



« Déterminant du retard de croissance fœtale après sleeve  
gastrectomie : Implication de la ghréline »

## FG-SLEEVE

### PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

RIPH3 – HPS- Gestion Locale

Version n°1-2 du 07/04/2023

Code projet : APHP220714 / N° IDRCB : 2022-A01205-38

Investigateur Coordonnateur :	<b>Séverine Ledoux</b> Service des explorations fonctionnelles Hôpital Louis Mourier 92700 Colombes Tel 01 47 60 62 50 severine.ledoux@aphp.fr
Responsable scientifique :	<b>Maude Le Gall</b> Inserm U1149 Faculté Bichat 75018 Paris maude.le-gall@inserm.fr
Promoteur :	<b>Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)</b> et par délégation : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) Hôpital Saint-Louis - 1, avenue Claude Vellefaux Réfèrent projet DRCI-Siège: Annie BERGERA : Breno MELO
Structure chargée du suivi de la recherche :	<b>Unité de Recherche Clinique Paris Nord Val de Seine</b> Hôpital Bichat - Claude-Bernard 46 rue Henri Huchard - 75877 PARIS Cedex 18 Réfèrent projet : Camille COUFFIGNAL / Caroline QUINTIN camille.couffignal@aphp.fr caroline.quintin@aphp.fr

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)  
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

## Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche

Code de la Recherche : APHP220714

Titre : **FG-SLEEVE** : Déterminant du retard de croissance foétale après sleeve gastrectomie : Implication de la ghréline

Version n°1-2 du 07/04/2023

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

**L'investigateur coordonnateur :**

Dr Séverine Ledoux  
Service Explorations fonctionnelles  
Hôpital Louis Mourier  
92700 Colombes

Date : ...../...../.....  
Signature :

**Le promoteur**

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris  
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation  
(DRCI)  
Hôpital Saint Louis  
1 avenue Claude Vellefaux  
75010 PARIS

Date : ...../...../.....  
Signature :

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1.</b>	<b>RESUME SYNOPTIQUE.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>7</b>
2.1.	DESCRIPTION DES CONNAISSANCES RELATIVES AU DOMAINE CONCERNE .....	7
2.2.	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX .....	8
2.3.	DESCRIPTION DU OU DES ELEMENTS SUR LESQUELS PORTE LA RECHERCHE .....	8
2.4.	JUSTIFICATION DE LA DUREE DE LA RECHERCHE.....	8
<b>3.</b>	<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>9</b>
3.1.	OBJECTIF PRINCIPAL .....	9
3.2.	OBJECTIFS SECONDAIRES .....	9
3.3.	OBJECTIFS DE TOUTE ETUDE ANCILLAIRE EVENTUELLE .....	9
<b>4.</b>	<b>CONCEPTION DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>9</b>
4.1.	CRITERES D’EVALUATION DE LA RECHERCHE .....	9
4.2.	POPULATION ETUDIEE.....	10
4.3.	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE .....	10
<b>5.</b>	<b>RISQUES ET VIGILANCE .....</b>	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>GESTION DES DONNEES.....</b>	<b>12</b>
6.1.	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES.....	12
6.2.	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE .....	13
6.3.	CIRCUIT DES DONNEES.....	13
6.4.	DROITS D’ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES .....	13
6.5.	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES.....	14
6.6.	PROPRIETE DES DONNEES.....	14
<b>7.</b>	<b>ASPECTS STATISTIQUES.....</b>	<b>14</b>
7.1.	JUSTIFICATION STATISTIQUE DE LA TAILLE DE L’ECHANTILLON .....	14
7.2.	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES .....	15
7.3.	METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES .....	15
<b>8.</b>	<b>CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE .....</b>	<b>15</b>
8.1.	QUALIFICATION DES INTERVENANTS .....	15
8.2.	QUALITE DES DONNEES.....	15
<b>9.</b>	<b>ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....</b>	<b>15</b>
9.1.	ROLE DU PROMOTEUR.....	15
9.2.	MODALITES D’INFORMATION DES SUJETS .....	16
9.3.	DEMANDE D’AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES .....	16
9.4.	INFORMATION DE L’ANSM .....	16
9.5.	DEMARCHES RELATIVES A LA REGLEMENTATION INFORMATIQUES ET LIBERTES .....	17
9.6.	MODIFICATION DE LA RECHERCHE.....	17
9.7.	RESPONSABILITES DE L’INVESTIGATEUR VIS-A-VIS DU PROMOTEUR.....	17
9.8.	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE.....	17
	EARCHIVAGE.....	17
<b>10.</b>	<b>FINANCEMENT.....</b>	<b>18</b>
<b>11.</b>	<b>REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION .....</b>	<b>18</b>
11.1.	MENTION DE L’AFFILIATION DE L’AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L’AP-HP .....	18
11.2.	MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCI) DANS LES ”ACKNOWLEDGMENTS” DU MANUSCRIT.....	18
11.3.	MENTION DU FINANCEUR DANS LES ”ACKNOWLEDGMENTS” DU MANUSCRIT .....	18
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>18</b>
<b>13.</b>	<b>LISTE DES ADDENDA .....</b>	<b>20</b>
13.1.	LISTE DES INVESTIGATEURS ET SERVICES IMPLIQUES DANS LA RECHERCHE .....	20

## 1. RESUME SYNOPTIQUE

Titre complet	Déterminant du retard de croissance fœtale après sleeve gastrectomie : Implication de la ghréline
Acronyme	FG-SLEEVE / APHP220714
Investigateur coordonnateur	Séverine LEDOUX, Explorations Fonctionnelles, Hôpital Louis Mourier, 92700 Colombes
Responsable scientifique	Maud LE GALL, Inserm U1149, Faculté Bichat, 75018 Paris
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>La chirurgie bariatrique (CB) s'est rapidement développée ces dernières années et les candidats sont majoritairement des femmes en âge de procréer. Un impact négatif sur la croissance fœtale (CF), a été décrit après CB dont les mécanismes ne sont pas élucidés. La sleeve gastrectomie (SG), technique de CB actuellement la plus pratiquée est censée induire moins de carences nutritionnelles que le bypass gastrique. C'est pourquoi elle semble représenter la technique de choix chez les femmes jeunes, bien que le manque de recul ne permette pas d'établir des recommandations. Cependant, nos derniers travaux ont montré que le PN (poids à la naissance) était autant affecté après SG qu'après RYGB, avec 50% de Z-score du PN &lt;0 et 19 % des nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (PAG). De plus, seul le gain de poids pendant la grossesse et le statut protéique maternel étant liés au PN, mais ces paramètres n'expliquaient que 16 % et 8 % de la variance du Z-score de PN, respectivement, suggérant que d'autres facteurs sont donc impliqués. La SG induit la perte de la majorité des cellules gastriques sécrétant la ghréline, une hormone orexigène impliquée dans la régulation de l'appétit mais aussi dans la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance, ce qui pourrait influencer la croissance fœtale, comme il l'a été montré dans un modèle de rates gestantes. Cependant, aucune étude n'a évalué le lien entre la ghréline maternelle et l'issue de la grossesse chez la femme opérée de chirurgie bariatrique.</p>
Méthodologie de la recherche	<p>Il s'agit d'une étude préliminaire en vue d'une étude plus importante pour laquelle un financement ANR sera demandé.</p> <p>Recherche prospective, monocentrique, non interventionnelle impliquant la personne humaine.</p>
Objectif et critère d'évaluation principal	<p>Rechercher une corrélation entre le taux de ghréline et le poids de naissance des enfants nés de mère ayant eu une sleeve gastrectomie</p> <p>(Taux de ghréline sanguin à jeun mesuré dans le plasma par RIA au deuxième trimestre de la grossesse)</p>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	Déterminer les facteurs nutritionnels et obstétricaux pouvant influencer le PN après SG et interagir avec l'effet de la ghréline

	(paramètres recueillis dans le cadre du soin courant entre le 3 <sup>ème</sup> et le 6 <sup>ème</sup> mois de grossesse et à l'accouchement : parité, tabac, alcool, traitement en cours, prise de supplémentation vitaminique, terme au moment de l'analyse, poids et IMC avant sleeve, perte de poids après sleeve, délai depuis la sleeve, prise de poids lors de la visite, apport caloriques lors de la visite, nombre et type de carences nutritionnelles, prise de poids totale pendant la grossesse, poids de naissance, terme de la grossesse à la naissance, sexe de l'enfant, Z-score du PN, complications de la grossesse ou à la naissance)
Population concernée	Femmes enceintes antérieurement opérées par sleeve gastrectomie et adressées en hôpital de jour au 2 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse pour un bilan nutritionnel
Critères d'inclusion	Femme précédemment opérée de sleeve gastrectomie Enceinte de 3 à 6 mois Ayant une grossesse mono-fœtale Venant consulter en HDJ pour un bilan nutritionnel
Critères de non inclusion	Grossesse gémellaire, Cause identifiée de RCIU en dehors de celles liées à la SG Femmes ayant subi une autre technique de chirurgie bariatrique Absence d'information individuelle et recueil du formulaire de consentement Problèmes de compréhension Absence d'affiliation à un régime de sécurité sociale ou CMU Patiente bénéficiant de mesure de protection juridique (tutelle ou curatelle)
Déroulement pratique	V1 : L'inclusion se fera en hôpital de jour par le médecin nutritionniste, après information individuelle et recueil du formulaire de consentement de la patiente. Deux tubes de sang supplémentaires seront prélevés (Tube P800 8.5ml), l'un à jeun et l'autre en postprandial (2h après le petit déjeuner) en plus des prélèvements réalisés pour le soin à jeun et en postprandial et seront décantés et congelés à -80 °c pour dosage ultérieur de la ghréline. Les paramètres nutritionnels seront recueillis lors de la visite.  V2 (3 à 7 mois post V1) : les données de l'accouchement seront recueillies soit via ORBIS, soit par l'envoi du compte-rendu d'accouchement. En cas de données manquantes, celles-ci seront recueillies auprès des femmes lors d'un entretien téléphonique de 10 à 15 minutes environ dans le mois suivant l'accouchement Le placenta sera envoyé en anatomopathologie pour pesée et analyse histologique (architecture et vascularisation placentaire). Le dosage de ghréline sera réalisé par RIA au laboratoire INSERM 1149. Les échantillons de plasma restant après dosage de la ghréline seront conservés à -80 °C au laboratoire INSERM U1149 et les lames échantillons de placenta après inclusion en paraffine, pourront être utilisés pour dosages ultérieurs d'autres peptides et des analyses histologiques complémentaires en fonction des données trouvées chez l'animal, sous réserve que la patiente n'y soit pas opposée, après en avoir été informée, comme indiqué dans le formulaire d'information.

Risques – contraintes ajoutées par la recherche	<p>- S'agissant de prélever 2 tubes supplémentaires lors des prélèvements sanguins réalisés à jeun et en post prandial pour le soin, et de récupérer le placenta (déchet biologique) après l'accouchement, il n'y a pas de risque supplémentaire généré par cette recherche.</p> <p>- Appel téléphonique en cas d'absence de recueil des données à V2</p>
Nombre de sujets sélectionnés	50
Nombre de centres	1 : hôpital Louis Mourier
Durée de la recherche	<p>Durée d'inclusion : 18 mois</p> <p>Durée d'observation de la patiente : 3 à 7 mois maximum</p> <p>Durée totale de la recherche : 25 mois</p>
Analyse statistique	<p>Une corrélation sera recherchée entre les taux de ghréline et le poids de naissance en univarié puis en multivarié ajusté sur les autres paramètres pouvant influencer le poids de naissance et en particulier les paramètres nutritionnels et obstétricaux. Le taux de ghréline sera également comparé chez les femmes ayant un enfant petit pour l'âge gestationnel (PAG) ou non.</p> <p>Responsable de l'analyse statistique : Dr Séverine Ledoux</p>
Source de financement	INSERM

## **2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE**

### **2.1. Description des connaissances relatives au domaine concerné**

La chirurgie bariatrique (CB) s'est rapidement développée ces dernières années, avec actuellement environ 60 000 interventions annuelles en France [1](#). Les candidats à la CB sont majoritairement des femmes (environ 90 %) en âge de procréer pour plus de la moitié d'entre elles. La CB a des effets bénéfiques sur les grossesses et prévient un certain nombre de complications obstétricales liées à l'obésité, telles que le diabète gestationnel, la macrosomie, l'hypertension, etc...[\(2,3\)](#). Cependant, elle peut aussi avoir un impact négatif sur le fœtus. En particulier, des complications graves ont été décrites après des techniques chirurgicales malabsorptives avec court-circuit intestinal, comme le bypass gastrique en Y (RYGB) ou la dérivation bilio-pancréatique, incluant un risque accru de malformations fœtales dues à la malnutrition telles que les malformations du tube neural induites par une carence en folate [\(4,5\)](#). Outre ces complications, un impact négatif sur la croissance fœtale (CF), avec un poids à la naissance (PN) en moyenne 300 g en dessous du poids normal et un risque accru de prématurité ont également été décrits après CB [\(2,3\)](#). Or, un faible PN est associé à des complications périnatales et à un risque accru de développer des maladies métaboliques à l'âge adulte [\(6, 7\)](#). De plus, un risque accru de surpoids et d'intolérance au glucose a été décrit chez des rats nés de mères opérées de CB, avec une modification de l'expression des peptides régulateurs d'appétit hypothalamiques [\(8\)](#). Nous avons précédemment montré que le retard de croissance in utero (RCIU) était plus important après RYGB qu'après anneau gastrique, une procédure purement restrictive [\(9,10\)](#), suggérant qu'il est dû à des déficits nutritionnels causés par le court-circuit.

Cependant, La sleeve gastrectomie (SG), technique de CB actuellement la plus pratiquée au monde [\(11\)](#), est une technique restrictive, qui ne modifie pas le circuit intestinal. Elle n'expose pas au risque d'occlusion et est censée induire moins de carences nutritionnelles que le RYGB. C'est pourquoi elle semble représenter la technique de choix chez les femmes jeunes, bien que le manque de recul ne permette pas d'établir des recommandations [\(12\)](#). Cependant, nos derniers travaux [\(13\)](#) ont montré que le PN était autant affecté après SG qu'après RYGB, avec 50% de Z-score du PN <0 et 19 % des nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (PAG). De plus, nous n'avons trouvé aucun lien entre le PN et la plupart des paramètres nutritionnels maternels, seul le gain de poids pendant la grossesse (avec une moyenne de 10 kg) et le statut protéique maternel étant liés au PN, mais ces paramètres n'expliquaient que 16 % et 8 % de la variance du Z-score de PN, respectivement [\(13\)](#). Un RCIU a également été observé dans des modèles animaux de grossesse après SG [\(8\)](#). De façon similaire à l'homme, il n'a pas été observé dans ces modèles d'association nette entre le RCIU induit par SG et le poids, l'apport calorique, les lipides et l'absorption protéique des mères [\(8\)](#). Il est donc probable que d'autres facteurs altérés par la CB influencent la CF, quel que soit l'état nutritionnel de la mère. Parmi ces facteurs, on peut supposer que la CB modifie des facteurs de croissance qui agissent soit directement sur le fœtus, soit sur le développement placentaire [\(14,15,16\)](#). En particulier, la SG induit la perte de la majorité des cellules gastriques sécrétant la ghréline, une hormone

orexigène impliquée dans la régulation de l'appétit qui pourrait alors influencer la prise alimentaire maternelle, mais aussi dans la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance (GH), ce qui pourrait directement influencer la croissance fœtale et/ou le développement placentaire. La ghréline est en effet impliquée dans le développement fœtal, elle traverse la barrière placentaire, elle est présente dans la circulation fœtale et ses récepteurs sont exprimés dans divers tissus fœtaux (14,15) et le placenta (17,18). Le taux de ghréline est drastiquement diminué après SG chez la femme (19) et pourrait donc être impliqué dans le RCIU, par son implication dans la stimulation de l'axe somatotrope du fœtus ou par un effet direct (8). De plus, l'injection d'acyl ghréline chez les rates gravides augmente le PN quel que soit l'apport calorique, tandis que l'injection d'anticorps anti-ghréline diminue le PN (14). Cependant, aucune étude n'a évalué le lien entre la ghréline maternelle et l'issue de la grossesse chez la femme.

## **2.2. Description de la population à étudier et justification de son choix**

La population étudiée inclura des femmes enceintes opérées de chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie (qui représente actuellement la technique la plus fréquemment réalisée) avant la grossesse, venant consulter entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse (2<sup>ème</sup> trimestre) pour un bilan nutritionnel en hôpital de jour.

Le recrutement se fait par les nutritionnistes du service des explorations fonctionnelles et la maternité de Louis Mourier et environ 50 femmes sont annuellement explorées.

## **2.3. Description du ou des éléments sur lesquels porte la recherche**

Le but de l'étude est de déterminer, chez les femmes enceintes ayant subi une SG si des modifications de la ghréline pourraient être impliquées dans le RCIU et si donc une corrélation entre les taux de ghréline chez la mère et le PN est observée. En fonction des résultats obtenus en parallèle dans un modèle animal en cours dans l'unité INSERM U1149, d'autres peptides candidats pourrons être dosés à partir du tube de prélèvement réalisé pour la recherche.

Si la relation entre les taux de ghréline et la croissance fœtale chez la femme est confirmée, une étude interventionnelle par traitement à la ghréline sera réalisée dans le modèle de rates gestantes. Cela pourrait conduire à l'avenir à la mise en place de tests pour identifier les femmes à risque de donner naissance à des nouveau-nés PAG après SG et éventuellement à des interventions thérapeutiques. L'originalité de ce projet est que très peu d'études se sont focalisées sur les déterminants du RCIU après SG et aucune n'a testé l'implication de la ghréline.

## **2.4. Justification de la durée de la recherche.**

La durée de la recherche sera de 25 mois afin d'inclure 50 patientes.

Durée d'inclusion : 18 mois

Durée de suivi (max) : 7 mois

### **3. OBJECTIFS**

#### **3.1. Objectif principal**

Rechercher une corrélation entre le taux de ghréline et le poids de naissance des enfants nés de mère ayant eu une sleeve gastrectomie

#### **3.2. Objectifs secondaires**

Déterminer les facteurs nutritionnels recueillis dans le cadre du soin courant pouvant influencer le PN après SG et interagir avec l'effet de la ghréline

#### **3.3. Objectifs de toute étude ancillaire éventuelle**

Rechercher une corrélation avec d'autres peptides digestifs qui auront été identifiés dans le modèle de rates gestantes comme pouvant influencer le PN.

### **4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**

#### **4.1. Critères d'évaluation de la recherche**

##### **4.1.1. Critère d'évaluation principal**

Taux de ghréline sanguin à jeun mesuré dans le plasma par technique RIA au deuxième trimestre de la grossesse. Les dosages seront réalisés en différé après congélation à -80 °C dans le laboratoire INSERM 1149, afin de pouvoir doser tous les échantillons en même temps et limiter la variabilité des résultats.

##### **4.1.2. Critères d'évaluation secondaires**

Paramètres nutritionnels et obstétricaux recueillis entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse et à l'accouchement : parité, tabac, alcool, traitement en cours, prise de supplémentation vitaminique, terme au moment de l'analyse, poids et IMC avant sleeve, perte de poids après sleeve, délai depuis la sleeve, prise de poids lors de la visite, apport caloriques lors de la visite, nombre et type de carences nutritionnelles, prise de poids totale pendant la grossesse, poids de naissance, terme de la grossesse à la naissance, sexe de l'enfant, Z-score du PN, complications de la grossesse ou à la naissance

##### **4.1.3. Nombre de centres participants**

Etude monocentrique avec 1 service recruteur (explorations fonctionnelles) à l'Hôpital Louis Mourier (APHP), 92700 Colombes

##### **4.1.4. Identification des sujets**

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante : n° ordre de sélection de la personne dans le centre (2 positions numériques)

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.  
Une table de correspondance sera établie pour cette recherche.

## **4.2. Population étudiée**

### **4.2.1. Recrutement de la population**

L'information individuelle relative au projet de recherche sera transmise et expliquée à la patiente venant consulter en hôpital de jour pour un bilan nutritionnel réalisé dans le cadre de sa prise en charge habituelle de suivi de grossesse.

Après vérification des critères d'éligibilité, l'information et le recueil du consentement de la patiente sera réalisée par un médecin nutritionniste et ce, avant tout acte spécifique à la recherche (tube supplémentaire ou questionnaire).

### **4.2.2. Critères d'éligibilité**

Toutes les femmes enceinte précédemment opérés de sleeve gastrectomie venant consulter en hôpital de jour pour un bilan nutritionnel au deuxième trimestre de la grossesse.

### **4.2.3. Critères d'inclusion**

- Femme précédemment opérée de sleeve gastrectomie
- Enceinte de 3 à 6 mois
- Ayant une grossesse mono-fœtale
- Venant consulter en HDJ pour un bilan nutritionnel

### **4.2.4. Critères de non inclusion**

- Grossesse gémellaire,
- Cause identifiée de RCIU en dehors de celles liées à la SG
- Femme ayant subi une autre technique de chirurgie bariatrique
- Absence d'information individuelle et recueil du formulaire de consentement
- Problèmes de compréhension
- Absence d'affiliation à un régime de sécurité sociale ou CMU
- Patiente bénéficiant de mesure de protection juridique (tutelle ou curatelle)

## **4.3. Déroulement de la recherche**

Les femmes seront incluses lors de leur hôpital de jour ou les paramètres nutritionnels seront recueillis et un tube supplémentaire sera ajouté aux prélèvements réalisés pour le soin pour dosage de la ghréline puis les données de l'accouchement seront colligées.

V1 : L'inclusion se fera en hôpital de jour par le médecin nutritionniste, après information individuelle et le recueil du formulaire de consentement de la patiente à la recherche. Deux tubes de sang supplémentaires seront prélevés (Tube P800 8.5ml), l'un à jeun et l'autre en postprandial (2h après le petit déjeuner) en plus des prélèvements réalisés pour le soin à jeun

et en postprandial et seront décantés et congelés à -80 °c pour dosage ultérieur de la ghréline. Les paramètres nutritionnels seront recueillis lors de la visite.

V2 (3 à 7 mois post V1) : les données de l'accouchement seront recueillies soit via ORBIS pour les femmes accouchant à Louis Mourier ou dans un autre hôpital de l'assistance publique, soit par l'envoi du compte-rendu d'accouchement pour les femmes accouchant en dehors de l'assistance publique. En cas de données manquantes celle-ci seront recueillies auprès des femmes lors d'un entretien téléphonique d'environ 10 à 15 minutes dans le mois suivant l'accouchement pour recueillir le poids de naissance, le terme, le sexe de l'enfant afin de pouvoir calculer le Z score.

Pour les femmes accouchant à Louis Mourier, le placenta (déchet biologique) sera envoyé dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital Robert Debré pour mesurer son poids et analyser l'architecture et la vascularisation placentaire en histologie, comme habituellement réalisé pour le soin en cas de RCIU.

#### 4.3.1. Suivi de la population

Après la réalisation de la visite V2, il n'est pas prévu de suivi de la patiente en dehors de celui réalisé dans le cadre du soin.

Aucune donnée ne sera collectée après V2 ou l'appel téléphonique.

#### 4.3.2. Collection Biologique

L'ensemble des échantillons prélevés pour cette recherche sont des recueils supplémentaires et minimales d'éléments ou de produits du corps humain effectué, à l'occasion d'un prélèvement réalisé dans le cadre du soin. Il n'y a donc aucun prélèvement spécifique réalisé dans le cadre de cette recherche.

Les échantillons de plasma restant après dosage de la ghréline issus des prélèvements réalisés pour les besoins spécifiques de la recherche, seront conservés à -80 °C au laboratoire INSERM U1149 pendant une durée de 2 ans, pour dosages ultérieurs d'autres peptides en fonction des données trouvées dans le modèle animal de rates gestantes. Cette conservation sera sous la responsabilité de Maude Le Gall, Unité INSERM U1149, Directrice de Recherche.

Les échantillons de placenta seront fixés et inclus en paraffine pour analyse histologique et les blocs restants seront conservés pour analyses ultérieures si besoin dans le laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Robert Debré sous la responsabilité du Dr Fabien Guimiot.

A l'issue de la recherche, les échantillons pourront être utilisés pour des analyses ultérieures non prévues dans le protocole pouvant se révéler intéressantes dans le cadre de la pathologie en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, sous réserve que le patient de s'y soit pas opposé, après en avoir été informé, comme indiqué dans le formulaire d'information. La réutilisation secondaire des données/échantillons dans le cadre de recherches ultérieures au projet de recherche FG-SLEEVE actuel, concernera éventuellement un nouveau dosage en fonction de l'avancée des connaissances de la littérature.

Dans le cas de conservation de la collection à la fin de la recherche, la collection sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent (article L. 1243-3 du CSP).

Type de prélèvement	Quantité	Lieu de conservation (nom et structure)	Responsable de la collection (nom et structure)	Finalité de la collection	Durée de la conservation	Devenir (destruction, ...)
<b>sanguin</b>	10 ml	Inserm U1149	Maude Le Gall	Dosages peptides	2 ans après la fin de la recherche	destruction après les 2 ans de conservation
<b>placenta</b>	Placenta entier	Service d'anatomopathologie Hôpital Robert Debré (APHP)	Fabien Guimiot	Histologie du placenta	destruction après analyse de l'histologie	Destruction

#### 4.3.3. Durée de participation des personnes et durée de la recherche

- La durée de participation ira de la visite en HDJ jusqu'à maximum un mois après l'accouchement, soit entre 3 et 7 mois en fonction du terme de la grossesse lors de la visite et lors de l'accouchement.
- La durée d'inclusion : 18 mois
- La durée totale de la recherche : 25 mois

## 5. RISQUES ET VIGILANCE

Les recherches non interventionnelles impliquant la personne humaine ne présentent aucun risque pour les patients.

Les effets indésirables constatés chez les patients participants à la recherche sont notifiés par les investigateurs selon les plans locaux de vigilance mis en place dans le cadre des activités de soin.

S'agissant de prélever 2 tubes supplémentaires lors des prélèvements sanguins réalisés pour le soin, il n'y a pas de risque supplémentaire généré par cette étude.

## 6. GESTION DES DONNEES

### 6.1. Modalités de recueil des données

La collecte des données se fera au format électronique. Pour cela le logiciel statistique REDCap sera utilisé, ce logiciel répond aux exigences réglementaires et aux normes de sécurité.

Toutes les données nécessaires sont contenues dans les dossiers médicaux des patientes et ont été collectées dans le cadre des soins, à l'exception des résultats des dosages de ghréline qui seront collectés dans le Laboratoire INSERM 1149 sous forme anonymisée et de

l'histologie du placenta qui sera collectée dans le laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Robert Debré, sous la responsabilité du Dr Fabien Guimiot.

Les données seront recueillies sur la base REDCap APHP (toutes les données sont pseudonymisées) par l'investigateur du centre.

Un code individuel est attribué à chaque patient et correspond aux numéros d'identification sur la plateforme REDCap.

Une table de correspondance ne fera pas l'objet d'une centralisation comme l'ensemble des données de la recherche. Chaque table sera conservée par l'investigateur principal de chaque centre participant, dans un endroit sécurisé.

## **6.2. Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme données-source**

Les Données suivantes sont considérées comme données-source :

- Les résultats des analyses de la ghréline
- 

## **6.3. Circuit des données**

Toutes les données seront collectées par le centre recruteur sur l'e-CRF REDCap.

Les résultats des analyses spécifiques réalisées à l'INSERM seront collectés également sur le CRF REDCap.

L'ensemble des données seront extraites du CRF et transmises, sous fichier au format Excel au responsable de l'analyse statistique.

## **6.4. Droits d'accès aux données et documents sources**

### **6.4.1. Accès aux données**

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité, en cas d'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur

### **6.4.2. Documents source**

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Dans le cadre de cette recherche le type de document source utilisé est le dossier médical et l'original de résultat d'examen biologique et histologique.

### 6.4.3. Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal). Pendant la recherche impliquant la personne humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

## 6.5. Traitement des données et conservation des documents et des données

### 6.5.1. Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données

La saisie des données sera réalisée dans le service d'explorations fonctionnelles de Louis Mourier et sous la responsabilité du Dr Séverine Ledoux.

### 6.5.2. Saisie des données

La saisie des données rendues non identifiantes sera réalisée sur un support électronique REDCap via un navigateur internet.

## 6.6. Propriété des données

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

## 7. ASPECTS STATISTIQUES

### 7.1. Justification statistique de la taille de l'échantillon

S'agissant d'une étude exploratoire et au vue du peu de données concernant le dosage de ghréline chez la femme opérée de chirurgie bariatrique enceinte, le nombre de sujet a été été calculé sur base de nos données personnelles. Celles-ci montrent que le niveau basal moyen de ghréline chez les femmes enceintes SG est de 13,2 pg / ml avec un écart type de 9,6 pg / ml. La largeur attendue de l'intervalle de confiance à 95 % sera de 5,3 pg/ml pour n = 50 sujets. Il est donc prévu d'inclure 50 patientes.

## **7.2. Description des méthodes statistiques**

Une corrélation sera recherchée entre les taux de ghréline plasmatique mesurés au 2<sup>ème</sup> trimestre et le poids de naissance en univarié puis en multivarié ajusté sur les autres paramètres pouvant influencer le poids de naissance et en particulier les paramètres nutritionnels et obstétricaux. Le taux de ghréline sera également comparé chez les femmes ayant un enfant petit pour l'âge gestationnel (PAG) ou non.

## **7.3. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides**

Les patientes pour qui le dosage de ghréline, répondant à l'objectif principal, sera manquant ne feront pas partie de l'analyse statistique.

# **8. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE**

## **8.1. Qualification des intervenants**

L'investigateur coordonnateur, la personne qualifiée ou le responsable scientifique s'assure que les intervenants de la recherche sont qualifiés pour les tâches qui leur incombent.

## **8.2. Qualité des données**

Le contrôle de la qualité des données dans les cahiers d'observation lors des analyses statistiques consiste à vérifier que les données sont complètes, cohérentes et plausibles. En cas d'anomalie, il sera demandé à l'investigateur de corriger. Si une vérification est nécessaire dans un document-source, elle ne pourra être effectuée que par un membre de l'équipe médicale encadrant le sujet.

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche ne s'est pas opposée à l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

# **9. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX**

## **9.1. Rôle du promoteur**

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche et par délégation le Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique -

Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

## **9.2. Modalités d'information des sujets**

Conformément à l'article L1121-1-1 du Code de la Santé Publique, aucune recherche non interventionnelle ne peut être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée après que lui a été délivré une information prévue à l'article L11222-1 du même code.

Une copie du document d'information est remise à la personne préalablement à sa participation à la recherche.

L'information donnée au sujet sera notifiée dans son dossier médical.

Le recueil du formulaire de consentement du sujet sera notifié dans son dossier médical par l'investigateur ou la personne qualifiée qui la recueille.

Dans le cas d'une réutilisation secondaire des données/échantillons, la réutilisation sera réalisée dans le cadre d'un projet de recherche ayant le même objectif de recherche, à savoir, mieux comprendre et mieux expliquer le retard de croissance fœtale.

Egalement, dans l'éventualité où cette réutilisation secondaire a lieu, une information spécifique au projet sera établie et les patients concernés auront la possibilité de s'opposer à cette recherche sachant que leur consentement signé aura été obtenu via leur participation au projet FG-Sleeve. Cette information spécifique se fera via le site internet mentionné dans la note d'information FG-sleeve.

Le site internet [www.cinfo.fr](http://www.cinfo.fr) mentionnera :

- Les recherches réalisées sur base des données et /ou échantillons des patientes ayant participées à FG-Sleeve avec les notes d'informations spécifiques à ces projets de recherche ultérieurs
- Les résultats globaux des projets de recherche réalisés ; Aucune donnée individuelle ne sera présente sur ce site ; seules des données agrégées seront visibles.
- Ce site internet sera accessible à un large public, sans restrictions d'accès.

## **9.3. Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes**

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche répondant à la définition du 3° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

## **9.4. Information de l'ANSM**

Le promoteur AP-HP transmettra, pour information à l'ANSM, l'avis favorable du CPP et le résumé du protocole.

## **9.5. Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés**

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

### **Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 003**

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée » (MR-003). L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

## **9.6. Modification de la recherche**

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP.

La note d'information et les modalités de recueil de la non-opposition pourront être révisées si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle.

## **9.7. Responsabilités de l'investigateur vis-à-vis du promoteur**

L'investigateur coordonnateur ou la personne qualifiée s'engage à fournir au promoteur les informations relatives aux inclusions des sujets dans la recherche.

## **9.8. Rapport final de la recherche**

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-67 du CSP est établi et signé par le promoteur et l'investigateur.

### **eArchivage**

Les documents spécifiques d'une recherche non interventionnelle impliquant la personne humaine seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant :
  - les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
  - les avis du CPP
  - les courriers de correspondance,
  - la liste ou registre d'inclusion,
  - les annexes spécifiques à la recherche
  - le rapport final de la recherche.

- Les documents de recueil des données.

Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire des notes d'information comprenant le recueil de la non-opposition.

## **10. FINANCEMENT**

Financement INSERM.

## **11. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

L'APHP devra obligatoirement être mentionnée dans les affiliations du ou des auteurs des publications qui résulteront de cette recherche et mentionner le promoteur AP-HP (DRCI) et la source de financement si votre projet résulte d'un appel d'offres (par exemple le PHRC national ou régional), et nous en adresser un exemplaire (cf. ci-dessous les modalités d'affiliation et de mention du promoteur et des financeurs).

### **11.1. Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets promus par l'AP-HP**

- Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance
- Cependant, si la recherche est financée dans le cadre d'un appel d'offre interne de l'AP-HP, la première affiliation devrait être « AP-HP »
- Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule (;)
- L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « **AP-HP** » en premier dans l'adresse suivi précisément par : AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France

### **11.2. Mention du promoteur AP-HP (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit**

- "The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation)"

### **11.3. Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit**

**Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> (ajouter le n° numéro d'enregistrement quand la recherche est enregistrée).**

## **12. BIBLIOGRAPHIE**

1. Thereaux J, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. PMID:31383618
2. Johansson K, et al. N Engl J Med. 2015. PMID:25714159
3. Kwong W, et al. Am J Obstet Gynecol. 2018. PMID:29454871
4. Charles A, et al. Am Surg. 2005. PMID:15869139
5. Jans G, et al. Adv Nutr. 2015. PMID:26178026

6. Matusiak K, et al. J Ob 2014. PMID:24804085
7. Vaiserman A, et al. Aging Res Rev. 2019. PMID:31473332
8. Grayson BE, et al. Sci Transl Med. 2013. PMID:23966301
9. **Facchiano E, et al. Surg Obes Relat Dis. 2012. PMID:21955747**
10. **Chevrot A, et al. Am J Obstet Gynecol 2016. PMID: 26627725**
11. Angrisani L, et al. Obes Surg. 2015. PMID:25835983
12. **Ciangura C, et al. Obes Surg. 2019. PMID:31493139**
13. **Coupaye M, et al. Surg Obes Relat Dis. 2018) PMID:30146424**
14. Nakahara K, et al. Endocrinology. 2006, PMID:16339208
15. Kahveci H, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015. PMID:25068948
16. Spann RA, et al. Clin Sci (Lond) 2018. PMID:29167317
17. Valsamakis G, et al. Eur J Endocrinol, 2010. PMID:20194524
18. Fuglsang J, et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2005. PMID:15853824
19. **Bernard A, et al. Nutrients 2021. PMID: 33800516**

### **13. LISTE DES ADDENDA**

#### **13.1. Liste des Investigateurs principaux et services impliqués dans la recherche**

<b>Nom - prénom</b>	<b>Fonction dans la recherche</b>	<b>Service d'affectation</b>
Séverine LEDOUX	Investigateur coordonnateur Inclusion et recueil des données Analyses statistiques	Exploration fonctionnelles
Aude PACHECO	Investigateur Inclusion et recueil des données	Exploration fonctionnelles
Ouidad SAMI	Investigateur Inclusion et recueil des données	Exploration fonctionnelles
Maud Le Gall	Dosages de ghréline	Inserm
Fabien Guimot	Analyse du placenta	Anatomopathologie Robert Debré