de coûts de la résistance, sont compatibles avec les corrélations observées.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Exploration statistique des données. Nous allons corrélérer le statut de résistance (codé comme une variable binaire, 0/1) de chaque souche, pour chaque antibiotique, aux variables suivantes : (i) catégorie d'âge, (ii) sexe, (iii) consommation de l'antibiotique correspondant dans les trois mois précédents (au niveau individuel), (iv) mois de l'année, (v) commune, (vi) consommation moyenne de l'antibiotique correspondant dans la commune ce mois. Le facteur (iii) traduit l'effet individuel de la consommation d'antibiotique sur la flore d'<i>E. coli</i> commensale qui détermine ensuite les souches trouvées dans les infections urinaires. Le facteur (vi) traduit le fait que la saisonnalité ainsi que la variabilité spatiale d'usage d'antibiotique peuvent directement influencer les niveaux de résistance dans la communauté. Nous pourrions aussi substituer au facteur (vi) la fréquence moyenne de résistance dans la commune. La consommation d'antibiotiques sera estimée directement à partir des données Biogroup chez les sujets testés. Et par ailleurs, avec les données du système national des données de santé (échantillon 2/100^e) pour corroborer ces mesures. 2) Modélisation mathématique des données. Nous allons expliquer les effets révélés en (1) par un modèle mécaniste de sélection de la résistance aux antibiotiques dans la communauté. Nous allons décrire l'évolution de deux souches d'<i>E. coli</i>, R et S, qui colonisent les hôtes. Les variables sont les densités d'hôte non-colonisés, colonisés par R et

	<p>colonisés par S. Les deux souches se transmettent à un certain taux β_R et β_S et peuvent également être éliminées de l'hôte à un taux μ_R et μ_S. Par ailleurs, nous modéliserons que la consommation d'antibiotiques à un taux $\tau(t)$ élimine rapidement les souches sensibles mais non les résistantes. Nous allons considérer un modèle structuré spatialement, d'abord à l'échelle des régions (pour simplifier le modèle) puis à l'échelle des communes. A chaque fois, les dynamiques épidémiologiques sont similaires entre zones géographiques, mais la consommation d'antibiotiques est potentiellement variable et causent donc des variations correspondantes dans les fréquences des résistances. Nous allons ajuster ce modèle aux données de fréquence de résistance par commune et par mois par des méthodes de maximum de vraisemblance. Cela permettra d'estimer les paramètres de transmission, de clairance, de diffusion dans l'espace. Nous quantifierons aussi la qualité de l'ajustement du modèle aux données.</p> <p>Ces analyses permettront une quantification fine de la variabilité spatio-temporelle de la résistance aux antibiotiques chez <i>E. coli</i> en France.</p> <p>Ces analyses pourront être complétées par une analyse prédictive basée sur une comparaison de modèles prédictifs (régression linéaire, arbres de décision) après préparation des données (encodage des variables catégorielles et normalisation des variables numériques)</p> <p>Les analyses seront réalisées par l'équipe de François Blanquart et le Dr Claire Visseaux à l'aide du logiciel R et Python en version 2.0 ou ultérieur.</p>
<p>PERSONNES INCLUSES DANS LA RECHERCHE</p>	<p>NOMBRE DE SUJETS A INCLURE Minimum 100 000 patient</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient majeur. - Patient avec minimum un ECBU avec culture positive à <i>E. coli</i> associé à un antibiogramme au sein des laboratoires Biogroup RMO. - Patient ayant été informé par le code CONSENT et/ou la lettre d'information du patient pour la réutilisation des échantillons et données personnelles à des fins scientifiques (Annexes 2 et 3 de G-DPO-M004). <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient(es) s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche. - ECBU demandé dans le cadre d'une hospitalisation
<p>MODALITES D'INFORMATION ET DE TRAÇABILITE DE LA NON-OPPOSITION/OPPOSITION</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>Information individuelle des patients : 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 informé de cette étude via le site internet : https://biogroup.fr/specialites/innovation-scientifique-recherche-medicale/</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>
LICEITE	<p>Ce traitement relève d'une mission d'intérêt public du RT car il est :</p> <ul style="list-style-type: none"> -intérêt public : le CNRS et le LBM Biogroup BPO-BIOEPINE et ses centres associés et le CNRS ne peuvent pas évaluer la résistance bactérienne spatio-temporelle sans cette étude. -licite au regard du droit, déterminé de façon suffisamment claire et précise. -nécessaire pour les objectifs de réduction du nombre de résistances bactériennes sur les volets infectieux. <p>De plus, le traitement ne heurte aucun droits et intérêts des personnes dont les données sont traitées. Ces personnes ont bénéficié d'une information sur leur droit.</p>
ETHIQUE	<p>Une soumission au Comité d'Ethique sera effectué si nécessaire avant publication.</p>
RETOMBÉES ATTENDUES	<p>Mieux comprendre le lien entre consommation d'antibiotiques et la fréquence de la résistance permettra d'améliorer les prédictions sur l'impact des interventions pour diminuer la fréquence de la résistance dans la communauté. Par exemple, prédictions sur l'impact d'un changement de traitement contre infections urinaires, ou encore impact d'une diminution de la prise d'antibiotiques.</p>

FLOW CHART :

Descriptif des données collectées	Sélection Avant J-30	Inclusion T 0
Information des sujets et absence d'opposition	✓	
Recueil de données		✓
Evaluation de valeurs de référence et évaluation de la méthodologie		✓

ANNEXES

- Annexe 1
-se reporter au mode opératoire G-DPO-M004 en version 5 ou ultérieure
-l'information sur site internet <https://biogroup.fr/specialites/innovation-scientifique-recherche-medicale/>
indiquera l'existence de cette étude sous la forme suivante :

LIBELLE	BIOLOGISTE REFERENT	PERIODE	SEL ET SITES CONCERNES	FICHE DESCRIPTIVE
Etude de la variabilité spatiale et temporelle de la résistance aux antibiotiques d'Escherichia coli en France	Dr Claire Visseaux Dr Vincent Viellefond Dr François Blanquart	01-2022 09-2023	BPO BIOLAM LCD BIOSYNERGIE Unilians EIMER CAB	

- Annexe 2 - Fichier de recueil de données (Fichier Excel, document séparé)
- Annexe 3 : Circuit des échantillons issus du corps humain (EICH) : Non applicable
- Annexe 4 : Transfert d'échantillon vers un partenaire : Non applicable