« Analyse de l'influence du By-Pass gastrique sur la pharmacocinétique de médicaments courants »
ABSORGYP

PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE NE COMPORTANT QUE DES RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES

Version N°2.0 du 22/09/2025
Code projet : APHP230873 / N° IDRCB : 2024-A01554-43

Investigateur coordonnateur : Pr Vincent JULLIEN
Service de Pharmacologie
Hôpital Jean Verdier, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
93140 Bondy
Tél : 01 48 02 62 28
Courriel : vincent.jullien@aphp.fr

Responsable scientifique : Pr Christophe TRESALLET
Service de chirurgie digestive, bariatrique et endocrinienne
Hôpital Avicenne, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
93000 Bobigny
Tél : 01 48 95 58 65
Courriel : christophe.tresallet@aphp.fr

Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
et par délégation : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
Référent projet DRCI-Siege: Charline MENANTEAU
Tél : 01.40.27.41.78
Courriel : charline.menanteau@aphp.fr

Structure chargée du suivi de la recherche : Unité de Recherche Clinique (URC)
Hôpital Avicenne
Référent projet DRCI-URC : Houda ALLALOU
Tél : 01 48 95 74 07
Courriel : houda.allalou@aphp.fr

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

Docusign Envelope ID: 7C8234F9-6007-4FFC-BD43-6BEF40C36EA7

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche

Code de la Recherche : APHP230873

Titre : « Analyse de l'influence du By-Pass gastrique sur la pharmacocinétique de médicaments courants » ABSORGYP

Version N°2.0 du : 22 / 09 / 2025

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

L'investigateur coordonnateur :
Pr JULLIEN Vincent
Service de Pharmacologie
Hôpital Jean Verdier
Avenue du 14 juillet
93143 Bondy

Date : 12 novembre 2025 | 15:38 CET
Signature :

Signé par :
Pr Vincent JULLIEN
5BC5BA5C203C40E...

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

Date : 12 novembre 2025 | 18:08 CET
Signature :

DocuSigned by:
Yannick VALCHER
86016AAFDBC044F...

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

TABLE DES MATIÈRES

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE 5

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE 9

2.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE 9
2.2 HYPOTHESES DE LA RECHERCHE 11
2.3 DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX 11
2.4 DESCRIPTION DES ACTES PRATIQUES OU PRODUITS UTILISES CONFORMEMENT A LEUR UTILISATION COURANTE 12
2.5 DESCRIPTION DES ACTES ET DES PROCEDURES AJOUTEES PAR LA RECHERCHE 12
2.6 RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE 12

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE 12

3.1 OBJECTIF PRINCIPAL DE LA RECHERCHE 12
3.2 OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA RECHERCHE 12

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE 13

4.1 CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL 13
4.2 CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES 13

5 DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE 13

5.1 PLAN EXPERIMENTAL 13
5.2 NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS 14
5.3 DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR REDUIRE ET EVITER LES BIAIS 14

6 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE 14

6.1 CALENDRIER DE LA RECHERCHE 15
6.2 TABLEAU OU SCHEMA RECAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE 17
6.3 DISTINCTION SOIN-RECHERCHE 17
6.4 COLLECTION BIOLOGIQUE 18

7 CRITERES DE SELECTION 18

7.1 CRITERES D'INCLUSION 18
7.2 CRITERES DE NON INCLUSION 18
7.3 MODALITES DE RECRUTEMENT 19

8 REGLES D'ARRET 19

8.1 CRITERES ET MODALITES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE D'UN SUJET 19

9 EVALUATION DE L'EFFICACITE 20

9.1 DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE 20

10 VIGILANCE 20

11 COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE 20

11.1 COMITE DE PILOTAGE 20

12 GESTION DES DONNEES 21

12.1 MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES 21
12.2 IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE 21
12.3 DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE 21
12.4 TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES 22
12.5 PROPRIETE DES DONNEES 22

13 ASPECTS STATISTIQUES 22

13.1 DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES. 22
13.2 HYPOTHESES DE CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES ET RESULTAT 23

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

13.3 DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU 23
13.4 METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES 23

14 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE 23

14.1 ORGANISATION GENERALE 23
14.2 CAHIER D'OBSERVATION 24
14.3 GESTION DES NON CONFORMITES 24
14.4 AUDIT 24
14.5 ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL 24

15 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX 25

15.1 MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE 25
15.2 INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER A UNE AUTRE RECHERCHE OU PERIODE D'EXCLUSION PREVUE A L'ISSU DE LA RECHERCHE, LE CAS ECHEANT 25
15.3 INDEMNISATION DES SUJETS 25
15.4 INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRETANT A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE 26
15.5 OBLIGATIONS LEGALES 26
15.6 DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES CPP 26
15.7 INFORMATION DE L'ANSM 26
15.8 DEMARCHES RELATIVES A LA REGLEMENTATION INFORMATIQUES ET LIBERTES 26
15.9 MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE 26
15.10 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE 26
15.11 ARCHIVAGE 27

16 FINANCEMENT ET ASSURANCE 27

16.1 SOURCE DE FINANCEMENT 27
16.2 ASSURANCE 27

17 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION 27

17.1 MENTION DE L'AFFILIATION DE L'AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L'AP-HP 27
17.2 MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCI) DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT 27
17.3 MENTION DU FINANCEUR DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT 28

18 BIBLIOGRAPHIE 28

19 LISTE DES ADDENDA 30

19.1 ADDENDUM 1 : LISTE DES INVESTIGATEURS 30

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre complet	«Analyse de l'influence du By-Pass gastrique sur la pharmacocinétique de médicaments courants »
Acronyme/référence	ABSORGYP
Investigateur coordonnateur	Pr JULLIEN Vincent Service de Pharmacologie, Hôpital Jean Verdier 01 48 02 62 28 vincent.jullien@aphp.fr
Responsable scientifique	Pr Christophe TRESALLET Service de chirurgie digestive, bariatrique et endocrinienne, Hôpital Avicenne 01 48 95 58 65 christophe.tresallet@aphp.fr
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Méconnaissance de l'absorption digestive des médicaments utilisés dans le syndrome métabolique (SM) avant et après gastric by-pass (GBP) chez le patient obèse
Objectif et critère d'évaluation principal	L'objectif principal est d'étudier les modifications de clairance apparente du candesartan, de l'amlodipine, de la metformine et de la rosuvastatine, utilisés dans le traitement du syndrome métabolique chez le patient obèse, entre la période préopératoire puis 1 mois après la réalisation d'un GBP. Critère d'évaluation principal : Différence de clairance apparente des médicaments étudiés entre la phase préopératoire et la phase post-opératoire à 1 mois après la chirurgie
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	Objectifs : Pour les molécules choisies, étudier en référence au dosage effectué en pré opératoire : - Déterminer les modifications de clairance apparente à 6 mois après la chirurgie par gastric by pass par rapport à la phase pré-opératoire - Analyser les modifications de clairance apparente en fonction de la perte de poids et de la modification du rapport masse grasse/masse maigre à 1 et 6 mois après chirurgie - Déterminer les modifications des volumes de distribution apparents entre la phase pré-opératoire et 1 mois puis 6 mois après la chirurgie - Analyser les modifications des volumes de distribution apparents en fonction de la perte de poids corporel, de la modification du rapport masse grasse/masse maigre à 1 et 6 mois après chirurgie - Selon les résultats obtenus, recommander pour ces molécules les changements de posologies nécessaires ou de classes thérapeutiques Critères d'évaluation secondaires : - Différence de clairance apparente des 4 médicaments étudiés entre la phase préopératoire et la phase post-opératoire à 6 mois après la chirurgie par gastric by pass - Evolution de clairance apparente en fonction de la diminution de poids corporel, de la modification de la proportion masse grasse/masse maigre corporelle, mesurée par impédancemétrie bioélectrique et/ou par absorptiométrie bioénergétique (DEXA) entre la période pré opératoire et à 1 mois, puis à 6 mois après la chirurgie

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

	- Différences des valeurs des volumes de distribution apparents entre la phase pré-opératoire et 1 mois puis 6 mois après la chirurgie - Evolution du volume de distribution apparent en fonction de la diminution de poids corporel et de la modification de la proportion masse grasse/masse maigre corporelle entre la période pré opératoire et 1 mois, puis à 6 mois après la chirurgie - Posologies calculées permettant d'atteindre 1 mois et 6 mois après la chirurgie les AUC calculées avant chirurgie ainsi que les AUC décrites chez les patients non obèses..
Schéma expérimental	Etude pharmacocinétique et multicentrique qui a pour objectif d'étudier, chez des patients opérés d'un GBP, la biodisponibilité de quatre molécules : du candésartan, de l'amlodipine, de la metformine et de la rosuvastatine
Population concernée	Patients éligibles à une chirurgie bariatrique de type by-pass et traités pour un syndrome métabolique

Critères d'inclusion	- Age ≥ 18 ans
	- Patients ayant bénéficié d'un parcours bariatrique complet, éligibles à une chirurgie bariatrique après validation de l'indication opératoire dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire dédiée à l'obésité, en accord avec les critères HAS : obésité morbide avec IMC > 40 kg/m^2 ou obésité sévère avec IMC >35Kg/m^2
	- Porteurs d'une comorbidité en lien avec un des éléments du syndrome métabolique pouvant être améliorée par la chirurgie : diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie.
	- Patients traités en pré-opératoire depuis au moins 2 semaines par une ou plusieurs des molécules destinées à contrôler le syndrome métabolique et choisies pour notre étude :
	  - Antihypertenseur : amlodipine ; candesartan,
	  - Hypolipémiant : rosuvastatine
	  - Hypoglycémiant : metformine
	- Patients destinés à être opérés d'un gastric bypass en Y
	- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Critères de non inclusion	- Antécédent de chirurgie bariatrique restrictive (sleeve) - Antécédents d'insuffisance rénale ou hépatocellulaire - Patient en cours de traitement ou ayant arrêté depuis moins d'un mois un traitement par un médicament pouvant modifier la clairance des molécules étudiées : inducteur ou inhibiteur enzymatique (antiprotéases boostés, macrolides, antifongiques azolés, jus de pamplemousse, rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis), probénécide, anti-inflammatoires non stéroïdiens - Patient traité par un médicament pouvant modifier la biodisponibilité des médicaments associés : anti-acides contenant de l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, pansements gastriques - Patients pour lesquels il est impossible de donner un consentement éclairé (barrière linguistique) - Patients participant à un essai clinique médicament Patient sous protection juridique (tutelle, curatelle) - Femme enceinte ou allaitantes
Actes ou Produit faisant l'objet de la recherche	Médicaments courants utilisés pour le traitement du syndrome métabolique
Groupe comparateur	Non applicable

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche	Nécessité de 3 x 6 = 18 prélèvements sanguins non réalisés dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients afin d'effectuer les dosages des molécules étudiées : 6 prélèvements avant la chirurgie, 6 après le GBP à 1 et 6 mois.
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	- Poursuite de la prescription, adaptation ; modification ou arrêt de la prise des molécules utilisées pour le traitement du syndrome métabolique selon les résultats pharmacocinétiques obtenus après GBP - Optimiser le traitement du syndrome métabolique chez les patients obèses avant et après chirurgie bariatrique - Mieux connaitre la pharmacocinétique des médicaments largement utilisés dans le syndrome métabolique selon le poids et la modification du tractus digestif induit par le GBP. - Lutter contre les prescriptions médicamenteuses inutiles, inefficaces ou dangereuses
Risques et contraintes minimes ajoutés par la recherche	Aucun risque puisque les médicaments dosés sont ceux déjà pris par les patients pour le traitement de leur syndrome métabolique. Les prélèvements sanguins supplémentaires en préopératoire puis en post opératoires (à 1 mois puis à 6 mois) constituent une contrainte minime pour les patients.
Déroulement pratique	Seront inclus dans l'étude des patients recevant les molécules étudiées dans le cadre de leur traitement du syndrome métabolique Pour chaque molécule : Des prélèvements sanguins seront réalisés à 3 périodes différentes : - Période I: avant chirurgie (1 et 3 mois avant la chirurgie) - Période II : 1 mois après la chirurgie (35 ± 7 jours après la chirurgie) - Période III : 6 mois après la chirurgie (180 ± 14 jours après la chirurgie) A chaque période, le patient recevra son traitement à la posologie prescrite. Les prélèvements seront réalisés aux temps suivants : T0 (avant prise), T30 minutes, T1h, T2h, T4h, T6h après la prise du médicament. L'objectif est de limiter les déplacements et consultations supplémentaires pour les patients inclus à cause de la recherche. Les dosages sanguins seront couplés aux consultations habituelles, dans la mesure du possible: 1. Une série de dosages pré opératoire lors de la dernière consultation chirurgicale ou en nutrition endocrinologie entre 3 et 1 mois avant la chirurgie 2. Deux séries de dosages réalisés à l'occasion des consultations post opératoires habituelles du premier et sixième mois.
Nombre de sujets sélectionnés	Nombre de sujets par molécule : - Candesartan : N= 10 - Amlodipine : N= 19 - Metformine : N= 17 - Rosuvastatine : N= 18
Nombre de centres	- 6 Centres hospitaliers français
Calendrier de la recherche	- Durée d'inclusion : 24 mois - Durée de participation (traitement + suivi) : 9 mois - Durée totale : 33 mois

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	Environ 0,4 patients par centre et par mois.
Analyse statistique	**Critère de jugement principal :** Pour chacune des quatre molécules, la différence de clairance apparente sera calculée entre la valeur préopératoire et la valeur à un mois après la chirurgie. Une comparaison sera réalisée en utilisant un t-test apparié. Compte-tenu des quatre comparaisons réalisées, une correction de la p-value sera effectuée avec la méthode de Bonferroni. Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.
Source de financement	AP-HP

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

2.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE

2.1.1 Sur la pathologie

Le surpoids et l'obésité sont devenus une préoccupation majeure de santé publique, concernant plus de 30 % de la population (1). Cette pathologie conduit à une réduction très importante de la qualité et de l'espérance de vie en lien avec l'apparition de nombreuses comorbidités (2).

Le syndrome métabolique (SM), conséquence entre-autre de l'insulino-résistance, est très fréquemment associé aux patients en situations d'obésité. Ce SM doit être recherché et traité parmi les autres comorbidités potentiellement sévères. Sa prévalence varie selon les définitions et les populations étudiées mais augmente de façon épidémique pour atteindre environ 30% de la population des pays industrialisés et probablement plus de 50% des patients obèses (3). Sa définition actuelle repose sur la présence d'au moins 3 critères sur les 5 retenus par la définition internationale (4) : augmentation du tour de taille (adiposité abdominale), élévation de la triglycéridémie ou prise d'un médicament hypolipidémiant, diminution du cholestérol HDL, élévation de la tension artérielle (systolique ≥ 130mmHg et/ou diastolique ≥ 85 mmHg) ou prise de médicaments anti hypertenseurs, élévation de la glycémie à jeun (≥ 1g/l) ou prise de médicaments hypoglycémiants.

Chacun des éléments du SM exerce un effet cumulatif, mais difficilement individualisable les uns des autres, sur le développement de nombreuses pathologies graves, en particulier cardiovasculaires (5) ou comme facteur de risque indépendant de développer certains cancers (6).

Dans ce contexte, la chirurgie bariatrique apparaît comme une solution thérapeutique efficace en cas d'obésité massive et/ou associé à un syndrome métabolique sévère, afin de provoquer une perte de poids destinée à traiter les comorbidités en particulier du SM, pour en éviter les complications et augmenter très significativement l'espérance de vie en bonne santé des patients. Parmi les procédures chirurgicales utilisées, le Gastric Bypass (GBP) est actuellement reconnu comme étant un traitement efficace de l'obésité avec SM. Cette chirurgie repose à la fois sur une réduction de la capacité de l'estomac et sur une malabsorption par la confection d'un raccourci du circuit digestif, court-circuitant la portion pancréatico-bilio-duodénale du tractus digestif. Cela créé des modifications majeures de l'absorption de la plupart des nutriments comme des traitements médicamenteux. Il a été largement constaté qu'un certain nombre de médicaments absorbés par voie orale voyaient leur biodisponibilité et donc leur efficacité considérablement réduites ou perturbées : antibiotiques, contraception orale, anticoagulation, antalgiques, antidépresseurs etc… (7-9). Lorsque l'absorption pré- et post-opératoire de certaines molécules ont été étudiées, que cela soit après sleeve gastrectomie ou après GBP, les données publiées restent peu précises ou contradictoires (10). Ainsi, les publications identifient parfois une réduction d'efficacité de certains médicaments courants, l'absence d'effet voire même parfois une augmentation de leur concentration sanguine, après chirurgie bariatrique. Les auteurs s'accordent à reconnaitre qu'il apparait urgent d'étudier la pharmacocinétique et l'efficacité de la plupart des molécules au regard du nombre croissant de procédures chirurgicales bariatriques attendues dans les années à venir (10).

Notre projet de recherche vise à étudier les modifications éventuelles de l'absorption des médicaments parmi les plus fréquemment prescrits dans la population en situation d'obésité présentant un syndrome métabolique et pour lesquels il n'existe que peu ou pas de données sur leur pharmacocinétique après GBP.

Nous avons ainsi sélectionné les principales classes médicamenteuses prescrites dans le cadre du syndrome métabolique chez des patients destinés à être opérés d'un GBP : anti-hypertenseurs, antidiabétiques oraux ; hypolipémiants. Parmi celles-ci, nous avons retenus des médicaments très largement prescrits et pour lesquels il n'y a pas ou très peu de données sur leur absorption pré et post GBP : amlodipine, candésartan ; metformine et rosuvastatatine.

Il n'y a en effet actuellement aucune donnée disponible sur l'influence potentielle du GBP sur la pharmacocinétique de l'amlodipine et du candésartan.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

Concernant la metformine, une seule étude a étudié la pharmacocinétique en présence d'un bypass, et ce en comparaison avec des volontaires sains. Néanmoins, cette étude ne comportait pas d'analyse pharmacocinétique avant la chirurgie, et le délai post-bypass était de plus très variable d'un patient à l'autre (17 ± 13.5 mois), ce qui ne permet pas de différencier l'effet du bypass de celui de la perte de poids sur la pharmacocinétique de la metformine (11).

Une seule étude est également disponible pour la rosuvastatine, mais les données disponibles sont très partielles. En effet elle ne comporte pas de description des concentrations avant GYP. De plus, l'évolution des concentrations en fonction du temps écoulé après chirurgie était très fluctuante d'un patient à l'autre, probablement en raison de l'absence de normalisation des temps de prélèvement. Certaines concentrations étaient mesurées en résiduel (juste avant l'administration de rosuvastatine) tandis que d'autres étaient mesurées au pic plasmatique (12). Il n'y a donc à ce jour aucune étude permettant de conclure quant à l'impact du GBP sur la pharmacocinétique des 4 molécules que nous souhaitons étudier.

2.1.2 Sur les stratégies/procédures de référence

A propos du traitement de l'hypertension artérielle (HTA) : La prévalence de l'hypertension artérielle augmente rapidement avec l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m^2) ; passant de 17% pour un IMC normal <25 à 43% pour un IMC≥40. L'obésité comme l'hypertension représentent des facteurs indépendants et cumulatifs de risques d'accidents cardiovasculaires (AVC, insuffisance cardiaque, infarctus, arythmies, morts subites etc…), responsables de 70% des décès dans la population obèse (13). Ces hypertensions sont souvent résistantes ; nécessitant des polythérapies dont les interactions sont mal connues et peu maîtrisées chez l'obèse. Les facteurs responsables de l'HTA sont en effet nombreux et intriqués : augmentation de la sensibilité du système rénine-angiotensine aldostérone, déséquilibre de la régulation du système sympathique/parasympathique, modification de la réponse rénale aux thiazidiques etc (14). Par ailleurs, après chirurgie bariatrique, plus de 70% des patients voient leur HTA améliorée sans que l'on puisse préjuger des molécules à arrêter ou à reconduire préférentiellement (14). Parmi les traitements les plus prescrits chez les sujets hypertendus obèses, Il n'y a aucune donnée disponible sur l'absorption de l'amlodipine comme du candésartan. Il parait dont très intéressant de connaitre leur absorption en pré et post opératoire d'un GBP.

A propos du diabète : l'association entre obésité et diabète de type 2 (DT2) est telle que l'on parle globalement du concept de « diabésité ». En effet, 44% des cas de diabètes dans le monde ont un lien direct avec le surpoids ou l'obésité et la majorité des obèses présentent un DT2. Cette association entre DT2 et obésité pourrait multiplier le risque de mortalité par 7 (14). Le traitement médicamenteux seul du DT2, en particulier avec la metformine, permettrait de normaliser la glycémie à 3 ans pour 17% des patients et associée à une modification des conditions de vie (alimentation, activité physique etc..) chez 35% d'entre eux. La chirurgie bariatrique est un élément de traitement important du DT2 en permettant une amélioration rapide post opératoire du DT2 dans 80% des cas (15) voire permettrait une guérison ou une rémission durable pour 30% des patients (16). C'est cependant bien la combinaison entre la réduction de poids grâce à la chirurgie bariatrique et les traitements hypoglycémiants, qui permettait d'espérer le plus fort taux de normalisation de la glycémie. Là aussi ; les données au-delà de 5 ans après la chirurgie bariatrique sont floues sur le taux de reprise de médicaments hypoglycémiants (15). Les données d'absorption de la metfomine après GBP sont encore inconnues. Il apparait donc fondamental de disposer de données pharmacologiques fiables sur cette molécule universellement utilisée et qui reste très fortement prescrites après GBP.

A propos de la dyslipidémie : De nombreux phénomènes physiopathologiques semblent expliquer une incidence d'environ 70% de dyslipidémies chez les patients obèses : insulino résistance, augmentation de la lipogenèse *de novo* au niveau hépatique et au niveau intestinal, augmentation de la production de particules riches en triglycérides, altération du métabolisme lipidiques par la production de cytokines pro-inflammatoires etc…La perte de poids et l'activité physique améliorent très significativement les paramètres lipidiques. Quant à la chirurgie bariatrique, elle permet des résultats très intéressants, en particulier le GBP, en réduisant le taux de triglycérides chez 63% des patients, de LDL-C dans 30% et augmente les HDL chez 40% d'entre eux (17). Les traitements médicamenteux, en particulier la classe des statines en première ligne, sont très utilisés avec un effet hypolipémiant similaire chez les patients obèses ou non. Malgré son efficacité sur les paramètres lipidiques, de nombreux patients vont devoir poursuivre leur traitement ou le reprendre après GBP. Certains auteurs considèrent même que si l'amélioration des taux d'HDL et la diminution du taux de triglycérides sont très significativement associés à la réalisation d'un GBP, la plupart des patients en post opératoire doivent pourtant poursuivre leur traitement hypolipémiant (18). Dans ce contexte, il apparait très intéressant de connaitre l'absorption de la rosuvastatine non seulement avant mais aussi après la réalisation d'un GBP.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

2.2 Hypothèses de la recherche

Cette étude vise à étudier la pharmacocinétique de médicaments administrés *per os*, parmi les plus fréquemment prescrits en médecine de ville comme en médecine hospitalière, chez des patients opérés d'un GBP pour obésité associé à un syndrome métabolique. Paradoxalement, malgré leur fréquence d'utilisation, très peu de données, des données contradictoires ou l'absence de données caractérisent les molécules que nous souhaitons étudier.

Le nombre de patients opérés de GBP est en forte croissance car leur espérance de vie rejoint celle de la population générale lorsque leur poids s'est normalisé. Pour autant, si la perte pondérale induite par la chirurgie permet d'améliorer, plus rarement de guérir les comorbidités associées au syndrome métabolique, la majorité des patients devront poursuivre leurs traitements ou les modifier.

Il apparaît donc indispensable de connaître la pharmacocinétique des médicaments antihypertenseurs, hypolipémiants ou hypoglycémiants, qu'ils seront appelés à prendre au cours de leur existence afin d'en adapter éventuellement la posologie voire de changer de classe thérapeutique si leur absorption est insuffisante après GBP.

Par ailleurs, comme cela semble être constaté dans certaines études, la pharmacocinétique de nombreuses molécules est appelée à varier dans le temps chez ces patients opérés (19), probablement en raison de la perte de poids elle-même mais aussi possiblement en raison de phénomènes adaptatifs du tractus digestif.

L'étude de la pharmacocinétique des molécules utilisées pour le traitement habituel du syndrome métabolique chez la plupart des patients obèses, devrait permettre de : cibler les sites d'absorptions privilégiés sur le tractus digestif des molécules étudiées, d'étudier les variations d'absorption liées au GBP mais aussi les modifications pharmacocinétiques liées à la perte de poids et ce, en fonction du temps. En effet, les capacités métaboliques peuvent aussi bien être diminuées qu'augmentées chez le patient obèse par apport au sujet sain (20,21), de sorte que la clairance des médicaments peut aussi bien augmenter que diminuer après normalisation du poids. Il est donc difficile de prédire la pharmacocinétique des médicaments immédiatement ou longtemps après GYP. Les résultats obtenus devraient permettre d'adapter au mieux les traitements chez ces patients, que ce soit dans le changement des posologies administrées comme dans le choix des molécules.

2.3 Description de la population à étudier et justification de son choix

Le surpoids et l'obésité sont devenus une préoccupation majeure de santé publique, concernant plus de 30 % de la population (1). Cette pathologie dont l'incidence devient épidémique conduit à une réduction très importante de la qualité et de l'espérance de vie en lien avec l'apparition de nombreuses comorbidités (2).

Le syndrome métabolique (SM), conséquence entre-autre de l'insulino-résistance, est ainsi très fréquemment associé aux situations d'obésité. Ce SM doit être recherché et traité parmi les autres comorbidités potentiellement sévères. Sa prévalence varie selon les définitions et les populations étudiées mais augmente de façon épidémique pour atteindre environ 30% de la population des pays industrialisés (3). Sa définition actuelle repose sur la présence d'au moins 3 critères sur les 5 retenus par la définition internationale (4) : augmentation du tour de taille (adiposité abdominale), élévation de la triglycéridémie ou prise d'un médicament hypolipidémiant, diminution du cholestérol HDL, élévation de la tension artérielle (systolique ≥ 130mmHg et/ou diastolique ≥ 85 mmHg) ou prise de médicaments anti-hypertenseurs, élévation de la glycémie à jeun (≥ 1g/l) ou prise de médicaments hypoglycémiants.

Afin d'améliorer la qualité de vie, de réduire la morbidité associée au syndrome métabolique et gagner en espérance de vie, la chirurgie bariatrique constitue un traitement de choix pour les patients éligibles.

En tant que centre labélisé pour la prise en charge de l'obésité, tant sur le plan médical que chirurgical et situé dans un territoire où la prévalence de cette pathologie est très forte, notre choix d'étude s'est naturellement porté sur ce sujet. Par ailleurs, le syndrome métabolique et les traitements médicamenteux administrés étant peu ou pas étudiés chez les patients opérés d'un GBP, il nous est apparu nécessaire de nous concentrer sur les molécules parmi les plus prescrites afin d'en connaitre la pharmacocinétique pré et post opératoire. Cela devrait nous permettre de mieux comprendre leurs effets (positifs, neutres ou négatifs) sur les paramètres du SM que l'on a choisi d'étudier et de mieux appréhender leur pharmacocinétique en fonction de la perte de poids, de la modification du rapport masse grasse/masse maigre et de la modification du circuit digestif généré par le GBP.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.

2.4 Description des actes pratiqués ou produits utilisés conformément à leur utilisation courante

Les produits utilisés sont des médicaments pris quotidiennement par les patients (obèses ou non) porteurs d'un syndrome métabolique. Nous souhaitons étudier la pharmacocinétique des chefs de file de chacune des classes thérapeutiques utilisées pour traiter le SM : pour les anti hypertenseurs : l'amlodipine (inhibiteur calcique) et le candésartan (inhibiteur de l'angiotensine II) ; pour les hypolipémiants: la rosuvastatine (statine), pour les hypogycémiants : la metformine (biguanide). Il ne sera donc pas administré de médicaments supplémentaires ou différents de ceux que les patients inclus dans cette étude prennent déjà pour traiter leur SM.

2.5 Description des actes et des procédures ajoutées par la recherche

Cette recherche va nécessiter 3 séries de prélèvements sanguins supplémentaires, non réalisés dans le cadre du suivi pré- et post-opératoire habituels des patients intégrés dans un circuit bariatrique. Chaque prélèvement sera réalisé sur tube EDTA (bouchon violet) de 5 ml. En cas de pose de cathéter, celui-ci devra être purgé avant chaque prélèvement.

Pour le dosage sanguin des molécules étudiées :

- Première série de dosages : avant l'intervention pour GBP ; idéalement dans les 3 mois qui précèdent afin d'être au plus près des conditions métaboliques et du poids final avant chirurgie.
- Deuxième série de dosages : à 1 mois post opératoire environ, à l'occasion de la première consultation postopératoire habituelle
- Troisième série de dosages : à 6 mois postopératoire environ : période habituelle de consultation à l'occasion de laquelle la perte de poids après GBP est déjà conséquente et au cours de laquelle le ou les médicaments prescrits pour le SM n'ont pas encore été modifiés ni arrêtés dans l'immense majorité des cas.

2.6 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

Bénéfices pour les patients : connaitre la pharmacocinétique pré- puis post-opératoire des traitements médicamenteux qu'ils prennent quotidiennement pour leur syndrome métabolique, ce qui devrait permettre d'en évaluer l'efficacité, l'inutilité voire même leur dangerosité après GBP et donc aboutir au maintien ; au changement de posologie ou de classe thérapeutique voire à l'arrêt de certaines molécules.

Risques pour les patients : aucun risque connu.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal de la recherche

L'objectif principal est d'étudier les modifications de clairance apparente du candésartan, de l'amlodipine, de la metformine et de la rosuvastatine, utilisés dans le traitement du syndrome métabolique chez le patient obèse, entre la période pré-opératoire puis après la réalisation d'un GBP.

3.2 Objectifs secondaires de la recherche

Pour les molécules choisies, étudier en référence au dosage effectué en pré opératoire :

- Déterminer les modifications de clairance apparente à 6 mois après la chirurgie par gastric by pass par rapport à la phase pré-opératoire
- Analyser les modifications de clairance apparente en fonction de la perte de poids et de la modification du rapport masse grasse/masse maigre à 1 et 6 mois après chirurgie
- Déterminer les modifications des volumes de distribution apparents entre la phase pré-opératoire et 1 mois puis 6 mois après la chirurgie
- Analyser les modifications des volumes de distribution apparents en fonction de la perte de poids corporel, de la modification du rapport masse grasse/masse maigre à 1 et 6 mois après chirurgie
- Selon les résultats obtenus, recommander pour ces molécules les changements de posologies nécessaires ou de classes thérapeutiques

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1 Critère d'évaluation principal

Différence de clairance apparente des 4 médicaments étudiés entre la phase préopératoire et la phase post-opératoire à 1 mois après la chirurgie par gastric by pass.

4.2 Critères d'évaluation secondaires

- Différence de clairance apparente des 4 médicaments étudiés entre la phase préopératoire et la phase post-opératoire à 6 mois après la chirurgie par gastric by pass
- Evolution de clairance apparente en fonction de la diminution de poids corporel, de la modification de la proportion masse grasse/masse maigre corporelle, mesurée par impédancemétrie bioélectrique et/ou par absorptiométrie bioénergétique (DEXA) entre la période pré opératoire et à 1 mois, puis à 6 mois après la chirurgie
- Différences des valeurs des volumes de distribution apparents entre la phase pré-opératoire et 1 mois puis 6 mois après la chirurgie
- Evolution du volume de distribution apparent en fonction de la diminution de poids corporel et de la modification de la proportion masse grasse/masse maigre corporelle entre la période pré opératoire et 1 mois, puis à 6 mois après la chirurgie
- Posologies calculées permettant d'atteindre 1 mois et 6 mois après la chirurgie les AUC calculées avant chirurgie ainsi que les AUC décrites chez les patients non obèses

5 DESCRIPTION DE LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

5.1 Plan expérimental

Etude pharmacocinétique et multicentrique qui a pour objectif d'étudier, chez des patients opérés d'un GBP, la biodisponibilité de quatre molécules : du candésartan, de l'amlodipine, de la metformine et de la rosuvastatine.

Pour chaque molécule :

Période I : 1 à 3 mois avant chirurgie
Prise du médicament par voie orale
Prélèvements à T0 (avant prise), T30 minutes, T1h, T2h, T4h, T6h après la prise du médicament.

Période II : 1 mois après la chirurgie (35 ± 7 jours après la chirurgie)
Prise du médicament par voie orale.
Prélèvements à T0 (avant prise), T30 minutes, T1h, T2h, T4h, T6h après la prise du médicament.

Période III : 6 mois après la chirurgie (180 ± 14 jours après la chirurgie)
Prise du médicament par voie orale.
Prélèvements à T0 (avant prise), T30 minutes, T1h, T2h, T4h, T6h après la prise du médicament.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

5.2 Nombre de centres participants

Etude multicentrique

- **Centres recruteurs**

1- CHU Avicenne (APHP 93) : service de chirurgie digestive, bariatrique et endocrinienne - Recrutement en consultation chirurgicale

2- CHR Centre hospitalier du Grand Est de Jossigny (77). Service de chirurgie digestive et bariatrique - Recrutement en consultation chirurgicale

3- CHR de ST Denis (93) ; Service de chirurgie digestive et bariatrique - Recrutement en consultation chirurgicale

4- CHU Bichat (APHP 75) : Service de Chirurgie générale, digestive, bariatrique et oesogastrique - Recrutement en consultation chirurgicale

5- Centre Hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC 94) ; service de chirurgie générale, digestive et de l'obésité - Recrutement en consultation chirurgicale

6- CHU Louis Mourier (APHP 92), service de chirurgie générale ; digestive et de l'obésité - Recrutement en consultation chirurgicale

- **Centres non recruteurs**

1- CRC Avicenne (APHP 93) : Réalisation des prélèvements

2- CIC Bichat (APHP 75) : Réalisation des prélèvements

Pour les autres centres, les prélèvements seront réalisés dans le service recruteur.

5.3 Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante :

n° centre (3 positions numériques) – n°ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

6 DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant.

Personnes dont le consentement est sollicité	Qui informe et recueille le consentement de la personne	A quel moment la personne est informée	A quel moment le consentement de la personne est recueilli
La personne qui se prête à la recherche	L'investigateur principal ou collaborateur chirurgien/médecin nutritionniste déclaré et formé à la recherche lors d'une consultation du parcours bariatrique	Lors d'une visite de soins (médicale ou chirurgicale) lors du parcours bariatrique, si le patient est éligible à une chirurgie bariatrique par gastric by pass et s'il prend l'une des molécules cible de l'étude	Après que la décision de réaliser un gastric by pass ait été validée en RCP obésité et lors de la consultation d'annonce pré opératoire, en moyenne 1 à 3 mois avant la chirurgie

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

6.1 Calendrier de la recherche

Durée de la période d'inclusion	24 mois
Durée de participation des sujets, dont :	
• Durée maximale entre la sélection et l'inclusion	8 mois
• Durée du suivi :	9 mois
Durée total de la recherche	33 mois

6.1.1 Visite de sélection

La visite de sélection aura lieu au cours de l'une des visites de soins entre 1 et 6 mois avant la visite d'inclusion. La sélection du patient se déroule lors de sa progression dans le parcours bariatrique qui s'échelonne sur 6 à 12 mois avant la chirurgie, selon la complexité de la prise en charge, Les patients sélectionnés seront donc entrés dans le parcours bariatrique, présentant un syndrome métabolique pour lequel l'un des médicaments fait partie de l'objet de cette étude. Ce n'est qu'au terme de ce parcours et après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire « obésité » que la décision d'opérer le patient sera validée (ou non), soit d'une chirurgie restrictive de type sleeve, soit d'une chirurgie de type malabsoptive de type gastric by pass. Les patients éligibles à une chirurgie bariatrique par gastric by pass et traités par l'une ou plusieurs des molécules de notre étude pour leur syndrome métabolique se verront proposer lors de la visite médicale ou chirurgicale d'annonce (entre 1 et 3 mois avant le GBP) la signature du consentement.

6.1.2 Visite d'inclusion

La visite d'inclusion correspondra à la consultation d'annonce, entre 1 et 3 mois avant la chirurgie (variabilité importante selon les centres, selon la disponibilité et l'accessibilité aux blocs opératoires, lors de laquelle le consentement sera signé).

Cette visite d'inclusion peut se superposer, selon l'organisation des centres, à la visite avec le chirurgien afin de fixer la date opératoire, ou avec le médecin nutritionniste-endocrinologue référent qui effectue la dernière synthèse du dossier avec le patient, avant son intervention.

Lors de cette visite, l'intégralité du parcours aura déjà été effectué, avec de nombreuses consultations médicales (endocrinologie/nutrition, chirurgie, cardiologie, psychiatre etc…) et paramédicales (psychologues, diététiciennes, coach sportifs etc…) permettant de disposer de données cliniques et biologiques extensives destinées à évaluer le retentissement de l'obésité et à la recherche des complications :

Sur le plan clinique, collecte des :

- Données anthropométriques : indice de masse corporelle (IMC), mesure de la composition corporelle (impédancemétrie/DEXA)
- Comorbidités somatiques en lien avec l'obésité : cardiovasculaires (HTA pour cette étude), métaboliques et endocriniennes (dyslipidémies et hyperglycémies pour cette étude), respiratoires ; mécaniques etc.

Sur le plan biologique ; un bilan complet aura été réalisé :

- Nutritionnel : recherche de carences (protéiques, vitaminiques, anémie etc…) qui auront été corrigées avant la chirurgie
- Endocrinien : recherche d'une endocrinopathie à corriger/stabiliser (ou contre indiquant la chirurgie) : diabète, dysthyroïdie, pathologies surrénaliennes ou hormonales en général, etc…

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

Lors de cette visite, la première série de dosage des médicaments cibles pourra être réalisée (selon l'organisation propre à chaque centre) :

- Première série de dosage : Les prélèvements pour le dosage des médicaments seront réalisés aux temps suivants : T0 (avant prise), T30 minutes, T1h, T2h, T4h, T6h après la prise du médicament.

Les prélèvements seront réalisés au centre de recherche clinique (CRC) et au centre d'investigation clinique (CIC) pour les centres d'Avicenne et de Bichat. Pour les autres centres, les prélèvements seront réalisés dans le service recruteur.

6.1.3 Visites de suivi de la recherche

Afin de minorer les déplacements des patients en lien avec la recherche, les visites de suivi seront, dans la mesure du possible, superposées aux visites cliniques obligatoires du parcours bariatrique pré et post-opératoires:

- Première série de dosage : si non réalisée lors de la visite d'inclusion, lors d'une visite 1 à 3 mois avant la chirurgie.
- Deuxième série de dosages : lors de la consultation chirurgicale à 1 mois postopératoire environ. Cette consultation est classique et son délai quasi identique dans la majorité des services de chirurgie, afin d'évaluer le résultat postopératoire précoce et de dépister d'éventuelles complications tardives. L'examen clinique collecte des données classique IMC (et perte de poids), tension artérielle, examen abdominal (transit, dumping syndrome, douleurs, hématomes, infections) et des cicatrices (recherche d'éventration). Le bilan biologique à 1 mois comporte systématiquement: numération formule sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, et selon les comorbidités pré opératoires : glycémie à jeun et hémoglobine glyquée, lipides ; bilan hépatique, pancréatique, marqueurs cardiaques ; glycémie, lipides etc….

Les prélèvements pour le dosage des médicaments seront réalisés aux temps suivants : T0 (avant prise), T30 minutes, T1h, T2h, T4h, T6h après la prise du médicament.

Aucune imagerie n'est nécessaire lors de ces visites, en dehors d'examens demandés en cas de suspicion de complications postopératoires (échographie abdominale, scanner thoraco-abdomino pelvien).

6.1.4 Visite de fin de la recherche

Visite de dosage à 6 mois post-opératoire :

- Troisième série de dosages : lors de la consultation chirurgicale ou médicale (endocrino-nutrition) à 6 mois postopératoire, selon l'organisation des centres. L'examen clinique sera à nouveau complet : IMC, perte de poids, tension artérielle, examen abdominal et des cicatrices (recherche d'éventration) recherche complications liées au GBP (troubles du transit, reflux gastro œsophagien, dumping syndrome, dysphagie etc.). On y associera la mesure de la composition corporelle (très souvent réalisées dans les centres labélisés) par impédancemétrie bioélectrique ou DEXA. Le bilan biologique est cette fois ci plus complet à la recherche de carences : hémoglobine, ferritine, coefficient de saturation en fer de la ferritine, calcium, vitamine D, B1, B9, B12, protéiques (albumine pré albumine) et des paramètres biologiques du syndrome métabolique présentés par le patient : lipides (cholestérol total, HDL-LDL ; triglycérides) ; glycémie à jeun ± hémoglobine glyquée.

Les prélèvements pour le dosage des médicaments seront réalisés aux temps suivants : T0 (avant prise), T30 minutes, T1h, T2h, T4h, T6h après la prise du médicament.

Cette dernière série de dosages correspond à la visite de fin de recherche.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

6.2 Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

	Visite de sélection – 16mois avant inclusion	Inclusion J0 (1 à 3 mois pré-opératoire)	Visite de suivi 1 à 3 mois pré-opératoire	Visite de suivi 1 mois postopératoire	Visite de fin de la recherche 6 mois postopératoire
Information	✓	✓			
Consentement écrit		✓			
Examen clinique		Récapitulatif de l'ensemble du bilan clinique effectué au cours du parcours bariatrique		IMC, perte de poids dépistage des complications chirurgicales abdominales, tension artérielle	IMC, perte de poids, dépistage des complications chirurgicales (transit, RGO, dumping syndrome, dysphagie), tension artérielle
Bilan biologique		Récapitulatif de l'ensemble du bilan biologique effectué au cours du parcours bariatrique		Numération formule sanguine, ionogramme ; glycémie, lipides, ± bilan hépatique, pancréatique, rénale	Numération formule sanguine, ionogramme ; glycémie (à jeun + HbA1), lipides, dépistage des carences hémoglobine, fer ; coef de saturation, Vitamines D, B1 ; B9 ; B12 ; protéines ± bilan hépatique, pancréatique, rénale
Examens para cliniques					Etude de la composition corporelle : impédancemétrie bioélectrique et/ou absorptiométrie bioénergétique (DEXA)
Prélèvements pour l'étude PK		6 prélèvements de 5ml	6 prélèvements de 5ml *(si non réalisés lors de la visite d'inclusion)*	6 prélèvements de 5ml	6 prélèvements de 5ml

6.3 Distinction soin-recherche

TABLEAU : Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche »

Interventions réalisées dans le cadre de la recherche :	**Actes, procédures et traitements liés aux <u>soins</u>**	**Actes, procédures ajoutés par <u>la recherche</u>**
Consultations	*Examen clinique* *Examens para cliniques*	
Prises de sang	*Bilan biologique : NFS, plaquettes, fonction rénale, bilan hépatique complet, bilan martial, bilan lipidique, glycémique, vitamine (D, B1, B6, B9, B12), ionogramme*	*3 séries de dosages sanguins des molécules étudiées*

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

6.4 Collection Biologique

Les échantillons (2 aliquots de plasma par prélèvement) issus des prélèvements réalisés dans le cadre de la recherche feront l'objet d'une collection biologique temporaire.

Pendant la recherche, la collection sera conservée au laboratoire de Pharmacologie de l'hôpital Jean Verdier) sous la responsabilité de Vincent Jullien pendant une durée de 2 ans.

A la fin de la recherche, les échantillons seront détruits.

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
plasma	15 ml/patient par visite Soit 45ml au total pour les 3 visites	Laboratoire de Pharmacologie Hôpital Jean Verdier	Pr Vincent Jullien	Analyse pharmaco-cinétique	2 ans	destruction

7 CRITERES DE SELECTION

7.1 Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans
- Patients ayant bénéficié d'un parcours bariatrique complet, éligibles à une chirurgie bariatrique après validation de l'indication opératoire dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire dédiée à l'obésité, en accord avec les critères HAS : obésité morbide avec IMC > 40 kg/m^2 ou obésité sévère avec IMC >35Kg/m^2
- Porteurs d'une comorbidité en lien avec un des éléments du syndrome métabolique pouvant être améliorée par la chirurgie : diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie.
- Patients traités en pré-opératoire depuis au moins 2 semaines par une ou plusieurs des molécules destinées à contrôler le syndrome métabolique et choisies pour notre étude :
  - Antihypertenseur : amlodipine ; candesartan,
  - Hypolipémiant : rosuvastatine
  - Hypoglycémiant : metformine
- Patients destiné à être opérés d'un gastric by pass en Y
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

7.2 Critères de non inclusion

- Antécédent de chirurgie bariatrique restrictive (sleeve)
- Antécédents d'insuffisance rénale ou hépatocellulaire
- Patient en cours de traitement ou ayant arrêté depuis moins d'un mois un traitement par un médicament pouvant modifier la clairance des molécules étudiées : inducteur ou inhibiteur enzymatique (antiprotéases boostés, macrolides, antifongiques azolés, jus de pamplemousse, rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis), probénécide, anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Patient traité par un médicament pouvant modifier la biodisponibilité des médicaments associés : anti-acides contenant de l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, pansements gastriques
- Patients pour lesquels il est impossible de donner un consentement éclairé (barrière linguistique)
- Patients participant à un essai clinique médicament
- Patient sous protection juridique (tutelle, curatelle)
- Femme enceinte ou allaitantes

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

7.3 Modalités de recrutement

Justification des capacités de recrutement au regard du nombre de sujets nécessaire à inclure ;

	Nombre de sujets
Nombre total de sujets sélectionnés	64
Nombre de centres	6
Période d'inclusion (mois)	24
Nombre des sujets / centre	10
Nombre de sujets / centre / mois	**0.4**

8 RÈGLES D'ARRÊT

Différentes situations existent

- Arrêt temporaire, l'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt et sa reprise dans le dossier source du sujet et le CRF
- Arrêt prématuré, mais le sujet reste dans la recherche, jusqu'à la fin de sa participation, l'investigateur doit documenter la raison

8.1 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la participation à la recherche d'un sujet

- Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.

- Sujet perdu de vue : on ne sait pas ce qu'est devenu le sujet. L'investigateur doit mettre tout en œuvre pour reprendre contact avec le sujet (et le documenter dans le dossier source) afin de savoir au moins si le sujet est vivant ou décédé

- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à la recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, ou de retrait du consentement, les données le concernant recueillies avant l'arrêt prématuré pourront être utilisées.

Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche:
- Effet indésirable
- Autre problème médical
- Raison personnelle du sujet
- Retrait explicite de consentement.

8.1.1 Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Les patients qui n'auront pas effectué la visite post-opératoire à un mois seront remplacés.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

8.1.2 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

9 EVALUATION DE L'EFFICACITE

9.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

9.1.1 Critère d'évaluation principal

- Différence de clairance apparente des médicaments étudiés entre la phase préopératoire et la phase post-opératoire à 1 mois après la chirurgie

9.1.2 Critères d'évaluation secondaires :

- Différence de clairance apparente des 4 médicaments étudiés entre la phase préopératoire et la phase post-opératoire à 6 mois après la chirurgie par gastric by pass
- Evolution de clairance apparente en fonction de la diminution de poids corporel, de la modification de la proportion masse grasse/masse maigre corporelle, mesurée par impédancemétrie bioélectrique et/ou par absorptiométrie bioénergétique (DEXA) entre la période pré opératoire et à 1 mois, puis à 6 mois après la chirurgie
- Différences des valeurs des volumes de distribution apparents entre la phase pré-opératoire et 1 mois puis 6 mois après la chirurgie
- Evolution du volume de distribution apparent en fonction de la diminution de poids corporel et de la modification de la proportion masse grasse/masse maigre corporelle entre la période pré opératoire et 1 mois, puis à 6 mois après la chirurgie
- Posologies calculées permettant d'atteindre 1 mois et 6 mois après la chirurgie les AUC calculées avant chirurgie ainsi que les AUC décrites chez les patients non obèses

10 VIGILANCE

Dans le cadre de cette étude, les événements indésirables (graves ou non) ne sont pas à notifier au promoteur. La notification doit se faire dans le cadre de la vigilance mise en place dans le cadre du soin pour le produit ou la pratique faisant l'objet de la recherche (pharmacovigilance pour un médicament, matériovigilance pour un dispositif médical…).

11 COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE

11.1 Comité de pilotage

Les membres du comité sont :

- Pr Christophe TRESALLET
- Pr Vincent JULLIEN
- Dr Andréa LAZZATI
- Chef de projet pôle promotion DRCI
- Biostatisticien URC HUPSSD
- Chef de projet URC HUPSSD
- Responsable URC HUPSSD

Les missions seront de coordonner le projet et de s'assurer du bon déroulement des différentes étapes de l'étude : inclusion, randomisation, évaluations, entraînement et suivis des patients. Des réunions régulières seront organisées en ce sens.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

12 GESTION DES DONNEES

12.1 Modalités de recueil des données

Le recueil des données cliniques sera réalisé par les médecins investigateurs du centre, aidé par un technicien de recherche clinique (TEC) à partir des dossiers médicaux et sur interrogatoire des patients au moment de la consultation médicale d'inclusion et des visites de suivi. La saisie des résultats de la pharmacocinétique se fera dans un second temps.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les e-CRF des patients. Ces données doivent être recueillies et enregistrées au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites directement ou à partir des dossiers sources (dossier patient, rapport médical…) dans ces cahiers de façon exacte et complète.

Une demande de clarification doit être apportée pour chaque donnée manquante ou erronée.

Les données sont recueillies sur un cahier d'observation électronique : Cleanweb

12.2 Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme données-source

NA

12.3 Droit d'accès aux données et documents source

12.3.1 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, 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

12.3.2 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.

Les documents source sont présents dans le dossier patient informatisé.

12.3.3 Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personn**e** 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.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

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 par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

12.4 Traitement des données et conservation des documents et des données

12.4.1 Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données

La saisie des données sera assurée localement dans chaque centre investigateur par les membres déclarés de l'équipe d'investigation (TEC, IDE, médecin).

Le traitement des données, sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur, sera assuré par l'URC HUPSSD sous la responsabilité du Pr Levy.

12.4.2 Saisie des données

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

12.5 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.

13 ASPECTS STATISTIQUES

13.1 Description des méthodes statistiques prévues.

L'analyse portera sur l'ensemble des patients inclus, qui seront opérés d'un GBP et ayant effectué la visite postopératoire à un mois.

Les caractéristiques initiales des patients de chaque molécule seront décrites en fonction de la nature et distribution des données par : leurs moyennes et déviations standards (DS), leurs médianes, minimums et maximums, ou leurs fréquences et pourcentages.

Analyse Pharmacocinétique :
L'analyse pharmacocinétique sera réalisée selon une approche non-compartimentale, à l'aide du logiciel WinNonlin. Pour chaque sujet, les paramètres suivants seront estimés : aire sous la courbe observée (AUC0-t), aire sous la courbe entre 2 administrations (AUC0-), demi-vie d'élimination (T1/2), clairance apparente (CL/F), volume de distribution apparent (V/F).

Critère de jugement principal :
Pour chacune des quatre molécules, la différence de clairance apparente sera calculée entre la valeur pré-opératoire et la valeur à un mois après la chirurgie. Une comparaison sera réalisée en utilisant un t-test apparié. En cas d'une distribution non gaussienne des données, un test non-paramétrique sera alors réalisé avec un test des rangs signés de Wilcoxon.

Compte-tenu des quatre comparaisons réalisées, une correction de la p-value sera effectuée avec la méthode de Bonferroni.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

Critères de jugement secondaires :

Pour chacune des quatre molécules :

1) La différence de la clairance apparente à 6 mois sera analysée en suivant la même stratégie que le critère principal
2) L'association entre la différence de clairance apparente avec la diminution de poids corporel et la modification de la proportion masse grasse/masse maigre corporelle entre la période pré opératoire et à 1 mois (puis à 6 mois) sera analysée avec une régression linéaire expliquant la différence de la clairance apparente. Une transformation des données pourra être envisagée en fonction des distributions. Un modèle linéaire à effets mixtes sera également réalisé en incluant les données à 1 mois et 6 mois.
3) Les différences de volumes de distribution seront évaluées en suivant la même stratégie que le critère principal et le critère précédent.
4) Les posologies calculées à 1 et six mois seront décrites.

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue dans cette étude.

13.2 Hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires et résultat

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé pour chacune des quatre molécules. Cet effectif permet de mettre en évidence une différence de la clairance apparente de 50% avant et après la chirurgie GBP. En tenant compte des valeurs moyennes et écarts-type de la clairance en préopératoire pour chaque molécule suivante : Metformine avec 73 ± 32.1 L/h (11), Candésartan avec 14 ± 4.48 L/h (22), Amlodipine avec 16.8 ± 8.06 L/h (23), et Rosuvastatine avec 176 ± 81 L/h (24). Une différence de 50% est attendue à un mois. Etant donné l'impossibilité de connaitre le sens de cette différence, nous utilisons le même écart-type que la valeur préopératoire. Un coefficient de corrélation intra-individuelle d'au moins 0.2 est attendu. En prenons en compte les comparaisons multiples avec la méthode de Bonferroni, Le nombre de sujets nécessaire pour chaque médicament est respectivement de 17, 10, 19 et 18 patients pour un risque alpha de 5% et une puissance de 80%. Un patient peut être inclus pour deux molécules ou plus si celui-ci respecte les critères de non inclusion.

13.3 Degré de signification statistique prévu

Le seuil de signification sera de 5% et tous les tests seront de formulation bilatérale.

13.4 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les données manquantes ne seront pas imputées.

14 CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

14.1 Organisation générale

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.
A cet effet le promoteur définira une stratégie d'ouverture des centres et pourra le cas échéant mettre un place un contrôle qualité des données.

14.1.1 Stratégie d'ouverture des centres

La stratégie d'ouverture des centres sera déterminée avant le démarrage de la recherche.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

14.1.2 Contrôle qualité des données

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein de la DRCI
L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique.

14.2 Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.
Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce tire, l'investigateur doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.
Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. L'original de ce document sera archivé par le promoteur. Une copie du document authentifié devra être archivée par l'investigateur.

14.3 Gestion des non conformités

Tout évènement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur.

Ces non-conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

14.4 Audit

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.
Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des règlementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit
L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

14.5 Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitæ personnel actualisé, daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro RPPS. Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations législatives et réglementaires et à mener la recherche conformément à la réglementation, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCI) qui sera remis au représentant du promoteur.
Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

15 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

15.1 Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la santé publique, aucune recherche à risque et contraintes minimes impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, et exprès après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code.

Un délai de réflexion minimal de 1 mois est laissé à la personne entre le moment où elle est informée et celui où elle signe le formulaire de consentement.
Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin qui le représente ou par la personne qualifiée avant l'inclusion de la personne dans la recherche pendant une visite du soin.

Un exemplaire du document d'information et du formulaire de consentement daté et signé par la personne qui se prête à la recherche ainsi que par l'investigateur principal ou le médecin qui le représente ou par la personne qualifiée est remis à la personne préalablement à sa participation à la recherche. L'investigateur principal ou le médecin qui le représente ou la personne qualifiée en conservera un exemplaire.

Un exemplaire sera placé en fin d'étude dans une enveloppe inviolable scellée regroupant l'ensemble des formulaires de consentement, celle-ci sera archivée par le promoteur.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil de son consentement ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve un exemplaire du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

15.2 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issu de la recherche, le cas échéant

Pendant sa période de participation à la recherche le sujet ne peut participer à un autre protocole de recherche impliquant la personne humaine sans en avoir parlé avec le médecin qui le suit dans le cadre de la recherche.

Les sujets peuvent toutefois participer à d'autres recherches de type non interventionnelles.

15.3 Indemnisation des sujets

15.3.1 Remboursement des frais exposés

Un remboursement des frais réels de déplacement aux visites de la recherche est pris en charge par le promoteur sur présentation de justificatifs dans le cas où celles-ci ne pourraient être réalisées en même temps que celles du soin.

15.3.2 Indemnisation

Une indemnisation de 200 euros est prévue pour les patients en compensation des contraintes liées à la recherche après réalisation des visites et selon les modalités suivantes :
V1 : 50 €
V2 : 50 €
V3 : 100 €

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

15.4 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine

La participation des volontaires au présent protocole est enregistrée sur le fichier national des personnes se prêtant à une recherche, géré par le Ministère de la Santé.

15.5 Obligations légales

L'Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP) 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 médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur

15.6 Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche interventionnelle à risque et contraintes minimes, 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.

15.7 Information de l'ANSM

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

15.8 Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés

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

A/ Si la recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) :

- ☐ Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 001

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 » (MR-001 modifiée). L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

15.9 Modifications 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 le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

15.10 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. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente dans un délai d'un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

15.11 Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche impliquant la personne humaine à risque et contraintes minimes 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 :

- Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire original de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Une enveloppe scellée pour le promoteur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive):
  - 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.

16 FINANCEMENT ET ASSURANCE

16.1 Source de financement

PHRC-I-2022 – AOR22050

16.2 Assurance

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GLOBAL SE par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSP.

17 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

17.1 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

17.2 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)"

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

17.3 Mention du financeur dans les ”acknowledgments” du manuscrit

- S’il s’agit d’un PHRC : “The study was funded by a grant from Programme Hospitalier de Recherche Clinique - PHRC 20XX (Ministère de la Santé)”
- S’il s’agit d’un appel d’offres interne à l’AP-HP, précisez : ”The study was funded by a grant from Assistance Publique – Hôpitaux de Paris”

Cette recherche sera enregistrée sur le site http://clinicaltrials.gov/NCT06460896

18 BIBLIOGRAPHIE

1- Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, Nocca D. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the "Ligue Contre l'Obésité". J Clin Med. 2023 Jan 25;12(3):925. doi: 10.3390/jcm12030925. PMID: 36769573; PMCID: PMC9918095.

2- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X. Erratum in: Lancet. 2016 May 14;387(10032):1998. PMID: 27115820.

3- Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, Tichet J, Eschwège E; D.E.S.I.R. Study Group. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. Diabetes Metab. 2003 Nov;29(5):526-32. doi: 10.1016/s1262-3636(07)70067-8. PMID: 14631330.

4- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ et al, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.

5- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan 30;49(4):403-14.

6- Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. Ann Nutr Metab. 2016;68(3):173-9. doi: 10.1159/000443743. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26895247.

7- Rocha MBS, De Nucci G, Lemos FN, de Albuquerque Lima Babadopulos RF, Rohleder AVP, Fechine FV, Antunes NJ, Mendes GD, do Nascimento DF, de Moraes MO, de Moraes MEA. Impact of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics Parameters of Amoxicillin. Obes Surg. 2019 Mar;29(3):917-927. doi: 10.1007/s11695-018-3591-3. PMID: 30415354.

8- Montanha MC, Dos Santos Magon TF, de Souza Alcantara C, Simões CF, Silva SRB, Kuroda CM, Yamada SS, de Oliveira LES, Nasser D, Junior NN, Mazucheli J, Diniz A, Paixão PJPA, Kimura E. Reduced bioavailability of oral amoxicillin tablets compared to suspensions in Roux-en-Y gastric bypass bariatric subjects. Br J Clin Pharmacol. 2019 Sep;85(9):2118-2125. doi: 10.1111/bcp.14023. Epub 2019 Jul 12.

9- Guigui A, Bétry C, Khouri C, Borel AL. Impact of Bariatric Surgery on Medication Efficacy: an Analysis of World Health Organization Pharmacovigilance Data. Obes Surg. 2021 Jun;31(6):2823-2830. doi: 10.1007/s11695-021-05258-4. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576906.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

10- Angeles PC, Robertsen I, Seeberg LT, Krogstad V, Skattebu J, Sandbu R, Åsberg A, Hjelmesaeth J. The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: A systematic review. Obes Rev. 2019 Sep;20(9):1299-1311. doi: 10.1111/obr.12869. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31232513; PMCID: PMC6852510.

11- Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, Brocks DR. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. Diabetes Care. 2011 Jun;34(6):1295-300.

12- El-Zailik A, Cheung LK, Wang Y, Sherman V, Chow DS. Longitudinal Impacts of Gastric Bypass Surgery on Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Statins. Obes Surg. 2019 Aug;29(8):2571-2583.

13- Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. Curr Cardiol Rep. 2017 Aug 24;19(10):98. doi: 10.1007/s11886-017-0912-4. PMID: 28840500; PMCID: PMC5606235.

14- Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, Toplak H. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. Obes Facts. 2017;10(5):483-492. doi: 10.1159/000480525. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29020674; PMCID: PMC5741209.

15- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2009 Mar;122(3):248-256.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041. PMID: 19272486.

16- Shah A, Laferrère B. Diabetes after Bariatric Surgery. Can J Diabetes. 2017 Aug;41(4):401-406. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.12.009. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28457649; PMCID: PMC5875725.

17- Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran CL, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. J Am Coll Surg. 2006 Jul;203(1):24-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.03.019. Epub 2006 May 30. PMID: 16798484.

18- Dogan K, Betzel B, Homan J, Aarts EO, Ploeger N, de Boer H, Aufenacker TJ, van Laarhoven CJ, Janssen IM, Berends FJ. Long-term effects of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in morbidly obese patients. Obes Surg. 2014 Nov;24(11):1835-42. doi: 10.1007/s11695-014-1310-2. PMID: 25027982.

19- Angeles PC, Robertsen I, Seeberg LT, Krogstad V, Skattebu J, Sandbu R, Åsberg A, Hjelmesaeth J. The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: A systematic review. Obes Rev. 2019 Sep;20(9):1299-1311. doi: 10.1111/obr.12869. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31232513; PMCID: PMC6852510.

20- Knibbe CA, Brill MJ, van Rongen A, Diepstraten J, van der Graaf PH, Danhof M. Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:149-67.

21- Zhang T, Krekels EHJ, Smit C, Knibbe CAJ. Drug pharmacokinetics in the obese population: challenging common assumptions on predictors of obesity-related parameter changes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022 Oct;18(10):657-674

22- Meineke I, Feltkamp H, Högemann A, Gundert-Remy U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan after administration of its pro-drug candesartan cilexetil in patients with mild to moderate essential hypertension--a population analysis. Eur J Clin Pharmacol. 1997;53(3-4):221-8. doi: 10.1007/s002280050366. PMID: 9476035.

23- Preston RA, Chung M, Gaffney M, Alonso A, Baltodano NM, Epstein M. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in hypertensive patients with and without type II diabetes mellitus. J Clin Pharmacol. 2001 Nov;41(11):1215-24. doi: 10.1177/00912700122012760. PMID: 11697754.

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019

24- Samineni D, Desai PB, Sallans L, Fichtenbaum CJ. Steady-state pharmacokinetic interactions of darunavir/ritonavir with lipid-lowering agent rosuvastatin. J Clin Pharmacol. 2012 Jun;52(6):922-31. doi: 10.1177/0091270011407494. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21712498.

19 LISTE DES ADDENDA

19.1 ADDENDUM 1 : Liste des Investigateurs

Ce document est la propriété de la DRCI / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.
Version n°4.0 du 31/05/2019