



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**INFLUENCE DE LA CHIRURGIE DE L'OBÉSITÉ SUR L'ABSORPTION
MÉDICAMENTEUSE : REVUE DE LA LITTÉRATURE DES ÉTUDES
RÉALISÉES ENTRE 1979 ET JUILLET 2019.**

Présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 2019 à 16H00

Au Pôle Recherche

Par Mohamad HAGE CHÉHADÉ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoit DEPREZ

Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Youssef KOUIDRAT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABRÉVIATIONS

AAP: antiagrégants plaquettaires
ADO: antidiabétiques oraux
AG: anneau gastrique
AOD: anticoagulants d'action directe
ARA II: antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ASA: acide acétylsalicylique
AUC: aire sous la courbe (area under the curve)
AVC: accident vasculaire cérébral
AVK: anti vitamine K
BMI /IMC: indice de masse corporelle / body mass index
CD4: lymphocytes à cluster de différenciation 4
C_{MAX}: concentration maximale
CO: chirurgie de l'obésité
CSO: centres spécialisés de l'obésité
DBP: dérivation bilio-pancréatique
DCI: dénomination commune internationale
ECG: électrocardiogramme
EPC: étude pharmacocinétique
GH: hormone de croissance (growth hormone)
GVBP: Gastroplastie verticale avec bande polypropylène
HAS: haute autorité de santé
HCT: hydrochlorothiazide
HTA: hypertension artérielle
IC: intervalle de confiance
INR: International Normalised Ratio
IRA : insuffisance rénale aiguë
IRS: inhibiteur de la recapture de la sérotonine
ISRC : inhibiteur sélectif de la recapture des catécholamines.
IV: intraveineuse
JIB: jéjuno-iléo bypass
NASH: stéatose hépatite non alcoolique (non alcoholic steato hepatitis)
NC: non communiqué
OCT: transporteur organique à cation
OMS: organisation mondiale de la santé
PEP: perte d'excès de poids
PO: per os
RYGB: Roux-en-Y-gastric-bypass
SAS: syndrome d'apnée du sommeil
T_{max}: temps maximal
T_{1/2}: La demi-vie d'élimination
V_d: volume de distribution
Vs: versus

SOMMAIRE

RÉSUMÉ

I. INTRODUCTION	1
1. Rappel sur l'obésité et la chirurgie de l'obésité en France.	1
2. Conditions pour bénéficier de la chirurgie de l'obésité en France.	3
3. Résumé du parcours de soin en France selon la HAS.	4
4. Principales techniques de chirurgies de l'obésité	5
a. L'anneau gastrique	6
b. Gastrectomie longitudinale	7
c. Le Roux-en-Y-Gastric-Bypass	8
d. La dérivation bilio-pancréatique	10
e. Tableau 1 : Récapitulatif des principales techniques chirurgicales	12
5. Rappels sur l'absorption des médicaments pris par voie orale	13
6. Objectif principale	15
II. MÉTHODES	17
1. Collection de données	18
2. Diagramme de flux	19
3. Nombre total d'articles sélectionnés	19
III. RÉSULTATS	20
1. Types d'études et nombres de sujets	20
2. Types de chirurgies analysées... ..	20
3. Molécules et classes thérapeutiques	21
a. Antidiabétiques oraux	22
b. Antibiotiques	23
c. Antalgiques	26
d. Antiagrégants plaquettaires	28
e. Contraception orale	29
f. Anticoagulants d'action directe	30
g. Tableaux récapitulatifs de toutes les études	32
IV. ANALYSE DES RESULTATS	40
1. Antidiabétiques oraux	41
2. Antibiotiques	43
3. Antalgiques	46
4. Antiagrégants plaquettaires	47
5. Contraception orale	48
6. Anticoagulants d'action directe	49
7. Autres molécules	51
V. CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE	57
LIVRET pour aide à la prise en charge thérapeutique	69

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : le surpoids et l'obésité représentent le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial. En France, 7 millions de personnes sont considérées obèses. C'est une maladie chronique qui nécessite une prise en charge globale, pluridisciplinaire et au long cours. Chez des patients sélectionnés, la Chirurgie de l'obésité CO, associée à une modification des habitudes de vie, permet de contrôler ou d'améliorer les comorbidités, la qualité de vie et de diminuer la mortalité liée à l'obésité. La haute autorité de santé HAS a prédéfini les indications et contre-indications de la CO. Cette prise en charge multidisciplinaire se fait dans des Centres spécialisés de l'obésité. En 2016, 58 130 interventions y ont été réalisées. Restrictives, malabsorptives, ou combinant les deux actions, les techniques pratiquées de nos jours sont : l'anneau gastrique, la Sleeve gastrectomie, le Roux-en-Y-Gastric-Bypass ou la dérivation bilio-pancréatique. Notre objectif était de mener une revue de la littérature des études qui analysaient l'influence de la CO sur l'absorption médicamenteuse.

MÉTHODES : en utilisant les moteurs de recherche PUBMED, MEDLINE PLUS et GOOGLE SCHOLAR, nous avons effectué une recherche sur 3 phases, portant au total le nombre d'articles à analyser à 71 : 68 articles et 3 abstracts.

RÉSULTATS : différents types d'études ont été publiées : études pharmacocinétiques (n=39), cas cliniques (n=12), études rétrospectives (n=12), dosages sanguins ou évaluations clinique en post-chirurgie (n=4), études prospectives (n= 3) et transversales (n=1). Au total, il s'agissait d'une analyse de 25 classes thérapeutiques représentant pas moins de 64 molécules.

ANALYSE DES RÉSULTATS : Parmi les molécules les plus prescrites en pratique clinique, on peut retenir que l'absorption de la metformine était majorée après CO. Pour les statines, les résultats étaient contradictoires. Pour les antibiotiques, l'absorption était majoritairement diminuée. L'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique après CO était majoré. Par ailleurs, la CO ne diminuait pas l'absorption du paracétamol, du desogestrel, des anticoagulants d'action directe et des AVK, de la lévothyroxine ainsi que la majorité des traitements à visée cardiovasculaire (ARA-2, bêtabloquants). Parmi les psychotropes, l'absorption des IRS était diminuée dans 5 études sur 6. Concernant le lithium, un risque majoré d'intoxication aiguë en post-chirurgie a été rapporté à de nombreuses reprises. Concernant les techniques de CO, les interventions de type JIB étaient constamment responsables de malabsorption médicamenteuse et ce quelque soit la classe. On ne retrouve pas de différence significative en terme de malabsorption médicamenteuse entre les autres techniques de chirurgie.

CONCLUSION : la place de la CO dans la prise en charge de l'obésité, n'a plus à être justifiée. Elle a aussi prouvé son efficacité dans la réduction de l'incidence du diabète de type 2. À notre connaissance, ceci est le premier travail analysant l'ensemble des études sur l'absorption médicamenteuse après CO publiées jusqu'à ce jour. L'absorption médicamenteuse variait selon la classe thérapeutique ou la technique de chirurgie utilisée. Cependant, le niveau de preuve de tous ces travaux reste faible. Compte-tenu des effectifs relativement faibles et du design souvent observationnel des études. Ainsi, à l'avenir, la réalisation d'études de plus forte puissance semble nécessaire pour évaluer l'influence de la CO sur l'absorption des médicaments, notamment les plus prescrits. En attendant, une surveillance clinique et biologique en post-chirurgie s'avère indispensable.

INFLUENCE DE LA CHIRURGIE DE L'OBÉSITÉ SUR L'ABSORPTION MÉDICAMENTEUSE.

I. INTRODUCTION

1-Rappel sur l'obésité et la chirurgie de l'obésité (CO) en France

L'indice de masse corporel (IMC ou BMI pour body mass index) correspond au rapport du poids (en kg) sur la taille (en mètres) au carré ¹. Selon la classification de l'OMS, on parle de surpoids lorsque celui-ci est supérieur à 25 kg/m² et d'obésité lorsqu'il dépasse 30 kg/m². Entre 30 et 35 kg/m², l'obésité est qualifiée de modérée, de sévère entre 35 et 40 kg/m², et de massive si l'IMC est supérieur à 40 kg/m². Le surpoids et l'obésité représentent le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial ² et fait au minimum 2,8 millions de victimes chaque année ³. En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes (personnes de plus de 18 ans) étaient en surpoids. Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses ⁴. Cela équivaut à 39 % de la population mondiale adulte qui était en surpoids dont 13 % en obésité. En France, 7 millions de personnes sont considérées comme obèses (soit 17 % de la population adulte) ⁵. La proportion des personnes obèses est passée de 8.5 % à 14,5 % entre 1997 et 2009. L'augmentation de la prévalence est observée dans toutes les tranches d'âge de la population, y compris les seniors. Cependant, celle-ci semble plus importante chez les femmes (15,1 %) que chez les hommes (13,9 %) ².

L'obésité est une maladie chronique qui nécessite une prise en charge globale, pluridisciplinaire et au long cours. Chez des patients sélectionnés, la chirurgie de l'obésité (ou chirurgie bariatrique), associée à une modification des habitudes alimentaires et à une activité physique renforcée, est efficace sur la perte de poids. Elle permet en outre de contrôler ou d'améliorer certaines comorbidités, d'améliorer la qualité de vie et de diminuer la mortalité liée à l'obésité ⁶.

En France, la haute autorité de santé (HAS) a prédéfini les indications et conditions nécessaires au recours à cette chirurgie ainsi que les contre-indications. Ce parcours des soins est multidisciplinaire, médicale et paramédicale avec un suivi rapproché en pré et post chirurgie. Cette prise en charge se fait dans des centres spécialisés de l'obésité (CSO). Ils étaient 37 en 2012 ⁷.

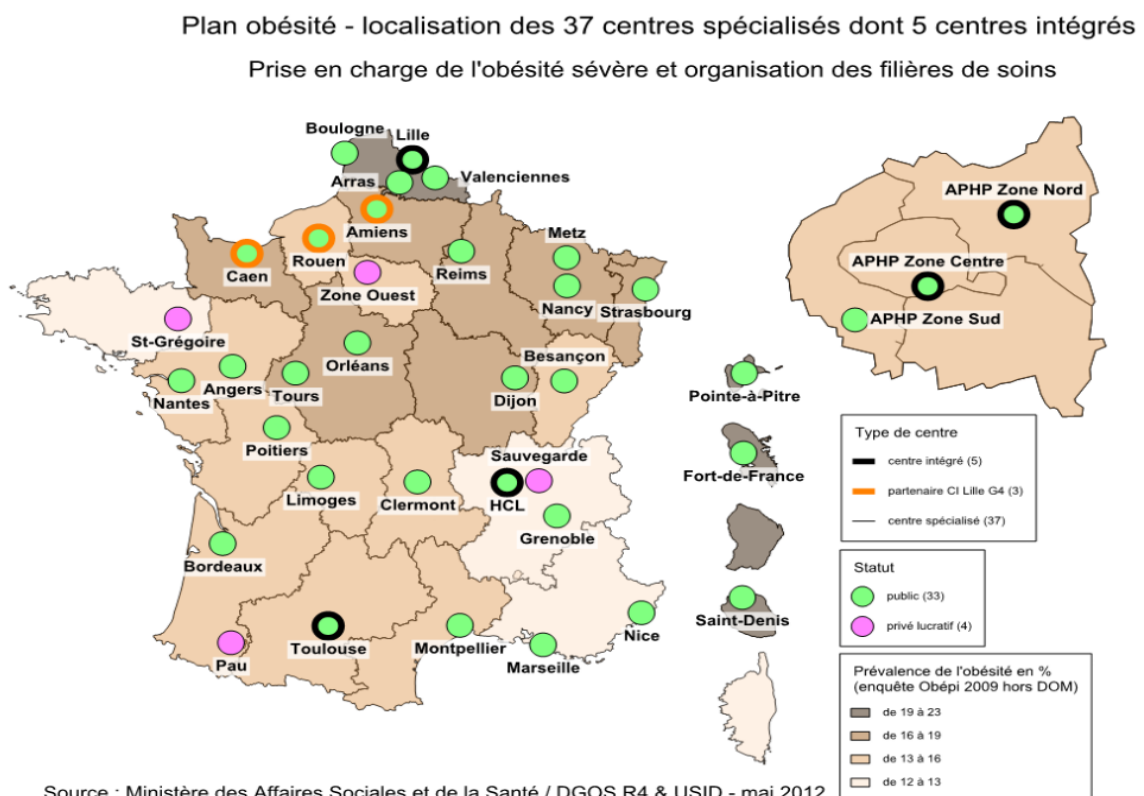


Figure 1 : localisation des 37 centres spécialisés de l'obésité en France

Néanmoins, plusieurs rapports soulignent le manque de suivi, notamment en post opératoire. Dans les études portant sur le suivi à plus de 2 ans, seulement 0,4 % des publications (29 sur 7 371) mentionnent un suivi supérieur à 80 % des opérés ⁸. En France, 5 ans après la chirurgie, la qualité du suivi peut être considérée comme satisfaisante chez seulement 12 % des patients ⁹. D'où l'importance d'intégrer le médecin traitant dans cette prise en charge. En effet, sa place est primordiale dans la prise de décision ainsi que la surveillance du patient en postopératoire et à long terme.

2-Conditions pour bénéficier de la chirurgie de l'obésité en France ⁶ :

Les conditions à remplir pour bénéficier d'une CO en France sont les suivantes :

- IMC \geq 40 kg/m² ou IMC \geq 35 kg/m² avec au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (hypertension artérielle (HTA), syndrome d'apnées du sommeil (SAS), diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatose hépatite non alcoolique (NASH), etc.).
- Échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6 à 12 mois (absence de perte de poids suffisante ou absence de maintien de la perte de poids).
- Patient bien informé au préalable (brochure d'information pour les patients disponible sur le site de la HAS).
- Évaluation et prise en charge préopératoires pluridisciplinaires pendant plusieurs mois.
- Nécessité comprise et acceptée par le patient d'un suivi chirurgical et médical la vie durant.

- Risque opératoire acceptable.
- Absence de contre-indications :
 - Troubles cognitifs ou mentaux sévères ;
 - Troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire ;
 - Dépendance à l'alcool et aux substances psycho-actives licites et illicites ;
 - Maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme ;
 - Contre-indications à l'anesthésie générale ;
 - Absence de prise en charge médicale préalable identifiée et incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical la vie durant.

3- Résumé du parcours de soin en France selon la HAS ¹⁰:

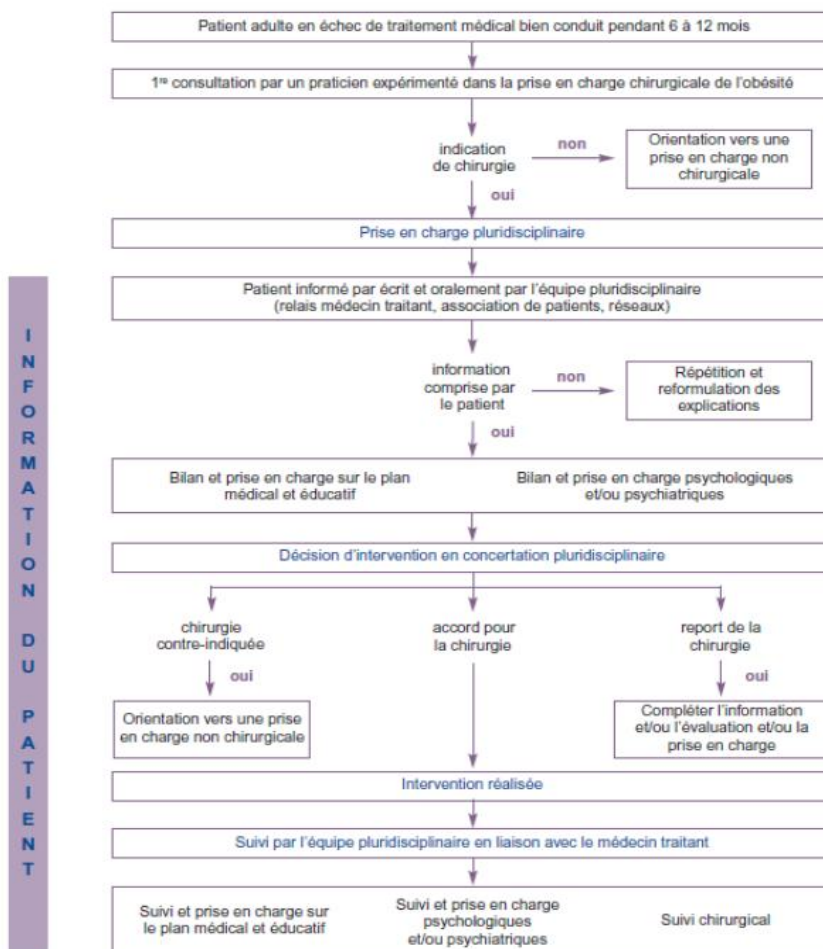


Figure 2 : parcours de soins de la chirurgie de l'obésité en France.

4- Principales techniques chirurgicales :

En France, le nombre de CO a été multiplié par 21 en vingt ans. Alors qu'à peine 2800 interventions avaient été pratiquées dans l'hexagone en 1997, elles étaient 58 130 en 2016 ¹¹.

Sur les 451 établissements réalisant cette chirurgie, seulement 178 étaient des CSO et leurs partenaires (48 et 131 respectivement) ¹².

Elle est le seul traitement efficace à long terme chez les patients obèses morbides (IMC > 40 kg/m²) pour assurer une perte pondérale et améliorer les comorbidités liées à l'obésité ¹³.

Elle est dite restrictive s'il en résulte une limitation significative de la quantité d'aliments ingérés, malabsorptive si l'assimilation de ces aliments par le jéjunum et l'iléon est altérée. Certaines techniques chirurgicales combinent les 2 actions.

Après la chirurgie, on estime souvent l'efficacité en termes de perte d'excès de poids (PEP). Il s'agit de la proportion de poids perdu par rapport à l'excès de poids initial estimé.

Pour connaître son excès de poids, il faut déduire de son poids avant chirurgie, le poids qu'on aurait fait si on avait un IMC à 25 kg/m² :

Excès de Poids= Poids avant chirurgie-(taille x taille x 25) = Poids avant chirurgie - Poids théorique pour un IMC à 25 Kg/m².

PEP= Poids perdu/Excès de Poids

a. Anneau gastrique (AG)

Il s'agit d'une chirurgie purement restrictive, qui consiste à diminuer le volume de l'estomac et à ralentir ainsi le passage des aliments. Un anneau (dont le diamètre est modifiable) est placé autour de la partie supérieure de l'estomac, délimitant ainsi une petite poche de 30 à 50 ml. Peu d'aliments sont nécessaires pour remplir cette poche et la sensation de satiété apparaît rapidement ¹⁴.

Cette technique est apparue dans la fin des années 70, début des années 80.

En nette diminution depuis quelques années, elle ne représentait que 10 % des interventions sur le plan mondial en 2014 ¹⁵. Une des raisons est un taux de ré-intervention important (de l'ordre de 60 % sur 10 ans) ¹⁶.

C'est la seule technique chirurgicale réversible : en cas de retrait de l'anneau, une reprise de poids est possible.

La perte de poids attendue est de l'ordre de 40 à 60 % de l'excès de poids, ce qui correspond à une perte de poids d'environ 20 à 30 kg (pour une personne de taille de 1,70 m avec un IMC égal à 40 kg/m²).

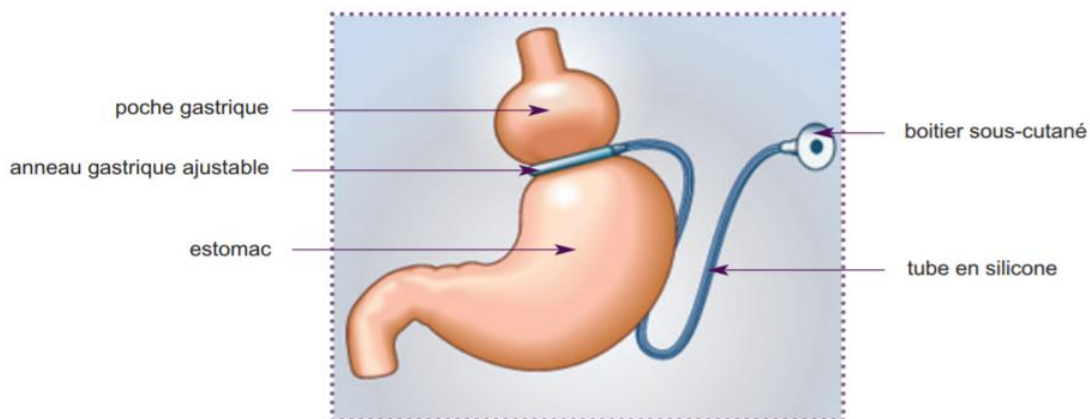


Figure 3 : Technique de l'anneau gastrique. HAS, 2009. ¹⁴

b. Gastrectomie longitudinale ou Sleeve Gastrectomy (Sleeve)

Technique restrictive, elle consiste à retirer les 2/3 de l'estomac, notamment la partie contenant les cellules sécrétant la Ghréline, une hormone qui stimule l'appétit. La grande courbure de l'estomac étant réséquée, l'estomac est réduit à un tube vertical d'un volume de 100 ml environ ¹⁷.

Cette technique est relativement récente, avec une validation par la HAS en 2008 ¹⁸.

Avec une augmentation importante au fil des années, elle représentait 56 % des interventions en 2013 en France ¹⁹.

Contrairement à l'anneau gastrique, la Sleeve est non-réversible, elle peut être transformée secondairement en by-pass.

La perte de poids attendue est de l'ordre de 45 à 65 % de l'excès de poids après deux ans, ce qui correspond à une perte de poids d'environ 25 à 35 kg (pour une personne de taille de 1,70 m avec un IMC égal à 40 kg/m²). À noter le risque possible d'apparition d'une dilatation de la poche gastrique responsable d'une reprise de poids à long terme.

Il peut en résulter des carences vitaminiques nécessitant une surveillance biologique et voir même une supplémentation ^{20,21}.

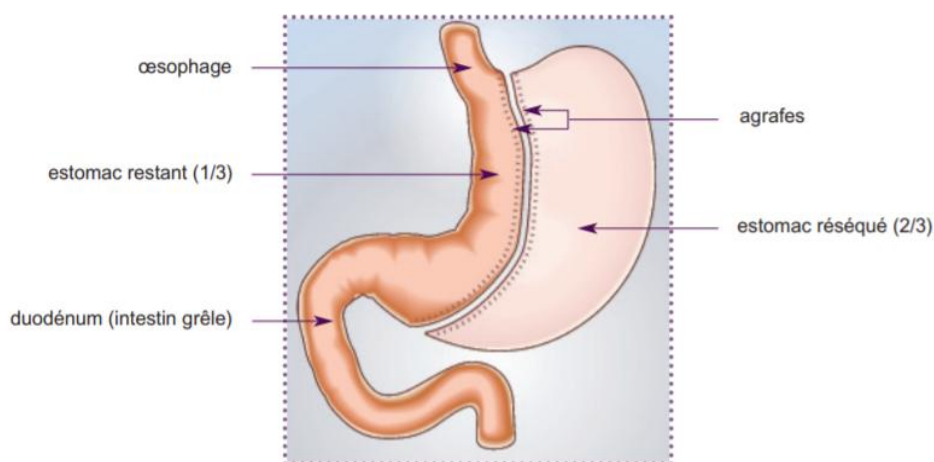


Figure 4 : Technique de la gastrectomie longitudinale (ou gastrectomie en manchon ou sleeve gastrectomy). HAS, 2009. ¹⁷

c. Le Roux-en-Y-Gastric-Bypass (RYGB)

Technique restrictive et malabsorptive qui permet de diminuer à la fois la quantité d'aliments ingérés (par une petite poche de l'estomac de 20 à 30 ml) et l'assimilation de ces aliments par l'organisme, grâce à un court-circuit d'une partie de l'estomac et de l'intestin avec anastomose gastro-jéjunale sur une anse en Y de 100 à 200 cm. Les aliments vont directement dans la partie moyenne de l'intestin grêle et sont donc assimilés en moindres quantités ²².

Initialement développée dans les années 60 comme traitement chirurgicale des ulcères gastrique, une perte de poids importante en post opératoire avait été observée chez les patients ayant subi un Gastric-Bypass.

Elle avait été améliorée, quelques décennies plus tard, en diminuant le volume de la poche gastrique et l'ajout de l'anse en Y jéjunale pour diminuer les reflux bilieux ²³.

C'était la technique la plus utilisée dans le monde. En France, en 2016, elle représentait 54% des interventions (24 982 interventions sur 46 510, selon le réseau de recherche clinique PCornet) ²⁴.

C'est une technique définitive, non-réversible.

La perte de poids attendue est de l'ordre de 70 à 75 % de l'excès de poids, ce qui correspond à une perte de poids d'environ 35 à 40 kg (pour une personne de taille de 1,70 m avec un IMC égal à 40 kg/m²). Le recul sur ces résultats est de 20 ans.

Les principales complications sont :

-chirurgicales : ulcère, fuites ou rétrécissement au niveau de l'anastomose gastro-jéjunale, hémorragies, occlusion intestinale.

- carences nutritionnelles : Vitamine B1, B9, B12, Vitamines ADEK, carences martiales et calciques nécessitant des suppléments vitaminiques à vie.

- complications fonctionnelles : hypoglycémie post prandiale, dumping syndrome (dû à l'arrivée massive dans le jéjunum de bol alimentaire hyperosmolaire riche en acides gras et glucides), constipation.

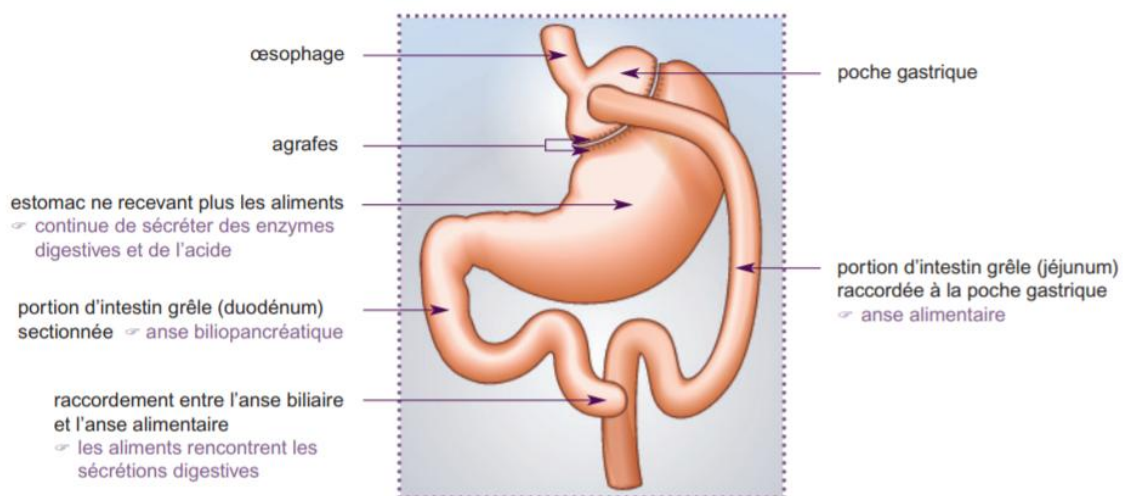


Figure 5 : technique du bypass gastrique (ou court-circuit gastrique). HAS, 2009. ²²

d. La dérivation bilio-pancréatique DPB

Technique restrictive et malabsorptive, elle permet de limiter la quantité d'aliments ingérés (par une petite poche résiduelle après gastrectomie partielle distale des 2/3 de l'estomac) et l'assimilation de ces aliments par l'organisme par court-circuit digestif : une anastomose gastro-iléale est réalisée après section de l'iléon à 200 cm de la jonction iléo-cæcale, servant à véhiculer les aliments vers le colon. Une deuxième anse bilio-pancréatique, servant à transporter les sécrétions digestives du foie et du pancréas, est anastomosée à 50 centimètres de la jonction iléo-cæcale sur l'iléon terminal ²⁵.

Ainsi, les aliments ne sont digérés par les sucs digestifs et assimilés que sur une courte portion de l'iléon.

Mise au point dans la fin des années 70, elle est réservée aux patients avec IMC \geq 50 kg/m² et/ou après échec d'une autre technique. Elle doit être pratiquée par une équipe spécialisée dans sa réalisation.

La perte de poids attendue est de l'ordre de 75 à 80 % de l'excès de poids, ce qui correspond à une perte de poids d'environ 60 à 65 kg (pour une personne de taille de 1,70 m avec un IMC égal à 40 kg/m²). Le recul sur ces résultats est de 25 ans. Ceci fait d'elle la technique la plus efficace en termes de réduction pondérale.

Les principales complications sont :

-complications chirurgicales : ulcère, fuites ou rétrécissement au niveau de l'anastomose gastro-jéjunale, hémorragies, occlusion intestinale.

- carences nutritionnelles : Vitamine B1, B9, B12, Vitamines ADEK, carences martiales et calciques.

Nécessitant des suppléments vitaminiques à vie.

- Complications fonctionnelles : diarrhées, selles malodorantes, déshydratation.

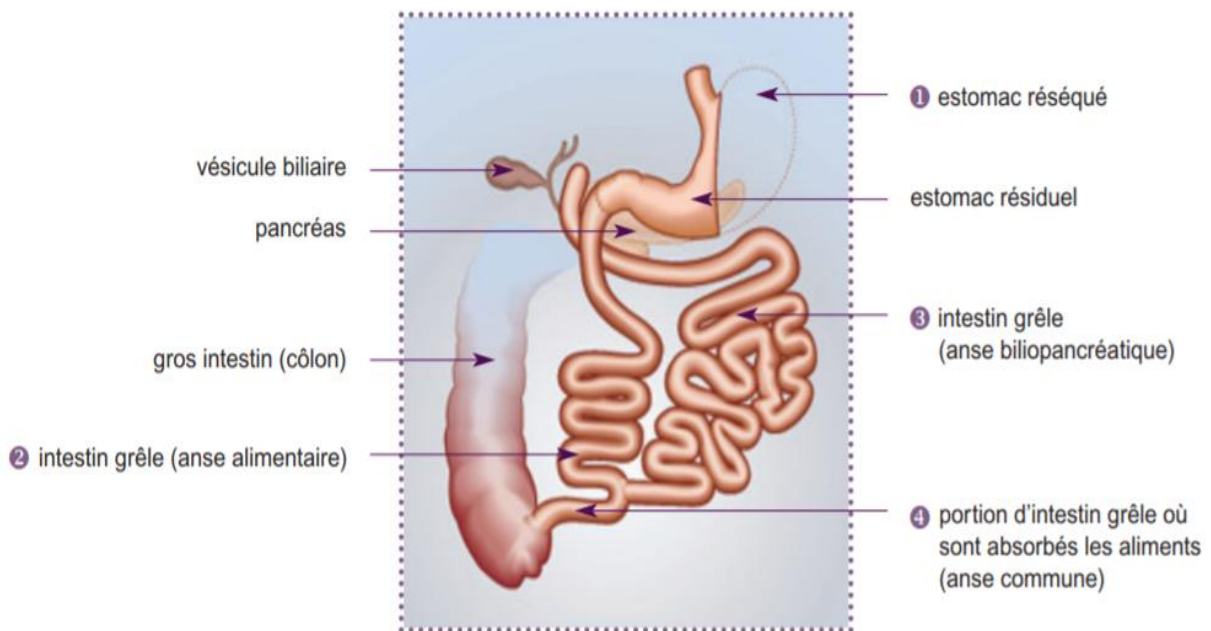


Figure 6 : technique de la dérivation biliopancréatique. HAS, 2009. ²⁵

Plusieurs autres techniques chirurgicales sont moins pratiquées, comme le mini-Bypass. Certaines ne le sont plus (Dérivation jéjuno-iléale, Gastroplastie verticale avec bande polypropylène GVBP).

Tableau 1 : Récapitulatif des principales techniques chirurgicales :

	AG	SG	RYGB	DBP
Caractéristiques	Restrictive et réversible	Restrictive et irréversible	Restrictive, malabsorptive et irréversible	Restrictive, malabsorptive et irréversible
Technique	Diminution de la quantité d'aliments ingérés par diminution du volume de l'estomac à 30 à 50 ml par anneau ajustable autour de sa partie supérieure	Diminution de la quantité d'aliments ingérés par diminution du volume de l'estomac à 100 ml (Gastrectomie des 2 /3 de sa grande tubérosité)	Diminution de la quantité d'aliments ingérés (par une petite poche de l'estomac de 20 à 30 ml) et de l'assimilation de ces aliments par un court-circuit par anastomose gastro-jéjunale	Diminution de la quantité d'aliments ingérés (par gastrectomie partielle distale des 2/3 de l'estomac) et de l'assimilation de ces aliments par un court-circuit digestif (anastomose gastro-iléale pour véhiculer les aliments et une anastomose bilio-pancréatique transportant les sucs digestifs)
Perte de l'excès de poids	De 45 à 60%	De 45 à 65%	De 70 à 75%	De 75 à 80%
Equivalent en Kg*	20 à 30 kg	25 à 35 kg	35 à 40 kg	60 à 65 kg
Carences nutritionnelles	Aucunes	Vitaminique possible	Vitamine B1, B9, B12, Vitamines ADEK, carence martiale et calcique	Vitamine B1, B9, B12, Vitamines ADEK, carence martiale et calcique. Carence protidique
Supplémentations nécessaires	Aucunes	Selon les carences	Multivitamines : 1 à 2 cp/j Calcium : 500 mg à 3 g/j Vitamine D : 2 000 UI /j Vitamine A : 10 000 à 20 000 UI/j Fer : 1 à 2 cp/j.	Multivitaminées : 1 à 2 cp/j Calcium : 500 mg à 3 g/j Vitamine D : 2 000 UI /j Vitamine A : 10 000 à 20 000 UI/j Fer : 1 à 2 cp/j.

* (pour une personne de taille de 1,70 m avec un IMC égal à 40 kg/m2)

5- Rappels sur l'absorption des médicaments pris par voie orale

L'absorption médicamenteuse correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine ²⁶.

Après administration d'un médicament, l'évolution des concentrations sanguines dépend :

- des modalités d'administration (voie d'administration, forme galénique, posologie...)
- des paramètres pharmacocinétiques qui décrivent, sur un plan quantitatif, le devenir du médicament dans l'organisme.

Ces paramètres pharmacocinétiques sont déterminés lors du développement clinique des médicaments (études de phase I) dans des groupes homogènes de sujets. Ils doivent également être définis dans des groupes de sujets ayant des caractéristiques physiopathologiques variables (sujets âgés, patients insuffisants rénaux, obésité...) afin de quantifier l'impact de ces facteurs individuels sur les valeurs des paramètres et donc sur l'évolution des concentrations.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont :

- La biodisponibilité : définie comme la fraction de la dose administrée ou du principe actif libéré par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique et la vitesse à laquelle se réalise ce processus. Elle pourra être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique.
- La concentration maximale (C_{max}) du principe actif absorbée.

- Le temps maximal (Tmax) : temps pour atteindre cette concentration maximale.
- L'aire sous la courbe ou Area under the curve (AUC) : elle correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini ²⁷, elle représente la quantité de médicament ayant atteint la circulation générale ²⁸.
- Le volume de distribution (Vd) : c'est un volume fictif théorique, qui représente le volume dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à l'équilibre à la même concentration que dans le plasma.
Il représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme.
- La clairance : elle représente le volume sanguin ou le volume plasmatique totalement épuré du médicament par unité de temps. Cela correspond à la capacité de l'organisme à éliminer le médicament. La clairance pourra être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du médicament.
- La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) : est définie comme le temps nécessaire à la diminution de 50 % de la concentration plasmatique. C'est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme ; elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution.

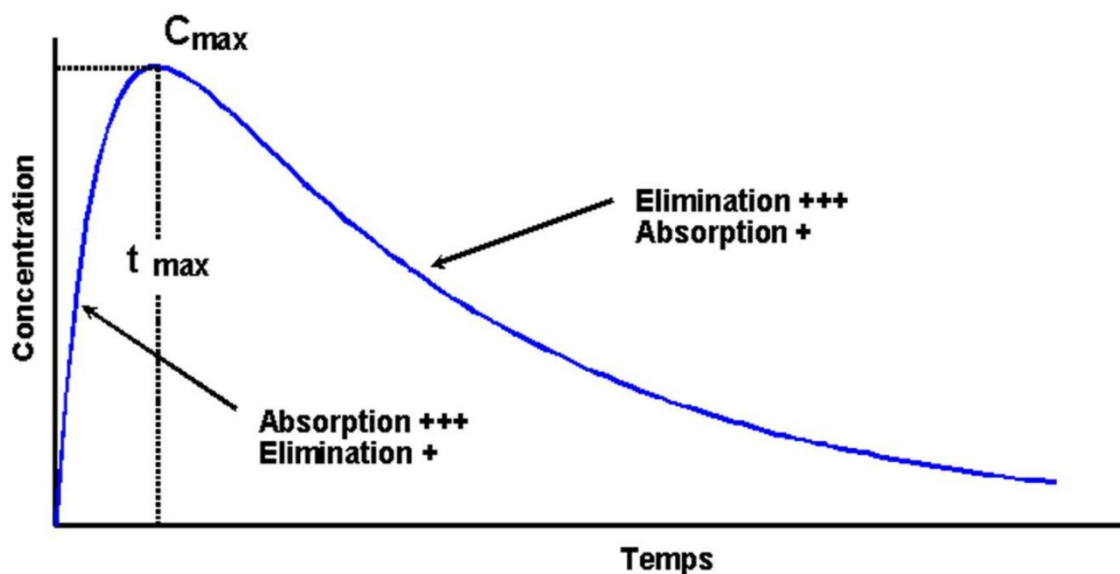


Figure 7 : Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration extravasculaire, Pharmacomédical.com ²⁷

Toute modification des paramètres pharmacocinétiques sous l'influence de facteurs physiologiques, pathologiques ou environnementaux s'accompagnera de différences dans l'évolution des concentrations ²⁹.

De même, toute chirurgie modifiant le tube digestif est susceptible de changer la pharmacocinétique des médicaments. Pour maintenir l'efficacité du traitement, une adaptation de posologie ou un changement de principe actif peuvent être nécessaires. Cela est particulièrement important lorsqu'aucun paramètre pharmacologique ou pharmacodynamique reflétant l'efficacité du principe actif n'est pas aisément mesurable.

6-Objectif principal de ce travail

Chez les patients ayant un tube digestif remanié, les informations et outils documentaires à même de guider la prescription médicamenteuse apparaissent nécessaires. Aucune information n'est retrouvée sur le site des agences françaises. De rares informations ont été retrouvées dans la littérature grise. Certaines sont discordantes, la plupart sont imprécises ³⁰.

On se basant sur notre expérience personnelle, nous avons constaté que les médecins traitants étaient confrontés en première ligne, du fait de leur lieu et mode d'exercice, à une augmentation de patients porteurs de pathologies chroniques ou aiguës, ayant bénéficié de CO.

Malheureusement, peu d'informations concernant l'efficacité des traitements chez ces patients leur sont disponibles ou facilement accessibles depuis leur cabinet en ville.

Partant de ce constat, nous avons décidé de faire une revue de la littérature concernant les études qui se sont intéressées à l'influence de la CO sur l'absorption des médicaments, afin de rédiger un livret qui serait accessible à tous professionnels de santé, en soin primaire ou à l'hôpital, pour aider à la prescription médicamenteuse chez les patients ayant bénéficié d'une CO.

II. MÉTHODES

Une mise au point sur le sujet « CO et absorption médicamenteuse » étant nécessaire, une revue de la littérature a été réalisée selon les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) ³¹.

Sur une période de 3 mois (de avril 2019 à fin juillet 2019), nous avons effectué, en utilisant les moteurs de recherche PUBMED, MEDLINE PLUS et GOOGLE SCHOLAR, une revue de la littérature.

Nous nous sommes limités aux études faites in vivo chez l'Homme. Aucune restrictions sur les dates ni sur la langue de publication n'ont été prises. Seules les études complètes et accessibles étaient initialement retenues.

Huit articles étaient payants sur leurs sites de publication. Nous avons pu en retrouver 5 en accès libre sur le site « docksci.com » (n=1), sur le site de « l'American College of Clinical Pharmacology » (n=1), sur le site de « Taylor and Francis » (n=1) et sur le site de « Springer Link » (n=2).

Les critères d'éligibilité des articles étaient : études réalisées chez des sujets adultes (âge minimum de 18 ans) obèses, avec une analyse pharmacologique sur au moins une molécule prise en *per os* avant-après ou après CO.

Nous avons inclus toutes les publications (études pharmacocinétiques, études épidémiologiques prospectives ou rétrospectives, études transversales et cas clinique rapportés) qui traitaient de l'influence de la CO sur l'action ou l'absorption d'un médicament.

1. Collection de données :

La collection de données s'est déroulée en 3 phases.

Phase 1 : la recherche a été faite avec ces mots-clés : « Drugs » and « Absorption » and « Bariatric surgery ».

Quatre-vingt-neuf articles avaient été retrouvés : 21 étaient des revues de la littérature ou des publications faisant référence à plusieurs molécules, 13 articles concernaient des molécules ou classes thérapeutiques précises, 3 articles traitaient de modèles in vitro ou d'algorithmes. Le reste des articles ne traitaient pas de l'absorption des médicaments.

À la fin de cette phase, nous avons sélectionné 34 articles à analyser.

Phase 2 : nous avons recherché, dans la bibliographie de ces 34 articles, les articles originaux ou les études cités dans les revues de la littérature, nous permettant ainsi de retrouver 44 articles supplémentaires, augmentant ainsi le nombre total d'articles originaux à 57.

Phase 3 : pour chaque molécule étudiée dans l'ensemble des 57 publications, nous avons effectué des nouvelles recherches plus approfondies, en précisant la dénomination commune internationale (DCI) avec « Absorption » and « Bariatric surgery », puis en remplaçant « Bariatric surgery » par « RYGB », « SG » puis « AG ».

Ainsi, 11 nouveaux articles avaient été retrouvés, portant au total le nombre d'articles à analyser à 68 articles complets.

2. Diagramme de flux

Le processus de collection de données de notre étude est représenté dans la [figure 8](#).

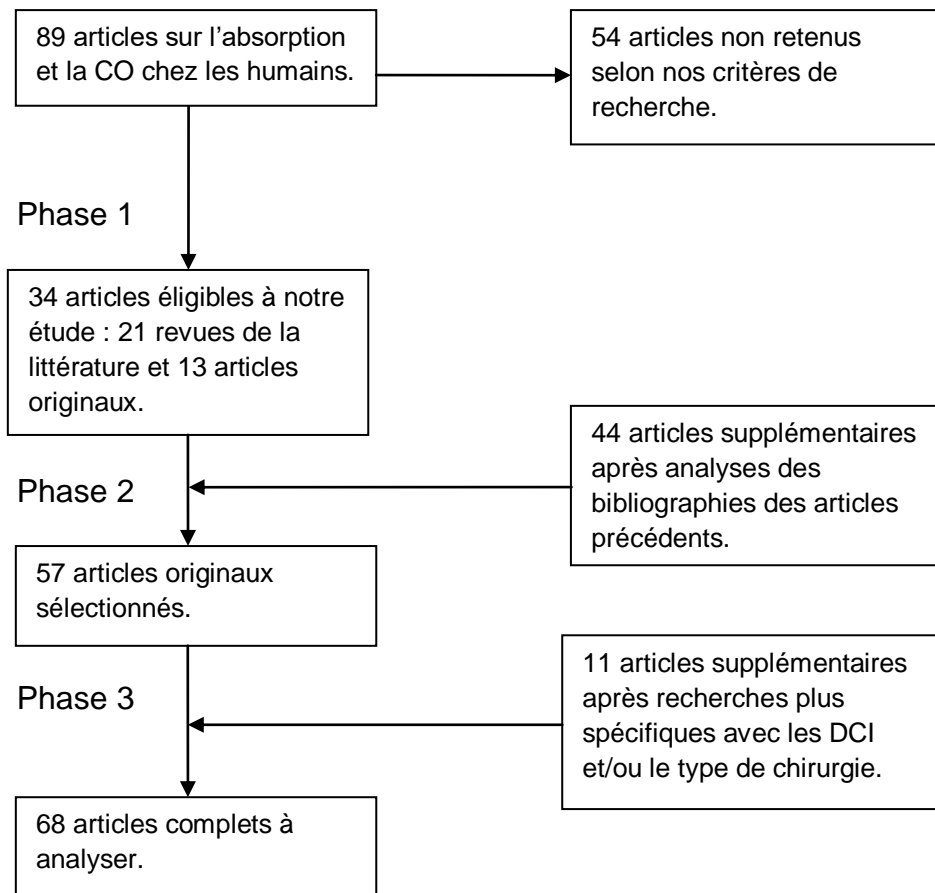


Figure 8 : Diagramme de flux selon les critères PRISMA

3. Nombre total d'articles sélectionnés

Nous avons intégré, dans notre analyse, 3 abstracts aux 68 articles sélectionnés, rendant ainsi le nombre total de publications à 71.

III. RESULTATS

Les dates de publication des articles s'étendaient de 1979 à 2019.

1. Types d'études et nombres de sujets.

71 articles ont été analysés : différents types d'études avaient été utilisés : des études pharmacocinétiques (n=39), des cas cliniques (n=12), des études rétrospectives (n=12), des dosages sanguins ou évaluations clinique en post-chirurgie (n=4), des études prospectives (n= 3) et transversales (n=1).

Quarante-et-une études incluaient au moins 10 patients. Tous les patients étaient éligibles à la CO (IMC ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² avec au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie).

2. Types de chirurgies analysées

Le type de chirurgie le plus prédominant était le RYGB (n=38) dont 2 séries de cas avec 3 patients chacune, puis la SG (n=7) et la JIB (n=7), puis la DBP (n=2). Deux études ne mentionnaient pas le type de chirurgie et un seul étudiait un patient ayant subi une Gastrectomie partielle avec anastomose Biliroth 1 (anastomose gastroduodénale termino-terminale).

Quatorze études analysaient des patients avec utilisation de plusieurs types de chirurgies dans la cohorte : RYGB et SG (n=9), RYGB, SG et AG (n=3), RYGB et DBP (n=1) et RYGB, SG et DBP (n=1).

3. Molécules et classes thérapeutiques étudiées

Sur les 71 articles, 1 étude ne mentionnait pas de nom des molécules étudiées (étude de Cunningham *et al*³² sur les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Certains essais étudiaient plusieurs molécules simultanément : 2 molécules (n=5), 3 molécules (n=2), 4 molécules (n=1), 5 molécules (n=2) et 9 molécules (n=2).

Le reste des études (n=59) analysaient 1 molécule.

Au total, nous avons effectué une analyse de 25 classes thérapeutiques représentant pas moins de 64 molécules.

Les résultats sont résumés dans les tableaux 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g et 2i.

Nous avons détaillé dans ce travail certains médicaments parmi les plus fréquemment prescrits³³ en soins primaires en ville : antidiabétiques oraux, antibiotiques, antalgiques oraux, antiagrégants plaquettaires, contraceptions orales et anticoagulants d'action direct.

a. Antidiabétiques oraux (ADO)

-Metformine : chef de file de la classe des biguanides, c'est la molécule donnée en première intention comme traitement antidiabétique orale ³⁴. Commercialisé depuis les années 60, il est un des premiers ADO à avoir prouvé une efficacité dans la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire ³⁵.

En 2011, Padwal *et al* ³⁶ ont réalisé une étude pharmacocinétique sur 32 patients divisés en deux groupes : un groupe de 16 patients non-diabétiques ayant subi un RYGB, et un autre groupe témoin. Après administration de 2 comprimés de Metformine 500 mg, un dosage de concentration sanguine réalisé à H0.5, H1, H1.5, H2, H3, H4, H6, H8, et H24 a permis de calculer son absorption en calculant l'aire sous la courbe, de H0 à l'infini, AUC (0-∞). La recherche des métabolites de la Metformine dans les urines des 24 heures était le reflet de sa biodisponibilité.

La comparaison des résultats sur les 24 heures entre les 2 groupes avait montré une augmentation de l'absorption de la Metformine chez les sujets ayant subi le RYGB, ce qui s'était traduit par une augmentation de l'AUC (0-∞) de 21 % (13,7 vs 11,4 µg/ml/h [IC à 95 % :1,3 à 5,9 µg/ml/h]) ainsi qu'une augmentation de la biodisponibilité de 50 % (41,8 vs 27,8 %; [IC 95 % :4,1- 23,9 %]).

-Répaglinide :

En 2019, Puris *et al* ³⁷ avaient effectué une étude pharmacocinétique sur 8 patients ayant subi un RYGB avec administration simultanée d'un cocktail contenant neuf molécules, dont 0,25 mg de Répaglinide, métabolisées par le cytochrome P450. Dans cette étude, les profils pharmacocinétiques sanguins et urinaires avaient été comparés avant et 1 an après chirurgie.

Une diminution de près de 50 % de l'absorption avait été observée, avec diminution de l'AUC (0-6h) sanguin post-chirurgie à 44 % (29-66) ainsi que la Cmax à 50 % (34-74).

-Tolbutamide :

Appartenant à la famille des sulfamides hypoglycémisants de première génération, elle n'est pas commercialisée en France.

En 2013, Tandra *et al*³⁸ avaient effectué une étude pharmacocinétique sur 36 patients divisés en deux groupes : un de 18 patients ayant subi un RYGB, et l'autre groupe témoins avec administration simultanée d'un cocktail contenant cinq molécules dont 100 mg de Tolbutamide.

Ils ne retrouvaient pas de modifications significatives dans l'absorption de cette molécule chez le groupe ayant subi un RYGB hormis une diminution du Tmax ($1,4 \pm 1,8$ h vs $2,1 \pm 2,2$ h, $p = 0.0001$), la Cmax, l'AUC (0- ∞) et le T1/2 étaient inchangés.

b. Antibiotiques

-Amoxicilline : appartenant à la classe des antibiotiques (pénicillines) les plus prescrits en France³⁹, c'est la molécule la plus prescrite en soin primaire avec 4,6 % de la part du marché, soit 4,6 millions de boîtes vendues en 2013³³.

En 2019, deux publications avaient été présentées :

Dans la première, Rocha *et al*⁴⁰ avaient réalisé une étude pharmacocinétique sur 8 patients candidats au RYGB, avec dosage de la Cmax, Tmax, AUC pour chaque patient, après administration d'un comprimé de 500 mg d'Amoxicilline. Ils avaient

effectué ces analyses 2 mois avant et 2 mois après la chirurgie avec comparaisons des résultats chez les mêmes individus.

Ils avaient rapporté une augmentation significative de l'AUC (0-∞) (de 3,5 fois), de la C_{max} post-chirurgie vs pré-chirurgie (de 2,8 fois), mais une exposition plus basse comparée à l'exposition rapportée d'un sujet non-obèse témoin.

Dans la deuxième, Montanha *et al*⁴¹ avaient réalisé une étude pharmacocinétique, randomisée, en double aveugle, avec cross over, chez 20 patients ayant subi un RYGB, à 3 mois post-chirurgie, avec administration d'un comprimé de 875 mg *per os* ou de 800 mg en suspension orale, avec une période de wash out de 7 jours. Ils ont effectué des prélèvements sanguins à 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 et 8 heures pour déterminer la C_{max}, la T_{max} et l'AUC (0-∞).

Ces auteurs ont retrouvé une diminution de la biodisponibilité des deux formes galéniques par rapport à des sujets non opérés, plus prononcée pour la forme comprimé vs suspension orale avec une C_{max} à respectivement 7,42 ± 2,99 mg/l et 8,73 ± 3,26 mg/l (IC à 90 % (70,71-99,11)), et une AUC (0-∞) à respectivement 23,10 ± 7,41 mg.h/l et 27,59 ± 8,32 mg.h/l (IC à 90 % (71,25 – 97,32)).

En 2011, Penski *et al*⁴² avaient effectué une étude pharmacocinétique répétée 3 fois (en Pré-chirurgie, en post-chirurgie et à 1 an), avec prélèvements de tissus de duodéal et jéjunal, en Cross-Over, chez 8 patients candidats au RYGB, en administrant un cocktail de 3 molécules dont 250 mg d'Amoxicilline *per os* (avec 200 mg de Paracétamol *per os* et 50 mg de Tanilolol *per os*). Les paramètres C_{max}, T_{1/2} et AUC (0-24h) ont été évalués.

Ils rapportaient une diminution en post-chirurgie de l'absorption avec une diminution de 50 % de l'AUC (0-24h) (2,57±1.51 µg/ml vs 3,84±1,45 µg/ml, *p*=0.036(7,47±4,58

$\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ vs $8,23\pm 1,65 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$) et notamment une diminution de l'AUC (0-3h) ($5,02\pm 2,88 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ vs $6,14\pm 1,66 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$).

-Azithromycine : appartenant à la classe des macrolides, c'est le deuxième antibiotique le plus prescrit aux États-Unis ⁴³.

En 2012, Padwal *et al* ⁴⁴ avaient effectué une étude pharmacocinétique dans un groupe de 14 patientes candidates ayant subi un RYGB appareillé à un groupe témoin de 14 sujets sains avec les mêmes caractéristiques. Après administration de 2 comprimés d'Azithromycine 250 mg, ils avaient effectué des prélèvements veineux à 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7 et 24 heures pour déterminer la C_{max}, le T_{max}, et l'AUC (0-24h).

Ils avaient remarqué une diminution de l'absorption de l'Azithromycine chez les patientes opérées avec diminution de l'AUC (0-24h) de 33 % ($0,27 (0,12) \text{ kg}\cdot\text{h}/\text{l}$ vs $0,40 (0,13) \text{ kg}\cdot\text{h}/\text{l}$; $p=0.009$). La C_{max} était de $0,260 (0,115) \text{ mg}/\text{l}$ vs $0,363 (0,200) \text{ mg}/\text{l}$ ($p=0,08$), avec un T_{max} atteint à $2,14 (0,99)$ heures vs $2,36 (1,17)$ heures ($p=0,75$).

-Erythromycine : nous avons retrouvé deux essais étudiants cette molécule dans les années 80.

La première réalisée en 1981, par Pinchiera *et al* ⁴⁵, était une étude pharmacocinétique effectuée chez 2 patientes : une opérée par une GVBP et l'autre par un RYGB, avec un dosage veineux sur 12 heures après administration de 250 mg d'Erythromycine *per os* réalisé à J-2 et 2 mois post-chirurgie pour la détermination de la C_{max}, du T_{max} et de l'AUC (0-12h).

Ils rapportaient une diminution du Cmax de 21 % et de 46 % chez la patiente RYGB et l'autre respectivement ainsi qu'un allongement du Tmax de deux fois pour la patiente RYGB (3 vs 1,5 h) et pour l'autre patiente (8 vs 4,5 h) en post-chirurgie.

La deuxième réalisée en 1984, par Prince *et al*⁴⁶, était une étude pharmacocinétique réalisée chez 7 patients : un RYGB et 6 GVBP. Ils avaient effectué un dosage veineux sur 12 heures après administration de 250 mg d'Erythromycine *per os*, en pré et post-chirurgie de façon simultanée pour tous les patients.

Les auteurs avaient remarqué une diminution de la Cmax de 1,04 µg/ml en pré-chirurgie à 0,55 µg/ml en post-chirurgie. Le Tmax avait augmenté de 3,9 à 6,7 heures. L'AUC (0-12h) était diminuée de 41 %, avec un $p=0,05$.

c. Antalgiques

-**Paracétamol** : chef de file des antalgiques de palier I, c'est le médicament le plus prescrit en France, avec plus de 500 millions de boîtes délivrées ou vendues en 2013

33.

En 2011, Penski *et al*⁴² avaient effectué une étude pharmacocinétique répétée 3 fois (en Pré-chirurgie, en post-chirurgie et à 1 an), avec Cross-Over, avec prélèvements de tissus de duodéal et jéjunal, chez 8 patients candidats au RYGB, en administrant un cocktail de 3 molécules dont 200 mg de Paracétamol *per os* (avec 250 mg d'Amoxicilline *per os* et 50 mg de Tanilolol *per os*). Ils avaient calculé la Cmax, l'AUC (0-24h), et le T1/2.

Ils ne rapportaient pas de différences en post-chirurgie avec une Cmax à (2,63±1,07 µg/ml vs 2,00±0,69 µg/ml), une AUC (0-24h) à (6,11±1,56 µgxh/ml vs 5,94±3,90 µgxh/ml) et un T1/2 à (4,35±2,89 h vs 3,97±2,47 h).

-Paracétamol+caféine : association de Paracétamol avec un stimulant central.

En 2011, Goday Arno *et al*⁴⁷ ont réalisé une étude pharmacocinétique chez 24 patients candidats au RYGB (n=14) ou à la SG (n=10), contrôlée (n=28), pour évaluer l'absorption du Paracétamol et de la caféine, en répétant trois fois les prélèvements avant l'intervention, à 4 semaines puis à 6 mois en post-chirurgie.

Même s'il existait une diminution de l'absorption chez les patients obèses vs témoins, les auteurs n'avaient pas rapporté de diminution de l'absorption du Paracétamol ou de la caféine chez les patients opérés après intervention.

-Caféine : substance à effet stimulant central, elle est souvent associée au Paracétamol et à la codéine ou sels d'opium comme antalgique de pallier 2⁴⁸.

En 2013, Tandra *et al*³⁸ ont effectué une étude pharmacocinétique sur 36 patients divisés en deux groupes : un de 18 patients ayant subi un RYGB et un groupe témoins avec administration simultanée d'un cocktail contenant cinq molécules dont 40 mg de Caféine.

Ils ne retrouvaient pas de modifications significatives dans l'absorption de cette molécule chez le groupe ayant subi un RYGB hormis une diminution du Tmax (0,58 h \pm 0,5 h vs 2,1 h \pm 2,2 h, $p < 0.0001$) isolée. La Cmax, l'AUC (0- ∞) et le T1/2 étaient inchangés.

d. Antiagrégant plaquettaire (AAP):

- **Acide acétylsalicylique (ASA)**: sixième médicament le plus prescrit en France ³³, il est utilisé en prévention secondaire de la coronaropathie quelle que soit sa présentation initiale, de l'artériopathie des membres inférieurs, des AVC. Le traitement doit durer « *ad vitam* » et en prévention primaire de la coronaropathie et des AVC chez les sujets à risque. Cette indication est de plus en plus discutée ⁴⁹.

En 2016, Mitrov-Winkelmolen *et al* ⁵⁰ avaient mené une étude pharmacocinétique chez 34 patients candidats à un RYGB, en étudiant l'absorption de l'Omeprazole et de 80 mg d'ASA. Ils avaient effectué un dosage de l'ASA avant et après chirurgie, avec comparaison de la Cmax, du Tmax et de l'AUC (0-24h).

Malgré une augmentation de l'absorption (diminution du Tmax, augmentation de la Cmax et de l'AUC0-24h), la concentration sanguine restait dans la fourchette souhaitée.

Une deuxième étude avait été menée en 2017 par Norgard *et al* ⁵¹, en évaluant l'agrégation plaquettaire (AAP), par un automate VerifyNow-Aspirin®, après administration de 81 mg/jr *per os* de ASA pendant 7 jours consécutifs en Pré-chirurgie, puis à 3 mois en post-chirurgie, chez 15 patients candidats au RYGB (n=12) et SG (n=3).

Dix patients avaient finalement été analysés. Les auteurs avaient remarqué une augmentation de l'effet AAP de l'ASA en Post-chirurgie.

e. Contraception Orale CO

-Norethisterone 3mg/Levonorgestrel 0,25mg NL: c'était une pilule œstro-progestative de première génération.

En 1987, Victor *et al*⁵² avaient effectué une étude en comparant les concentrations sanguine à H1, H8 et H24, après prise d'un comprimé de NL, chez 7 patientes , 1 à 3 ans post-JIB, avec un groupe contrôle.

Ils avaient retrouvé une diminution de l'absorption les 8 premières heures traduites par des concentrations sanguines plus basses chez les patientes opérées par rapport aux patientes témoins.

-Desogestrel 75 µg : pilule micro dosée en progestatif, d'action locale et anti-ovulation, en une prise quotidienne à heure fixe, tous les jours du cycle⁵³.

En 2019, Ginstman *et al*⁵⁴ ont effectué une étude pharmacocinétique sur 9 patientes ayant subi un RYGB, avec dosage de Desogestrel sur 24 heures, à 3 reprises: à 8 +/-6 semaines en pré-chirurgicale, à 12 +/-2 puis à 52 +/-2 semaines post-chirurgie. Ils ont établi un profile plasmatique pour chaque patiente, en comparant les données pré et post-RYGB sur chaque patiente.

Ils n'ont relevé aucune différence significative entre les Cmax, les Tmax et les AUC (0-24h) post-chirurgie vs pré-chirurgie pour chaque patiente.

f. Anticoagulants d'action directe (AOD) (anciennement « NACO » pour nouveaux anticoagulant oraux)

Apparus il y a quelques années, ils ont pu trouver leur place dans la panoplie des traitements anticoagulants, avec une augmentation d'indications en première intention de plus en plus fréquente.

-Rivaroxaban RXB : c'est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine ⁵⁵.

En 2017, Kröll *et al* ⁵⁶ ont mené une étude pharmacocinétique de phase 1 sur 12 patients candidats à une CO : par RYGB (n=6) ou par SG (n=6). Ils ont effectué un dosage veineux sur 24 heures après administration de 1 comprimé de 10 mg de RXB à J-1 et J3.

Ils ne rapportaient pas de modifications pharmacocinétique ou pharmacodynamique après chirurgie.

En 2018, ils ont mené une deuxième étude pharmacocinétique ⁵⁷ 6 à 8 mois en post-chirurgie, avec le même protocole de recherche et les mêmes patients.

Ils ne rapportaient pas de modification de la pharmacocinétique ni de la pharmacodynamique par la chirurgie et la perte de poids, avec une AUC (0-24h) post-chirurgical à 922,4 $\mu\text{g} \times \text{h/l}$, (coefficient de variation 43.2) comparable à l'AUC (0-24h) pré-chirurgical qui était à (952,6 $\mu\text{g} \times \text{h/l}$, (16.8)). Ces résultats étaient identiques dans les 2 types de chirurgie.

En 2013, Mahlmann *et al*⁵⁸ publiaient un cas clinique d'une patiente de 27 ans, à haut risque de maladie thromboemboliques, dont l'INR cible était difficilement ajustable après chirurgie (Gastrique by-pass avec jéjunostomie sans gastrectomie), chez qui ils avaient effectué un dosage veineux sur 24 heures (H3, H6, H24 et H27) après instauration d'un traitement par 1 comprimé de 20 mg de RXB par jour, en relais à un AVK.

Ils ne rapportaient pas de diminution de l'absorption ou de surdosage avec des concentrations sanguine à H3 à 224.22 ng/ml, à H24 à 35.54 ng/ml et à 262.46 ng/ml à H27 (soit à H3 après la deuxième prise).

- RXB/Apixaban AXB/Dabigatan DBT :

En 2018, Rottenstreich *et al*⁵⁹ ont publié les résultats d'une étude pharmacocinétique contrôlée de 18 patients ayants bénéficiés soit d'une SG (n=12) ou d'un AG (n=4) ou d'un RYGB (n=2), réalisée à une médiane de 4,9 ans post-chirurgie, avec comparaison à un groupe témoin (n=18) (non opérés, appareillage selon âge, le sexe, l'IMC et la clairance de la créatinine).

Ils ont effectué un dosage à H3 après prise du traitement (correspondant au Tmax théorique).

Les AOD étaient répartis de la façon suivante : APX (n=9), RXB (n=7) et DBT (n=2).

Ils ont retrouvé une concentration inférieur aux taux attendus, comparé aux patients non opérés ($p=0,05$) pour le RXB, chez 4 SG et 1 AG.

Pour les patients sous APX ou DBT, les concentrations retrouvées étaient dans la fourchette attendue.

g. Tableaux récapitulatifs de toutes les études

Tableau 2a : Antiagrégant plaquettaires, AOD et AVK :

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Groupe contrôle	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
AAP								
ASA	Mitrov-Winkelmolen <i>et al</i> ⁵⁰ , 2016	EPC	RYGB	38	—		légère augmentation de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique
	Norgard <i>et al</i> ⁵¹ , 2017	EPC	10 RYGB 2 SLEEVE	10	—	Avant puis 3 mois après chirurgie	augmentation de l'effet AAP de l'ASA en Post-chirurgie	Intérêt d'une surveillance clinique
AOD								
RIVAROXABAN	Kröll <i>et al</i> ⁵⁶ , 2017	EPC de phase 1	6 RYGB 6 SLEEVE	12	—	Avant chirurgie et 3 jours après	Pas de modifications	
	Kröll <i>et al</i> ⁵⁷ , 2018	EPC	6 RYGB 6 SLEEVE	12	—	Avant chirurgie et 6 à 8 mois après	Pas de modifications	
	Mahlmann <i>et al</i> ⁵⁸ , 2013	Cas clinique d'une femme de 27 ans	Gastrique by-pass avec jéjunostomie	1	—	Sur 27 heures	Pas de modifications	
RIVAROXABAN/ APIXABAN/ DABIGATRAN	Rottenstreich <i>et al</i> ⁵⁹ , 2018	EPC	2 RYGB 12 SLEEVE 4 AG	18	Oui	4,9 ans après chirurgie	diminution de la Cmax pour RXB chez les 4 SG et 1 AG	Intérêt d'une surveillance clinique
AVK								
WARFARINE	Irwin <i>et al</i> ⁶⁰ , 2013	Rétrospective	22 RYGB 5 SLEEVE	27	Oui	De 1996 à 2010	Pas de modifications de doses nécessaires	intérêt d'une surveillance rapprochée de l'INR
	Schullo-Feulner <i>et al</i> ⁶¹ , 2014	Rétrospective	7 RYGB 3 SLEEVE	10	—	NC	diminution de 10% de la dose de Warfarine à 1 an post chirurgie	intérêt d'une surveillance rapprochée de l'INR
	Steffen <i>et al</i> ⁶² , 2015	Rétrospective	RYGB	12	—	De 2009 à 2011	Diminution des doses progressivement	intérêt d'une surveillance rapprochée de l'INR
	Bolduc <i>et al</i> ⁶³ , 2018	Rétrospective	DBP	20	—	Avant et jusqu'à 1 an post chirurgie	Diminution de 20 % des doses à 1 an	intérêt d'une surveillance rapprochée de l'INR
	Strong <i>et al</i> ⁶⁴ , 2018	Rétrospective	31 RYGB 22SLEEVE	53	—	NC	Diminution de 25% de la dose progressivement	intérêt d'une surveillance rapprochée de

Sobieraj <i>et al</i> ⁶⁵ , 2008	Cas clinique	RYGB	1	–	NC	Majoration de doses nécessaire pour l'INR cible	l'INR intérêt d'une surveillance rapprochée de l'INR
--	--------------	------	---	---	----	---	--

AAP : antiagrégant plaquettaire ; ASA : acide acétylé salicylique ; AOD : anticoagulant d'action direct ; AVK : anti vitamine K ; EPC : étude pharmacocinétique ; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; AG : anneaux gastrique ; DBP : dérivation bilio-pancréatique ; NC : non communiqué ; INR : International Normalised Ratio.

Tableau 2b : Antalgiques :

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Groupe contrôle	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
ANTALGIQUES								
PARACETAMOL	Penski <i>et al</i> ⁴² , 2011	EPC	RYGB	8	–	Avant, après et à 1 an post chirurgie	Pas de modifications	
PARACETAMOL +CAFEINE	Godoy Arno <i>et al</i> ⁴⁷ , 2017	EPC	14 RYGB 10 SLEEVE	24	Oui	Avant, à 1 puis 6 mois après	Pas de modifications	
CAFEINE	Tandra <i>et al</i> ³⁸ , 2013	EPC	RYGB	18	Oui		Diminution du Tmax sans modification de la Cmax ou de l'AUC	
MORPHINE PO	Lloret-Linares <i>et al</i> ⁶⁶ , 2014	EPC	RYGB	30	–	Avant, 7 à 15 jours après puis à 6 mois	Majoration de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique
	Lloret-Linares <i>et al</i> ⁶⁷ , 2017	EPC	RYGB	25	–	Avant, 7 à 15 jours après puis à 6 mois	Majoration de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique
	Hachon <i>et al</i> ⁶⁸ , 2017	EPC	RYGB	12	Oui	2 ans après chirurgie	Pas de modifications de l'absorption	

EPC : étude pharmacocinétique ; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; AUC : aire sous la courbe (area under the curve) ; Cmax : concentration maximale ; Tmax : temps pour atteinte de la Cmax.

Tableau 2c :Antidiabétiques oraux et Hypolipémiants :

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Groupe contrôle	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
ADO								
METFORMINE	Padwal <i>et al</i> ³⁶ , 2011	EPC	RYGB	16	Oui	Sur 24H	Majoration de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique, attention à l'hypovitaminose B12 ⁵⁴
REPAGLINIDE	Puris <i>et al</i> ³⁷ , 2019	EPC	RYGB	8	–	Avant et 1 an après chirurgie	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC (0-6h) de 56%	Intérêt d'une surveillance de la glycémie pour adaptation de traitement
TOLBUTAMIDE	Tandra <i>et al</i> ³⁸ , 2013	EPC	RYGB	18	Oui		Pas de modifications	
HYPOLIPEMIANTS								
ATORVASTATINE	Skottheim <i>et al</i> ⁶⁹ , 2009	EPC	RYGB	12	–	J-1 et 5 semaines après chirurgie	Diminution de l'absorption si doses maximales de 80 mg,	titration pour une dose minimale effective après chirurgie nécessaire
	Skottheim <i>et al</i> ⁷⁰ , 2010	EPC	DBP	10	–	J-1 et 6 semaines après chirurgie	Majoration de l'absorption	titration pour une dose minimale effective après chirurgie nécessaire
	Jakobsen <i>et al</i> ⁷¹ , 2013	EPC	12 RYGB 8 DBP	20	–	21 à 45 mois après chirurgie	Diminution de l'absorption	titration pour une dose minimale effective après chirurgie nécessaire
FENOFIBRATE	Gesquière <i>et al</i> ⁷² , 2016	EPC	RYGB	24 avec 1 perdu de vue	–	Avant et 6 à 9 mois après chirurgie	Pas de modifications	

ADO : antidiabétiques oraux ; EPC : étude pharmacocinétique ; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; DBP : dérivation bilio-pancréatique ; AUC : aire sous la courbe (area under the curve).

Tableau 2d : Antimicrobiens :

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Group e contrôle	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
ANTIBIOTIQUES								
AMOXICILLINE	Rocha <i>et al</i> ⁴⁰ , 2019	EPC	RYGB	8	–	4 mois (2 mois avant et 2 mois après)	Augmentation de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique rapprochée
	Montanha <i>et al</i> ³⁶ , 2019	EPC, double aveugle avec Cross-Over	RYGB	20	–		Diminution de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique rapprochée
	Penski <i>et al</i> ⁴² , 2011	EPC, répétée 3 fois avec Cross-Over	RYGB	8	–	Avant, puis après puis à 1 an	Diminution de l'absorption avec notamment diminution de l'AUC _{0à3h}	Intérêt d'une surveillance clinique rapprochée
AZITHROMYCINE	Padwal <i>et al</i>	EPC	RYGB	14	Oui		Diminution de l'absorption avec	Intérêt d'une surveillance

	<i>al</i> ⁴⁴ , 2012						diminution de l'AUC _{0à24h} de 33%	clinique
ERYTHOMYCINE	Pinchiera <i>et al</i> ⁴⁵ , 1981	EPC	1 RYGB 1 SLEEVE	2	–	J-2 et 2 mois après chirurgie	Diminution de l'absorption avec diminution de Cmax et Tmax	Intérêt d'une surveillance clinique
	Prince <i>et al</i> ⁴⁶ , 1984	EPC	1 RYGB 6 SLEEVE	7	–	Avant et après chirurgie de façon simultanée pour tous les patients	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC _{0à24h} de 41%	Intérêt d'une surveillance clinique
PIVAMPICILLINE	Kampmann <i>et al</i> ⁷³ , 1984	EPC	NC	6	–	Avant et 1 an après chirurgie	Diminution de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique
SULFAFURAZOLE	Garrett <i>et al</i> ⁷⁴ , 1981	EPC	JIB	4	–	1 an après chirurgie	Pas de modifications	
MOXIFLOXACINE	De Smet <i>et al</i> ⁷⁵ , 2012	EPC avec cross over	RYGB	12	–	Au moins 6 mois après chirurgie	Pas de modifications avec des AUC _{0à24h} PO et IV sensiblement identiques	
LINEZOLIDE	Hamilton <i>et al</i> ⁷⁶ , 2013	EPC	RYGB	5	–	Avant puis 3 mois après chirurgie	Augmentation de l'absorption avec augmentation de l'AUC post chirurgie de 50%	Intérêt d'une surveillance clinique
TEDIZOLIDE	Grégoire <i>et al</i> ⁷⁷ , 2018	EPC	RYGB	1	–	10 ans après chirurgie	Pas de modifications	
ANTIFONGIQUE								
POSACONAZOLE	Gesquière <i>et al</i> ⁷² , 2016	EPC	RYGB	24 avec 1 perdu de vue	–	Avant et 6 à 9 mois après chirurgie	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC _{0-48h} post Chirurgie de 32%	Intérêt d'une surveillance clinique
ANTI-RETROVIRAUX								
TENOFOVIR	Muzard <i>et al</i> ⁷⁸ , 2017	EPC	SLEEVE	4	–	Avant et 1 an après	Diminution transitoire sans conséquence clinique ou biologique	
	Pourcher <i>et al</i> ⁷⁹ , 2017	Prospective	SLEEVE	10	–	Suivie de 15 à 55 mois	Pas de modifications	
	Zivich <i>et al</i> ⁸⁰ , 2015	Rétrospective	2 RYGB 3 SLEEVE 2 AG	7	–	De 2005 à 2014	Pas de modifications	
ABACAVIR/ ATAZANAVIR / DARUNAVIR/ EFAVIRENZ/ EMTRICITABINE/ LAMIVUDINE/ RALTEGRAVIR/ RITONAVIR/ TENOFVIR	Amouyal <i>et al</i> ⁸¹ , 2018	EPC	SLEEVE	17	–	Avant puis à 3 puis 6 mois	Pas de modifications n=12 ; Diminution de l'absorption d'Atazanavir et Raltegravir n=4 ; 1 patient ayant une Charge virale persistante malgré traitement	Intérêt d'un suivi biologique avec charge virale, taux des CD4 et surveillance clinique rapprochés

EPC : étude pharmacocinétique ; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; JIB : jéjuno-iléo by pass ; NC : non communiqué ; AUC : aire sous la courbe (area under the curve) ; Cmax : concentration maximale ; Tmax : temps pour atteinte de la Cmax ; PO : per os ; IV : intraveineux ; CD4 : lymphocytes à cluster de différenciation 4.

Tableau 2e: Substitutifs hormonaux et Antithyroïdiens de synthèses:

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Groupe contrôle	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
LEVOTHYROXINE	Fierabracci <i>et al</i> ⁸² , 2016	Rétrospective	NC	93	–	Avant et 28 +/- 8 mois après	Pas de modifications	Diminution des doses de substitution corrélée à la perte de poids
	Aggarwal <i>et al</i> ⁸³ , 2014	Rétrospective	SLEEVE	21 dont 2 perdus de vue	–	Sur 2 ans	Pas de modifications	Diminution des doses de substitution corrélée à la perte de poids chez n=13
	Gkotsina <i>et al</i> ⁸⁴ , 2013	EPC	7 RYGB 10 SLEEVE 15 DBP	32	–	à J0 et J35	RYGB : pas de modifications SLEEVE : Augmentation de l'AUC _{0-24h} mais Cmax et Tmax stable DBP : Augmentation de l'AUC _{0-24h} de 80%	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochées
	Sundaram <i>et al</i> ⁸⁵ , 2013	Rétrospective	54 RYGB 6 SLEEVE 14 AG	74	–	NC	Diminution chez 19 % Pas de modifications chez 55 % Augmentation chez 26 %	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochées
	Rubio <i>et al</i> ⁸⁶ , 2012	Transversale	RYGB	30	Oui	–	Pas de modifications	
	Raftopoulos <i>et al</i> ⁸⁷ , 2004	Prospective	RYGB	23	–	NC	Pas de modifications	
	Bevan <i>et al</i> ⁸⁸ , 1986	Cas clinique	JIB	1	–	–	Diminution de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochées
	Topliss <i>et al</i> ⁸⁹ , 1980	Cas clinique	JIB	1	–	–	Diminution de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochées
	Azizi <i>et al</i> ⁹⁰ , 1979	Cas clinique	JIB	1	–	–	Diminution de l'absorption	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochées
LEVOTHYROXINE/ HYDROCORTISON E/ DESMOPOINE/ GH	Trotta <i>et al</i> ⁹¹ , 2017	Rétrospective	SLEEVE	3	–	2 ans après chirurgie	Diminution de l'absorption de GH	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochées
	Wolf <i>et al</i> ⁹² , 2016	Rétrospective	RYGB	4	–	Avant et jusqu'à 5,5 ans après chirurgie	Pas de modifications	

ANTITHYROIDIEN								
PROPILTHYOURACIL PTU	Kampmann <i>et al</i> ⁵⁴ , 1984	EPC	NC	9	–	Avant et 1 an après chirurgie	Pas de modifications à 1 an	

EPC : étude pharmacocinétique ; NC : non communiqué ; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; DBP : dérivation bilio-pancréatique ; JIB : jéjuno-iléo by pass; AG : anneaux gastrique ; AUC : aire sous la courbe (area under the curve) ; Cmax : concentration maximale ; Tmax : temps pour atteinte de la Cmax ; GH : hormone de croissance (growth hormone)

Tableau 2f: Contraception orale:

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Groupe contrôle	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
NORETHISTERONE /LEVONORGESTREL	Victor <i>et al</i> ⁵² , 1987	Dosage sanguin	JIB	7	–	Sur 24H	Diminution des concentrations les 8 premières heures	Favoriser une autre voie de contraception
DESOGESTREL	Ginstman <i>et al</i> ⁵⁴ , 2019	EPC	RYGB	9	–	2 mois avant, 3 puis 12 mois après	Pas de modification	

EPC : étude pharmacocinétique ; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; JIB : jéjuno-iléo by pass.

Tableau 2g: Traitements cardio-vasculaires :

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Groupe contrôle	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
HCT	Backman <i>et al</i> ⁸³ , 1979	EPC	JIB	5	–	18 mois à 6 ans après opération	Diminution de l'AUC _{0-9h} et de la concentration moyenne d'HCT urinaire de 50%	Intérêt d'une surveillance clinique
ARA II : LOSARTAN	Puris <i>et al</i> ³⁷ , 2019	EPC	RYGB	8	–	Avant et 1 an après chirurgie	Pas de modifications	
ANTI ARYTHMIQUE : DIGOXINE	Chan <i>et al</i> ⁹⁴ , 2015	EPC	RYGB	12	–	Avant, puis à 3 et 12 mois après	pas de modification de l'AUC ni des paramètres ECG ou clinique	
B-BLOQUANT METOPROLOL	Gesquière <i>et al</i> ⁹⁵ , 2015	EPC	RYGB	14	–	Avant et 6 à 8 mois après chirurgie	Pas de modifications	
TALINOLOL	Penski <i>et al</i> ⁴² , 2011	EPC	RYGB	8	–	Avant, après et à 1 an post chirurgie	Diminution de l'AUC _{0-24h} de 15%	Intérêt d'une surveillance clinique
PROPRANOLOL/ ATENOLOL	Wójcicki <i>et al</i> ⁹⁶ , 2000	EPC avec cross-over	Gastrectomie avec anastomose de Biliroth 1	29	Oui	NC	Pas de modification pour l'Atenolol, diminution de l'absorption du Propanolol , avec diminution de l'AUC _{0à24h}	Intérêt d'une surveillance clinique selon la molécule prescrite

de 32%

DIURETIQUE

FUROSEMIDE	Tandra <i>et al</i> ³⁸ , 2013	EPC	RYGB	18	Oui	–		pas de modification de la diurèse et natriurèse des 6H entre les 2 groupes.
------------	--	-----	------	----	-----	---	--	---

HCT : hydrochlorothiazide ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; EPC : étude pharmacocinétique ; NC : non communiqué ; JIB : jéjuno-iléo by pass ; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; AUC : aire sous la courbe (area under the curve) ; ECG : électrocardiogramme.

Tableau 2h : Traitements psychiatriques :

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Groupe contrôlé	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
BENZODIAZEPINE								
MIDAZOLAM PO	Tandra <i>et al</i> ³⁸ , 2013	EPC	RYGB	18	Oui	–	Pas de modification malgré une diminution du Tmax	intérêt d'une surveillance clinique compte tenu des résultats contradictoires
	Brill <i>et al</i> ⁹⁷ , 2015	EPC	18 RYGB 2 SLEEVE	20 dont 2 perdus de vue	–	Avant et 1 an après chirurgie	Pas de modification de l'absorption	intérêt d'une surveillance clinique compte tenu des résultats contradictoires
	Chan <i>et al</i> ⁹⁴ , 2015	EPC	RYGB	12	–	Avant, puis à 3 et 12 mois après	Augmentation de la Cmax à 3 et 12 mois	intérêt d'une surveillance clinique compte tenu des résultats contradictoires
	Puris <i>et al</i> ³⁷ , 2019	EPC	RYGB	8	–	Avant et 1 an après chirurgie	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC _{0-6h} post chirurgie à 74%	intérêt d'une surveillance clinique compte tenu des résultats contradictoires
PSYCHO-STIMULANT								
METHYLPHENIDATE	Azran <i>et al</i> ⁹⁸ , 2017	Cas clinique d'un homme de 52 ans	AG puis RYGB	1	–	Après RYGB	Décompensation clinique suite à RYGB	Symptômes corrigés par instauration de Patch
THYMO-REGULATEUR								
LITHIUM	Niessen <i>et al</i> ⁹⁹ , 2018	Cas clinique d'une femme de 40 ans	SLEEVE	1	–	J17 post chirurgie	Signes d'intoxication au lithium secondaire à IRA	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochée
	Alam <i>et al</i> ¹⁰⁰ , 2016	Cas clinique d'une femme de 18 ans	SLEEVE	1	–	6 semaines après chirurgie	Signes d'intoxication au lithium, secondaire à une IRA	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochée
	Bingham <i>et al</i> ¹⁰¹ , 2016	Série de 3 Cas cliniques	RYGB	3	–		Signes d'intoxication chez 2 patientes	Intérêt d'une surveillance clinique et biologique rapprochée
	Musfeldt <i>et al</i> ¹⁰² , 2011	Cas clinique	RYGB	1	–	J8 post chirurgie	Signes d'intoxication au	Intérêt d'une surveillance

			d'une femme de 68 ans				lithium, secondaire à une IRA	clinique et biologique rapprochée
IRS								
VENLAFAXINE	Krieger <i>et al</i> ¹⁰³ , 2017	EPC	RYGB	10	–	1 semaine avant et 4 mois après chirurgie	Pas de modification de l'absorption avec AUC 0-24H non modifié	
ESCITALOPRAM	Marzinke <i>et al</i> ¹⁰⁴ , 2015	Dosage sanguin	RYGB	4	–	Avant et jusqu'à 6 semaines après chirurgie	Diminution des concentrations de 33% (4 à 77%) après 2 semaines	Intérêt d'une surveillance clinique rapprochée
DULOXETINE	Roerig <i>et al</i> ¹⁰⁵ , 2013	EPC	RYGB	10	Oui	A 1 an après chirurgie	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC 0-24H post chirurgie de 40%	Intérêt d'une surveillance clinique rapprochée
SERTRALINE	Roerig <i>et al</i> ¹⁰⁶ , 2012	EPC	RYGB	5	Oui	10H50	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC 0-10H30 post chirurgie de 60%	Intérêt d'une surveillance clinique rapprochée
NC	Cunningham <i>et al</i> ³² , 2012	Rétro-spective	RYGB	439	–	De 2001 à 2004	40% pas de modification 23% majoration des doses 18% ont changé de molécules 16% arrêt du traitement	Intérêt d'une surveillance clinique rapprochée
VENLAFAXINE/ DULOXETINE/ CITALOPRAM/ ESCITALOPRAM/ SERTRALINE	Hamad <i>et al</i> ¹⁰⁷ , 2012	EPC	RYGB	12	–	Avant puis à 1,6 et 12 mois après chirurgie	chute de l'AUC _{0-24h} à 54% à 1 mois n=8, avec majoration des symptômes chez 4 patients	Intérêt d'une surveillance clinique rapprochée
ISRC								
BUOPRION	Puris <i>et al</i> ³⁷ , 2019	EPC	RYGB	8	–	Avant et 1 an après chirurgie	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC _{0-6h} post chirurgie à 54%	Intérêt d'une surveillance clinique

EPC : étude pharmacocinétique ; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; NC : non communiqué ; AUC : aire sous la courbe (area under the curve) ; Cmax : concentration maximale ; Tmax : temps pour atteinte de la Cmax ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; IRA : insuffisance rénale aigüe ; ISRC : inhibiteur sélectif de la recapture des catécholamines.

Tableau 2i :Diverses molécules :

Molécules	Auteurs	Type d'étude	Type de chirurgie	Nombre n	Groupe contrôle	Durée de suivi	Résultats	Conséquences cliniques
ANTICONVULSIF								
PHENYTOÏNE	Pournaras <i>et al</i> ¹⁰⁸ , 2011	Cas clinique d'un patient de 47 ans	RYGB	1	–		Diminution	Intérêt d'une surveillance biologique et clinique rapprochée
IMMUNO-SUPRESSEUR								
TACROLIMUS/ SIROLIMUS/ MYCOPHENOLATE MOFETIL	Rogers <i>et al</i> ¹⁰⁹ , 2008	EPC	RYGB	6	–		Diminution de l'absorption	Intérêt d'une surveillance biologique et clinique rapprochée
ANTITUMORALE								
TAMOXIFENE	Wills <i>et al</i> ¹¹⁰ , 2010	Série de 3 Cas cliniques	RYGB	3	–		Diminution de l'absorption	Intérêt d'une surveillance biologique et clinique rapprochée
AUTRES								

MELATONINE	Puris <i>et al</i> ³⁷ , 2019	EPC	RYGB	8	–	Avant et 1 an après chirurgie	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC 0à6h post chirurgie à 27%
NICOTINE	Puris <i>et al</i> ³⁷ , 2019	EPC	RYGB	8	–	Avant et 1 an après chirurgie	Diminution de l'absorption avec taux sanguin indétectable
DEXTROMETHORPHANE	Puris <i>et al</i> ³⁷ , 2019	EPC	RYGB	8	–	Avant et 1 an après chirurgie	Pas de modifications
CHLORZOAZONE	Puris <i>et al</i> ³⁷ , 2019	EPC	RYGB	8	–	Avant et 1 an après chirurgie	Diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC 0à6h post chirurgie à 74%

EPC : étude pharmacocinétique ; JIB : jéjuno-iléo by pass; RYGB : Roux-en-Y-gastric-bypass ; AG : anneaux gastrique; AUC : aire sous la courbe (area under the curve).

IV. ANALYSE DES RÉSULTATS

Au total, sur ces quarante dernières années, l'influence de la CO a été analysée sur 64 molécules, dont 39 étaient des études pharmacocinétiques. Le relatif faible nombre d'études tiens au fait que la CO a eu un essor assez récent, avec une augmentation des indications et du nombre des actes plus fréquents ces 20 dernières années. En France, le nombre d'actes est passé de presque 10 000 actes dans le début des années 2000 à plus de 50 000 en 2018¹¹.

Nous avons détaillé dans la partie « Résultat » les études menées sur les médicaments les plus prescrits en France ainsi que ceux que nous avons jugés fréquents dans la pratique quotidienne en soins primaires.

1. Antidiabétiques oraux (ADO)

-**Metformine** : malgré son ancienneté, son indication en première ligne de traitement chez les diabétiques de type 2 ³⁴ et sa prescription fréquente, une seule étude évaluant l'influence de la CO sur son absorption avait été réalisée à ce jour.

Les points forts de l'étude de Padwal *et al* ³⁶ étaient : première analyse pharmacologique, la réalisation d'une étude chez des patients non-diabétiques (donc à priori sans intolérance aux glucoses ni insulino-résistance) comparée avec des cas témoins (n=16), le type de chirurgie connu, l'administration d'une dose de 1000 mg équivalente à la dose thérapeutique maximale en une prise, un profilage sanguin ainsi qu'une recherche des métabolites urinaire sur 24 heures (élimination de la Metformine principalement par voie urinaire) ¹¹¹.

Cependant, le fait qu'il s'agissait d'une étude mono-centrique, ouverte, avec un nombre de sujets étudiés (n=32) faible, en faisait une étude de faible puissance. De plus, elle n'était réalisée qu'une seule fois, ne permettant pas de vérifier la reproductibilité des résultats sur le temps.

Les auteurs avançaient comme explications possibles : une augmentation du temps de l'exposition de la Metformine dans l'intestin grêle due à une altération à la vidange

gastrique ¹¹², une augmentation de la dissolution de la Metformine dans le bol alimentaire à pH basique ¹¹³ due à la diminution de la sécrétion d'acide gastrique en post chirurgie ¹¹⁴, une absorption favorisée par la présence de transporteur organique à cation (OCT) de type 1 et 2 sur la membrane plasmique des entérocytes ainsi qu'une diffusion passive de la Metformine via le milieu extracellulaire ¹¹⁵, une probable adaptation de la capacité d'absorption de l'intestin grêle en post-chirurgie similaire à celle rencontrée lors de la diminution du bol alimentaire ¹¹⁵.

-Répaglinide :

Dans leur article, Puris *et al* ³⁷ avaient comparé les profils pharmacocinétiques sanguins et urinaires, établis avant puis un an après chirurgie, après administration simultanée d'un cocktail contenant neuf molécules, chez des patients candidats à un RYGB. Ils notaient une diminution de l'absorption du Répaglinide.

Selon Hatorp *et al* ¹¹⁶, l'administration de différentes molécules simultanément ne semblerait pas affecter l'absorption du Répaglinide. Cependant, l'accélération de la vidange gastrique en post chirurgie ¹¹², pourrait expliquer la diminution de l'absorption de cette molécule qui se ferait au niveau gastrique ¹¹⁷.

Les avantages de cette étude étaient : la similitude avec une situation clinique réelle, où les patients sont généralement polymédiqués, avec des prises de médicaments simultanées. De plus, chaque patient était son propre témoin, évitant ainsi les variations interindividuelles. Le profilage pharmacocinétique sur 6 heures couvrait la période d'élimination du Répaglinide (4 à 6 heures) et dont le T1/2 est de 30 à 60 minutes ¹¹⁸.

Néanmoins, le faible nombre de patients inclus, la dose infra-thérapeutique utilisée (0,25 mg), l'absence de groupe témoin, d'analyse en double aveugle ainsi que l'absence d'un suivi plus régulier et à long terme étaient les principales limites de l'étude.

-Tolbutamide :

Dans leur étude, Tandra *et al*³⁸ ne retrouvaient pas de modifications significatives de l'absorption dans le groupe opéré par rapport au groupe témoin.

La présence d'un groupe témoin et l'admission d'un cocktail de 5 molécules, étaient des points forts.

Cependant, le faible nombre de patients, la dose infra-thérapeutique utilisée (100 mg) pour une dose quotidienne de 250 à 2000 mg¹¹⁹, l'absence d'analyse en double aveugle ainsi que l'absence d'un suivi plus régulier et à long terme étaient les points faibles de leur étude.

2. Antibiotiques

-Amoxicilline :

Dans l'étude réalisée par Rocha *et al*⁴⁰ chez 8 patients avant et après RYGB, en comparant les résultats pour chaque patient, ils retrouvaient une augmentation de l'absorption de l'Amoxicilline après chirurgie, même si elle restait inférieure à celle des sujets non obèses.

Leurs résultats étaient en contradiction avec les résultats retrouvés par Montanha *et al*⁴¹ ainsi que Penski *et al*⁴².

Les premiers retrouvaient, dans leur étude pharmacocinétique en double aveugle, avec wash-out, réalisée chez 20 sujets à 3 mois post-RYGB, une diminution de la biodisponibilité des deux formes galéniques par rapport à des sujets non opérés, plus prononcée pour la forme comprimé vs suspension orale.

Une des explications avancées par les auteurs était une diminution du suc gastrique responsable d'une diminution de la dilution de la forme comprimée, associée à une accélération du transit intestinal.

Cependant, les doses utilisées dans l'étude des patients sains étaient supérieures aux doses utilisées dans cette étude (1000 mg vs 850 mg pour la forme comprimé et 800 mg pour la forme suspension buvable).

L'identification de cette étude comme étant double aveugle est sujet à discussion compte tenu de la différence galénique des 2 doses administrées.

La deuxième étude, réalisée par Penski *et al* chez 8 patients ayant bénéficiés d'un RYGB, avec prélèvements sanguins et de tissus duodénaux et jéjunaux, répétée 3 fois, avec cross over. Leur hypothèse principale était que l'absorption de l'Amoxicilline et du Tanilolol allaient diminuer en post chirurgie en raison de la diminution de l'expression des glycoprotéine-P codée par les gènes ABCB1 (pour le Tanilolol) et PEPT1 (pour l'Amoxicilline).

Ils expliquaient cette diminution par le court-circuitage de la zone du tube digestif à forte expression de ces glycoprotéine-P.

Le faible nombre de sujets, la faible dose d'Amoxicilline utilisée (250 mg) ainsi que la notion de cross-over non détaillée étaient des points faibles de cette étude.

-Azithromycine :

En 2012, Padwal *et al*⁴⁴ retrouvaient une diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC (0-24h) de 33 % ($p=0.009$) en post-chirurgie chez les 14 patients étudiés par rapport au groupe témoins.

Les avantages de cette étude étaient une comparaison entre sujets opérés vs sujets sains ainsi que la dose d'Azithromycine utilisée (équivalente à la dose thérapeutique de 500 mg).

Cependant, compte tenu de la demi-vie de l'Azithromycine (de 2 à 4 jours)¹²⁰, le suivi n'était pas adapté.

De plus, le nombre faible de sujets étudiés et l'absence de répétition de l'étude dans le temps faisaient partie de ses points faibles.

-Erythromycine :

Deux études avaient été réalisées par Pinchiera *et al*⁴⁵ et Prince *et al*⁴⁶ (en 1981 et 1984 respectivement), chez des patients opérées par RYGB et GVBP.

Dans la première étude, les auteurs retrouvaient une diminution de l'absorption avec diminution de la Cmax de 20 à 40 % chez les deux patientes ainsi qu'un allongement du Tmax de deux fois en post-chirurgie.

Les points forts de cette étude étaient une analyse réalisée avant et à 2 mois post-chirurgie, sur 2 techniques de chirurgies différentes, avec limitations des variations interindividuelles (chaque patiente était son propre témoin).

Cependant, la faible dose d'antibiotique utilisée, le nombre faible de sujets et l'absence d'un groupe contrôle étaient ses points faibles.

Pour la deuxième étude réalisée en 1984, le nombre de sujet était plus important (n=7), leurs résultats étaient concordant avec l'étude de Pinchiera *et al*, retrouvant une diminution de l'absorption avec diminution de l'AUC 0-12h de 41 %.

Cet essai reste de faible puissance avec les mêmes points faibles que l'étude précédente.

3. Antalgiques

Malgré qu'elle fasse partie des médicaments les plus prescrits et utiles, notamment en postopératoire ¹²¹, peu d'études concernant cette classe thérapeutique avaient été réalisées.

-Paracétamol :

Dans leur étude, Penski *et al* ⁴² ne trouvaient pas de modification dans l'absorption du Paracétamol après chirurgie.

L'hypothèse avancée par les auteurs était que l'absorption du Paracétamol se faisait dans tout le tube digestif, avec une cinétique rapide.

En effet, le pic plasmatique est atteint rapidement (30 à 60 minutes après prise orale)¹²². Nous pensons que ceci pourrait compenser la vidange rapide de l'estomac en post RYGB¹¹².

Cependant, le faible nombre de sujets, la faible dose de Paracétamol utilisée (200 mg) ainsi que la notion de cross-over non détaillée étaient les points faibles de cet article.

-Paracetamol + caféine :

Dans l'étude réalisée par Goday Arno *et al*⁴⁷ chez 52 patients, l'absorption de l'association Paracétamol avec ce stimulant centrale n'était pas modifiée par la chirurgie.

Cette étude pharmacocinétique avait comme points forts le nombre de sujets étudiés, la présence d'un groupe contrôle et la période de suivi.

Cependant, nous ne disposant malheureusement pas des doses utilisées, ni de l'article complet (article payant non accessible en lecture simple).

4. Antiagrégants plaquettaires (AAP)

-ASA :

L'étude menée en 2016 par Mitrov-Winkelmolen *et al*⁵⁰ sur 34 patients candidats à un RYGB, retrouvait une augmentation de l'absorption sans que les concentrations sanguines ne dépassent les fenêtres thérapeutiques.

Cependant, l'absence de comparaisons avec un groupe contrôle, le temps après chirurgie non indiqué, la durée du traitement avant analyse ou l'absence de données numériques concernant les résultats étaient des points faibles. De plus, l'absence d'accès libre à l'article complet ne nous permettait pas de retrouver des réponses à nos questions.

La deuxième étude menée en 2017 par Norgard *et al*⁵¹, n'évaluait pas l'absorption, mais plutôt l'effet antiagrégant plaquettaire de l'ASA par un automate VerifyNow-Aspirin®.

Les auteurs avaient remarqué une augmentation de l'effet AAP en Post-chirurgie corrélée à la perte de poids.

Cette modification était plutôt due à la diminution de l'hyperagrégation plaquettaire, déjà rapportée chez les personnes obèses^{123, 124}, secondaire à une perte de poids importante en post-chirurgie.

Chez les patients obèses, l'élévation du taux de fibrinogènes, la diminution de l'activité fibrinolytique¹²⁵ et l'hyperagrégation plaquettaire favorisée par l'élévation du PAF (platelet activating factor) libéré par les leucocytes¹²⁶, au cours de l'inflammation systémique à bas bruit constatée dans l'obésité¹²⁷, favoriseraient le risque accru athéro-thrombotique.

5. Contraception orale

-Norethisterone 3 mg/Levonorgestrel 0,25 mg NL: l'étude de Victor *et al* ⁵² réalisée en 1987 était la première à évaluer l'influence de la CO sur l'absorption d'une pilule œstro-progestative. Réalisée il y a plus de trente ans, elle reste l'étude référence pour toutes les recommandations sur la contraception chez les femmes en post-chirurgie de la CO.

Les points forts de cette étude pionnière étaient : une comparaison avec des sujets non opérées et la multiplication des dosages sanguins sur 24 heures.

Cependant, son ancienneté, le retrait de la NL du marché, sa faible puissance avec un petit nombre de sujets, le type de chirurgie étudié (JIB) ainsi que la non-reproductibilité de l'étude dans le temps étaient ses points faibles.

-Desogestrel 75 µg :

La deuxième étude évaluant l'absorption de la CO chez la femme en post-chirurgie a été réalisée 32 ans après par Ginstman *et al* ⁵⁴.

Cet essai étudiait une molécule et une chirurgie d'actualité.

Les avantages de cette étude étaient l'évaluation de ce moyen de contraception orale, malgré les précautions émises par les sociétés savantes ^{128, 129, 130}, la répétition des prélèvements en post-chirurgie (à 2 puis 12 mois) ainsi que la comparaison des données chez les mêmes patientes avant et après chirurgie, diminuant ainsi les variations interindividuelles.

Cependant, les points faibles étaient : une faible puissance avec un petit nombre de sujet étudiés, des prélèvements sur 24 heures alors que le T1/2 de l'étonogestrel est de 30 heures ¹³¹ ainsi que l'absence d'un groupe témoin.

6. Anticoagulants d'action directe (AOD).

-Rivaroxaban (RXB):

Le RXB est rapidement absorbé et les concentrations maximales sont obtenues 2 à 4 heures après la prise du comprimé. Son absorption est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %). Cependant, elle dépend de son site de libération dans le tractus gastro-intestinal. Par comparaison avec le comprimé, une diminution de 29 % et 56 % de l'AUC et de la Cmax a été observée lorsque le RXB sous forme de granulés était libéré dans la portion proximale de l'intestin grêle. L'exposition était davantage réduite lorsque le RXB était libéré dans la portion distale de l'intestin grêle ou dans le côlon ascendant ⁵⁵.

Kröll *et al* ⁵⁶ ont mené deux études en 2017 puis 2018 sur 12 patients candidats à soit un RYGB (n=6) ou une SG (n=6). Dans la première, ils avaient évalué l'absorption à court terme en post-chirurgie (J3) puis 6 à 8 mois dans leur deuxième étude.

Ils ne rapportaient pas de modifications pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques après chirurgie.

Malgré le petit nombre de sujets étudiés, un des points forts de ces 2 études était le suivi des patients avec une analyse reproduite 6 à 8 mois après.

De même, la réalisation des dosages sur 24 heures couvrait le cycle d'absorption et d'élimination de cette molécule ⁵⁵. Un autre avantage était l'étude de 2 types de chirurgies simultanément.

Ces résultats étaient concordants avec le cas clinique décrit par Mahlmann *et al*⁵⁸ qui ne rapportaient pas de modification des concentrations du RXB en post-chirurgie par rapport aux données de la littérature.

- RXB/Apixaban (AXB)/Dabigatan (DBT):

L'étude de Rottenstreich *et al*⁵⁹, réalisée en 2018, retrouvait une diminution en postopératoire des concentrations du RXB chez 5 patients (4 SG et 1 AG) ($p=0,05$).

Pour les patients sous APX ou DBT, les concentrations retrouvées étaient dans la fourchette attendue.

Les points forts de cette étude étaient la présence d'un groupe contrôle, la réalisation à distance de la chirurgie (à une médiane de 4,9 ans post-chirurgie), l'étude de différents types de chirurgie simultanément.

Une des hypothèses avancées par les auteurs serait que compte tenu que l'absorption du RXB se faisait essentiellement dans l'estomac¹³², une diminution du volume de dilution, de la surface d'absorption gastrique associée à une diminution du bol alimentaire (nécessaire à l'absorption de certains médicaments)¹³³ en post-chirurgie expliqueraient la baisse des concentrations.

7. Autres molécules

Concernant les traitements à visée cardio-vasculaire, l'absorption de la majorité des molécules étudiées ici ne semblait pas ou peu modifiée par la CO, hormis pour l'HCT, le Talinolol ainsi que l'Aténolol.

Pour les statines, les études étaient contradictoires (2 études montrant une diminution de l'absorption contre une étude qui retrouvait une majoration de l'absorption).

L'absorption de la lévothyroxine ne semblait pas être modifiée après CO sauf pour la technique JIB. Ainsi, suite à la perte de poids en post chirurgie, les doses de levothyroxine étaient souvent réduites, secondairement à la perte de poids. Ces résultats sont concordants avec le profil pharmacologique de cette molécule dont la dose moyenne est calculée en fonction du poids (1,7 µg/kg/jour pour les traitements substitutifs et de 2,1 à 2,5 µg/kg/jour pour les traitements frénateurs)¹³⁴.

Il en est de même pour les AVK, ou les études ne rapportaient pas de modifications de l'absorption, mais une diminution de la posologie au cours du suivi en postopératoire.

Pour les traitements psychiatriques, l'absorption des IRS était diminuée pour tous les IRS, sauf pour la Venlafaxine dans l'étude de Krieger *et al*¹⁰³. Concernant le lithium, 4 cas cliniques rapportaient des tableaux intoxications aiguës favorisées par une augmentation de l'absorption du lithium, et aggravé par une insuffisance rénale aiguë (probablement liée à la déshydratation en post-chirurgie).

Concernant les techniques de CO, les interventions de type JIB étaient constamment responsables de malabsorption médicamenteuse, et ce, quelque soit la classe. Notre analyse ne retrouve pas de différence significative en terme de malabsorption

médicamenteuse entre l'anneau gastrique, le RYGB, la sleeve gastrectomie et la DBP.

V. CONCLUSION

La place de la chirurgie dans la prise en charge de l'obésité, n'est plus à démontrer. Grace à son efficacité sur la perte de poids et la stabilisation de cette perte à long terme ^{13, 135}, la CO s'inscrit ainsi dans le parcours de soins et la prise en charge multidisciplinaire des patients obèses.

La CO a aussi prouvé son efficacité dans la réduction de l'incidence de l'apparition d'un diabète de type 2, chez les patients opérés vs témoins, à 7 ans post-chirurgie de presque 5 fois (0,57 % (0,42 – 0,78 ; IC à 95 %) chez les patients opérés contre 2,82 % (2,44 – 3,27 ; IC à 95 %) chez le groupe témoin)¹³⁶.

En 2018, plus de 50 000 interventions ont été réalisées en France ¹¹.

À notre connaissance, ceci est le premier travail regroupant toutes les études évaluant l'influence de la CO sur l'absorption médicamenteuse publiées jusqu'à ce jour (juillet 2019).

Cependant, nous avons été surpris par le faible nombre d'études réalisées. Au total, depuis quarante ans, seulement 64 molécules avaient été analysées. Sur 71 études, seules 39 étaient des études pharmacocinétique.

La majorité des essais (n= 38) avaient été réalisés chez des patients ayant subi un RYGB. Or, les différences anatomo-physiologiques entre le RYGB, la SG, l'AG et la DBP ne permettraient pas l'extrapolation des résultats aux autres techniques chirurgicales.

À cela s'ajoute l'augmentation des indications de la SG par rapport au RYGB depuis quelques années ¹⁹.

De plus, certains essais évaluaient des chirurgies qui n'étaient plus d'actualité en particulier en France (comme le JIB). Il faut souligner que la totalité des études menées avec la technique JIB montrait constamment une diminution de l'absorption médicamenteuse quelle que soit la molécule. Ainsi, ces études ne permettent pas d'établir à ce jour des recommandations solides.

La majorité des publications étaient anglo-saxonnes, avec des molécules non prescrites en France (comme le Midazolam en *per os*, la Talbutamide...). Seules 4 des publications étaient francophones (3 Belges et 1 Française).

Nous pouvons tirer comme conclusions, en analysant les résultats des différentes études citées dans ce travail, que l'influence de la CO n'était pas la même selon la classe thérapeutique ou la technique de chirurgie utilisée.

Par exemple, l'absorption de la lévothyroxine ne semblait pas être modifiée après CO.

Il en est de même pour les AVK, où les études ne rapportaient pas de modifications de l'absorption, mais une diminution de la posologie au cours du temps en postopératoire et qui était nécessaire par rapport à la perte de poids ¹³⁷.

Concernant les traitements à visée cardio-vasculaire, les résultats sont rassurants pour cette classe thérapeutique.

Pour les antidiabétiques oraux, peu d'études (n=3 dont une seule sur la Metformine) ont été réalisées sur cette classe alors que 11 % des patients opérés en 2017 ¹³⁸ étaient sous ADO pour un diabète ou un syndrome métabolique responsable d'une insulino-résistance débutante.

Pour les statines, les résultats des études étaient contradictoires. Une titration pour une dose minimale efficace après chirurgie nous semble nécessaire, d'autant plus que la dyslipidémie aura tendance à se corriger avec la perte de poids et la diminution de la graisse intra-abdominale.

En psychiatrie, l'absorption des IRS était diminuée dans 5 études sur 6. Concernant le lithium, les études de cas montraient un risque important d'intoxication en post-chirurgie, compte-tenu de la marge thérapeutique étroite de cette molécule. Ces patients nécessiteraient un suivi médico-psychiatrique rapproché afin d'éviter la survenue de décompensations ou d'intoxications en post-chirurgie.

La grande majorité des études concernant les antibiotiques indiquaient que leur absorption semblait diminuée, encourageant ainsi les médecins à une surveillance clinique plus rapprochée en cas d'infections sérieuses.

Pour la contraception orale, Ginstman *et al* ont ouvert la voie à la réalisation d'études plus puissantes afin d'évaluer l'efficacité des moyens de contraceptions orales en

post-chirurgie chez les femmes en âge de procréation, opérées par des techniques de chirurgie récentes.

Cependant, le niveau de preuve de toutes ces études reste faible (niveau C)¹³⁹, ne permettant pas de tirer des conclusions et établir des recommandations sur les prescriptions en post-chirurgie.

La réalisation d'essais de forte puissance, multicentriques, avec un nombre de sujets important, en double aveugle, comparant l'absorption d'un médicament avant et après chirurgie, nous semble nécessaire pour évaluer l'influence de la CO sur l'absorption des médicaments, notamment ceux les plus prescrits.

Cependant, le caractère invasif de la chirurgie est une limite pour la réalisation de ces essais. Comment justifier, sur le plan éthique, des interventions sur des sujets sains afin de préserver le double aveugle ?

Une des alternatives serait de comparer l'absorption médicamenteuse dans un premier temps chez les mêmes patients avant et après chirurgie, puis avec un groupe contrôle.

Les classes thérapeutiques qui nous semblent indispensables à être étudiées dans des essais plus puissants sont les ADO, les antibiotiques, les antihypertenseurs et les IRS.

En attendant la réalisation de ces études, l'intérêt d'une surveillance clinique et biologique en post-chirurgie s'avère indispensable chez les patients sous traitements au long cours ou après instauration de nouvelles molécules.

BIBLIOGRAPHIE

1. Classification de l'obésité et le surpoids chez l'adulte selon l'indice de masse corporelle (IMC) ou (BMI). http://www.aly-abbara.com/utilitaires/calcul%20imc/IMC_fr_classification.html.
2. Les chiffres de l'obésité - Obésité-Santé. http://www.obesite-sante.com/comprendre_l_obesite/obesite_et_surpoids/chiffres_de_l_obesite1.shtml.
3. Obésité. Inserm - La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>.
4. OMS. Principaux repères sur l'obésité et le surpoids. Principaux faits et chiffres, définitions, causes et conséquences sur la santé des individus, morbidité, recommandations pour les prévenir,. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Published 2018.
5. Santé publique France - Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte. <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etude-ESTEBAN-2014-2016-Chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>.
6. HAS. Le parcours du patient candidat à la chirurgie de l'obésité. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_info_pat_chirurgie_obesite_parcours_patient.pdf. Published 2013.
7. DGOS. L'obésité sévère. Ministère des Solidarités et de la Santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/obesite-severe-organisation-des-filieres-de-soin-pour-la-prise-en-charge>. Published July 28, 2019.
8. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(9):934-942. doi:10.1001/jama.2014.10706
9. Jaffiol C, Bringer J, Laplace J-P, et al. Améliorer le suivi des patients après chirurgie bariatrique. *Bull Académie Natl Médecine*. 2017;201(7-9):973-982. doi:10.1016/S0001-4079(19)30425-X
10. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte.
11. HAS. Résultats des indicateurs pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, Chirurgie de l'obésité chez l'adulte : prise en charge préopératoire minimale Campagne 2017, campagne nationale obligatoire. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_obesite_2017.pdf. Published 2017.

12. HAS. DOSSIER DE PRESSE Satisfaction des patients hospitalisés & résultats 2017 qualité et sécurité des soins dans les hôpitaux et cliniques en France. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/presse_dp_satisfaction_patients_hospitalises_resultats_2017.pdf. Published 2017.
13. Les techniques de chirurgie de l'obésité consensuelles en 2010. FMC-HGE. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/les-techniques-de-chirurgie-de-lobesite-consensuelles-en-2010-2/>. Published November 22, 2010.
14. HAS. Technique de l'anneau gastrique ajustable. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_anneau_gastrique.pdf. Published 2009.
15. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg.* 2017;27(9):2279-2289. doi:10.1007/s11695-017-2666-x
16. Dixon John B., Straznicki Nora E., Lambert Elisabeth A., Schlaich Markus P., Lambert Gavin W. Laparoscopic Adjustable Gastric Banding and Other Devices for the Management of Obesity. *Circulation.* 2012;126(6):774-785. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040139
17. HAS. Technique de la gastrectomie longitudinale (ou gastrectomie en manchon ou sleeve gastrectomy). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_gastrectomie.pdf. Published 2009.
18. PODELSKI V. La gastrectomie longitudinale (sleeve). *Chir Obésité.* December 2012. http://chirurgie-obesite-strasbourg.fr/?page_id=36.
19. SCHAAF C, LANNELLI A, GUGENHEIM J. État actuel de la chirurgie bariatrique en France. *E-Memoires Académie Natl Chir.* 2015;(Vol. 15, fasc. 2):104-107. doi:10.14607/emem.2015.2.104
20. Via MA, Mechanick JI. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. *Curr Obes Rep.* 2017;6(3):286-296. doi:10.1007/s13679-017-0271-x
21. Darmon P, Eisinger M, Boullu S. Carences nutritionnelles après sleeve gastrectomie et by-pass gastrique. [/data/revues/19572557/v10i3/S1957255716300530/](https://www.em-consulte.com/en/article/1065086). June 2016. <https://www.em-consulte.com/en/article/1065086>.
22. HAS. Technique du bypass gastrique (ou court-circuit gastrique). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_bypass.pdf. Published 2009.
23. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Story Of Obesity Surgery. <https://asmbs.org/resources/story-of-obesity-surgery>. Published January 1, 2004.

24. LEA G. Chirurgie bariatrique : comparaison de trois techniques. Obésité. <https://www.obesite.com/chirurgie-bariatrique-comparaison-techniques/>. Published January 21, 2019.
25. HAS. Technique de la dérivation biliopancréatique. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_derivation_biliopancreatique.pdf. Published 2009.
26. Collège National de Pharmacologie Médicale. Absorption du médicament. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption>.
27. Pharmacorama. Définition des principaux paramètres. *Pharmacorama*. September 2016. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/definition-principaux-parametres/>.
28. Collège National de Pharmacologie Médicale. Biodisponibilité. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques/78-biodisponibilite>.
29. Collège National de Pharmacologie Médicale. Paramètres pharmacocinétiques. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques>.
30. Bernard É, Charpiat B, Mabrut J-Y, et al. Chirurgie bariatrique, stomies et autres réductions du tube digestif : trop peu de données et de recommandations pour l'adaptation des thérapeutiques médicamenteuses. *Presse Médicale*. 2015;44(11):1162-1168. doi:10.1016/j.lpm.2015.03.024
31. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. 2014;15. doi:10.1016/j.kine.2014.11.004
32. Cunningham JL, Merrell CC, Sarr M, et al. Investigation of antidepressant medication usage after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(4):530-535. doi:10.1007/s11695-011-0517-8
33. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2013:36.
34. HAS, 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf.
35. Meštrović T. Histoire de metformine. News-Medical.net. [https://www.news-medical.net/health/Metformin-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Metformin-History-(French).aspx). Published 2011.
36. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1295-1300. doi:10.2337/dc10-2140
37. Puris E, Pasanen M, Ranta V-P, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery influenced pharmacokinetics of several drugs given as a cocktail with the

- highest impact observed for CYP1A2, CYP2C8 and CYP2E1 substrates. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. March 2019. doi:10.1111/bcpt.13234
38. Tandra S, Chalasani N, Jones DR, Mattar S, Hall SD, Vuppalanchi R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the Roux-en-Y gastric bypass recipients. *Ann Surg*. 2013;258(2):262-269. doi:10.1097/SLA.0b013e31827a0e82
 39. L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>.
 40. Rocha MBS, De Nucci G, Lemos FN, et al. Impact of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics Parameters of Amoxicillin. *Obes Surg*. 2019;29(3):917-927. doi:10.1007/s11695-018-3591-3
 41. Montanha MC, Dos Santos Magon TF, de Souza Alcantara C, et al. Reduced bioavailability of oral amoxicillin tablets compared to suspensions in Roux-en-Y gastric bypass bariatric subjects. *Br J Clin Pharmacol*. June 2019. doi:10.1111/bcp.14023
 42. Penski J, Oswald S, Haenisch S, et al. Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the pharmacokinetics of paracetamol, talinolol and amoxicillin in obese patients. In: ; 2011.
 43. Centers for Disease Control and Prevention. Outpatient Antibiotic Prescriptions — United States, 2016 | Community | Antibiotic Use | CDC. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/programs-measurement/state-local-activities/outpatient-antibiotic-prescriptions-US-2016.html>. Published January 17, 2019.
 44. Padwal RS, Ben-Eltriki M, Wang X, et al. Effect of gastric bypass surgery on azithromycin oral bioavailability. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2203-2206. doi:10.1093/jac/dks177
 45. Pinchiera JC, Prince RA, Mason EE. Effect of Bariatric Surgery on Erythromycin Absorption. *Am J Hosp Pharm*. 1981;38(2):232-232. doi:10.1093/ajhp/38.2.232
 46. Prince RA, Pincheira JC, Mason EE, Printen KJ. Influence of bariatric surgery on erythromycin absorption. *J Clin Pharmacol*. 1984;24(11-12):523-527.
 47. Goday Arno A, Farré M, Rodríguez-Morató J, et al. Pharmacokinetics in Morbid Obesity: Influence of Two Bariatric Surgery Techniques on Paracetamol and Caffeine Metabolism. *Obes Surg*. 2017;27(12):3194-3201. doi:10.1007/s11695-017-2745-z
 48. VIDAL - Caféine. <https://www.vidal.fr/substances/698/caffeine/>.

49. KOWNATOR S. L'aspirine en prévention primaire : ce qu'il faut retenir de l'ESC 2018 ! <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Decidemment-l-aspirine-ne-fait-pas-ses-preuves-en-prevention-primaire>. Accessed August 25, 2019.
50. Mitrov-Winkelmoen L, van Buul-Gast M-CW, Swank DJ, Overdiek HWPM, van Schaik RHN, Touw DJ. The Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients on Pharmacokinetics of (Acetyl)Salicylic Acid and Omeprazole: the ERY-PAO Study. *Obes Surg*. 2016;26(9):2051-2058. doi:10.1007/s11695-016-2065-8
51. Norgard NB, Monte SV, Fernandez SF, Ma Q. Aspirin responsiveness changes in obese patients following bariatric surgery. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(4). doi:10.1111/1755-5922.12268
52. Victor A, Odland V, Kral JG. Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am*. 1987;16(3):483-491.
53. Notice patient - DESOGESTREL 75 microgrammes, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65571737&typedoc=N>.
54. Ginstman C, Frisk J, Carlsson B, Ärlmalm A, Hägg S, Brynhildsen J. Plasma concentrations of etonogestrel in women using oral desogestrel before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a pharmacokinetic study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2019;126(4):486-492. doi:10.1111/1471-0528.15511
55. VIDAL - XARELTO 10 mg cp pellic - Pharmacocinétique. https://www.vidal.fr/Medicament/xarelto_10_mg_cp_pellic-89247-pharmacocinetique.htm. Accessed September 16, 2019.
56. Kröll D, Stirnimann G, Vogt A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(7):1466-1475. doi:10.1111/bcp.13243
57. Kröll D, Nett PC, Borbély YM, et al. The effect of bariatric surgery on the direct oral anticoagulant rivaroxaban: the extension study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2018;14(12):1890-1896. doi:10.1016/j.soard.2018.08.025
58. Mahlmann A, Gehrisch S, Beyer-Westendorf J. Pharmacokinetics of rivaroxaban after bariatric surgery: a case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(4):533-535. doi:10.1007/s11239-013-0891-2
59. Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, Raccach BH, Kalish Y. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res*. 2018;163:190-195. doi:10.1016/j.thromres.2017.11.006
60. Irwin AN, McCool KH, Delate T, Witt DM. Assessment of warfarin dosing requirements after bariatric surgery in patients requiring long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy*. 2013;33(11):1175-1183. doi:10.1002/phar.1307

61. Schullo-Feulner AM, Stoecker Z, Brown GA, Schneider J, Jones TA, Burnett B. Warfarin dosing after bariatric surgery: a retrospective study of 10 patients previously stable on chronic warfarin therapy. *Clin Obes*. 2014;4(2):108-115. doi:10.1111/cob.12046
62. Steffen KJ, Wonderlich JA, Erickson AL, Strawsell H, Mitchell JE, Crosby RD. Comparison of Warfarin Dosages and International Normalized Ratios Before and After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):876-880. doi:10.1002/phar.1632
63. Bolduc C, Flamand-Villeneuve J, Giroux I, Lebel S, Simard S, Picard F. Warfarin Dose Adjustment After Biliopancreatic Diversion/Duodenal Switch Bariatric Surgery. *Ann Pharmacother*. 2018;52(5):425-430. doi:10.1177/1060028017752426
64. Strong AT, Sharma G, Nor Hanipah Z, et al. Adjustments to warfarin dosing after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2018;14(5):700-706. doi:10.1016/j.soard.2017.12.021
65. Sobieraj DM, Wang F, Kirton OC. Warfarin resistance after total gastrectomy and Roux-en-Y esophagojejunostomy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1537-1541. doi:10.1592/phco.28.12.1537
66. Lloret-Linares C, Hirt D, Bardin C, et al. Effect of a Roux-en-Y gastric bypass on the pharmacokinetics of oral morphine using a population approach. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(10):919-930. doi:10.1007/s40262-014-0163-0
67. Lloret-Linares C, Luo H, Rouquette A, et al. The effect of morbid obesity on morphine glucuronidation. *Pharmacol Res*. 2017;118:64-70. doi:10.1016/j.phrs.2016.08.031
68. Hachon L, Reis R, Labat L, et al. Morphine and metabolites plasma levels after administration of sustained release morphine in Roux-en-Y gastric bypass subjects versus matched control subjects. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2017;13(11):1869-1874. doi:10.1016/j.soard.2017.07.030
69. Skottheim IB, Stormark K, Christensen H, et al. Significantly altered systemic exposure to atorvastatin acid following gastric bypass surgery in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(3):311-318. doi:10.1038/clpt.2009.82
70. Skottheim IB, Jakobsen GS, Stormark K, et al. Significant increase in systemic exposure of atorvastatin after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):699-705. doi:10.1038/clpt.2010.32
71. Jakobsen GS, Skottheim IB, Sandbu R, et al. Long-term effects of gastric bypass and duodenal switch on systemic exposure of atorvastatin. *Surg Endosc*. 2013;27(6):2094-2101. doi:10.1007/s00464-012-2716-3
72. Gesquiere I, Hens B, Van der Schueren B, et al. Drug disposition before and after gastric bypass: fenofibrate and posaconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1325-1332. doi:10.1111/bcp.13054

73. Kampmann JP, Klein H, Lumholtz B, Mølholm Hansen JE. Ampicillin and propylthiouracil pharmacokinetics in intestinal bypass patients followed up to a year after operation. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(2):168-176. doi:10.2165/00003088-198409020-00004
74. Garrett ER, Süverkrup RS, Eberst K, Yost RL, O'Leary JP. Surgically affected sulfisoxazole pharmacokinetics in the morbidly obese. *Biopharm Drug Dispos.* 1981;2(4):329-365.
75. De Smet J, Colin P, De Paepe P, et al. Oral bioavailability of moxifloxacin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(1):226-229. doi:10.1093/jac/dkr436
76. Hamilton R, Thai XC, Ameri D, Pai MP. Oral bioavailability of linezolid before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: is dose modification necessary in obese subjects? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(3):666-673. doi:10.1093/jac/dks431
77. Grégoire M, Libois JB, Waast D, et al. Pharmacokinetics of Tedizolid in an Obese Patient after Bariatric Surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(4). doi:10.1128/AAC.02432-17
78. Muzard L, Alvarez J-C, Gbedo C, Czernichow S, Carette C. Tenofovir pharmacokinetic after sleeve-gastrectomy in four severely obese patients living with HIV. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11(1):108-113. doi:10.1016/j.orcp.2016.06.004
79. Pourcher G, Peytavin G, Schneider L, Gallien S, Force G, Pourcher V. Bariatric surgery in HIV patients: experience of an Obesity Reference Center in France. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2017;13(12):1990-1996. doi:10.1016/j.soard.2017.09.514
80. Zivich S, Cauterucci M, Allen S, Vetter M, Vinnard C. Long-term virologic outcomes following bariatric surgery in patients with HIV. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(6):633-635. doi:10.1016/j.orcp.2015.09.002
81. Amouyal C, Buyse M, Lucas-Martini L, et al. Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese HIV Patients: Focus on Anti-retroviral Treatment Absorption After Surgery. *Obes Surg.* 2018;28(9):2886-2893. doi:10.1007/s11695-018-3308-7
82. Fierabracci P, Martinelli S, Tamberi A, et al. Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2016;26(4):499-503. doi:10.1089/thy.2015.0473
83. Aggarwal S, Modi S, Jose T. Laparoscopic sleeve gastrectomy leads to reduction in thyroxine requirement in morbidly obese patients with hypothyroidism. *World J Surg.* 2014;38(10):2628-2631. doi:10.1007/s00268-014-2646-4
84. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2013;23(4):414-419. doi:10.1089/thy.2011.0526

85. Sundaram U, McBride C, Shostrom V, Meza J, Goldner WS. Prevalence of Preoperative Hypothyroidism in Bariatric Surgery Patients and Postoperative Change in Thyroid Hormone Requirements. *Bariatr Surg Pract Patient Care*. 2013;8(4):147-151. doi:10.1089/bari.2013.0006
86. Rubio IGS, Galvão AL, Santo MA, Zanini AC, Medeiros-Neto G. Levothyroxine absorption in morbidly obese patients before and after Roux-En-Y gastric bypass (RYGB) surgery. *Obes Surg*. 2012;22(2):253-258. doi:10.1007/s11695-011-0452-8
87. Raftopoulos Y, Gagné DJ, Papasavas P, et al. Improvement of hypothyroidism after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg*. 2004;14(4):509-513. doi:10.1381/096089204323013514
88. Bevan JS, Munro JF. Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. *Int J Obes*. 1986;10(3):245-246.
89. Topliss DJ, Wright JA, Volpé R. Increased requirement for thyroid hormone after a jejunoileal bypass operation. *Can Med Assoc J*. 1980;123(8):765-766. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1704859/>.
90. Azizi F, Belur R, Albano J. Malabsorption of thyroid hormones after jejunoileal bypass for obesity. *Ann Intern Med*. 1979;90(6):941-942. doi:10.7326/0003-4819-90-6-941
91. Trotta M, Da Broi J, Salerno A, Testa RM, Marinari GM. Sleeve gastrectomy leads to easy management of hormone replacement therapy and good weight loss in patients treated for craniopharyngioma. *Updat Surg*. 2017;69(1):95-99. doi:10.1007/s13304-017-0425-0
92. Wolf P, Winhofer Y, Smajis S, et al. Hormone substitution after gastric bypass surgery in patients with hypopituitarism secondary to craniopharyngioma. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2016;22(5):595-601. doi:10.4158/EP15947.OR
93. Backman L, Beerman B, Groschinsky-Grind M, Hallberg D. Malabsorption of hydrochlorothiazide following intestinal shunt surgery. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4(1):63-68. doi:10.2165/00003088-197904010-00006
94. Chan L-N, Lin YS, Tay-Sontheimer JC, et al. Proximal Roux-en-Y gastric bypass alters drug absorption pattern but not systemic exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein substrates. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):361-369. doi:10.1002/phar.1560
95. Gesquiere I, Darwich AS, Van der Schueren B, et al. Drug disposition and modelling before and after gastric bypass: immediate and controlled-release metoprolol formulations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1021-1030. doi:10.1111/bcp.12666
96. Wójcicki J, Wojciechowski G, Wójcicki M, et al. Pharmacokinetics of propranolol and atenolol in patients after partial gastric resection: a comparative study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(1):75-79.

97. Brill MJ, van Rongen A, van Dongen EP, et al. The Pharmacokinetics of the CYP3A Substrate Midazolam in Morbidly Obese Patients Before and One Year After Bariatric Surgery. *Pharm Res.* 2015;32(12):3927-3936. doi:10.1007/s11095-015-1752-9
98. Azran C, Langguth P, Dahan A. Impaired oral absorption of methylphenidate after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2017;13(7):1245-1247. doi:10.1016/j.soard.2017.03.003
99. Niessen R, Sottiaux T, Schillaci A, Lejeune F. [Lithium toxicity after bariatric surgery]. *Rev Med Liege.* 2018;73(2):82-87.
100. Alam A, Raouf S, Recio FO. Lithium Toxicity Following Vertical Sleeve Gastrectomy: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* 2016;14(3):318-320. doi:10.9758/cpn.2016.14.3.318
101. Bingham KS, Thoma J, Hawa R, Sockalingam S. Perioperative Lithium Use in Bariatric Surgery: A Case Series and Literature Review. *Psychosomatics.* 2016;57(6):638-644. doi:10.1016/j.psych.2016.07.001
102. Musfeldt D, Levinson A, Nykiel J, Carino G. Lithium toxicity after Roux-en-Y bariatric surgery. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. doi:10.1136/bcr-2015-214056
103. Krieger CA, Cunningham JL, Reid JM, et al. Comparison of Bioavailability of Single-Dose Extended-Release Venlafaxine Capsules in Obese Patients Before and After Gastric Bypass Surgery. *Pharmacotherapy.* 2017;37(11):1374-1382. doi:10.1002/phar.2022
104. Marzinke MA, Petrides AK, Steele K, et al. Decreased Escitalopram Concentrations Post-Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Ther Drug Monit.* 2015;37(3):408-412. doi:10.1097/FTD.0000000000000146
105. Roerig JL, Steffen KJ, Zimmerman C, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L. A comparison of duloxetine plasma levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical control subjects. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):479-484. doi:10.1097/JCP.0b013e3182905ffb
106. Roerig JL, Steffen K, Zimmerman C, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L. Preliminary comparison of sertraline levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2012;8(1):62-66. doi:10.1016/j.soard.2010.12.003
107. Hamad GG, Helsel JC, Perel JM, et al. The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):256-263. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11050719
108. Pournaras DJ, Footitt D, Mahon D, Welbourn R. Reduced phenytoin levels in an epileptic patient following Roux-En-Y gastric bypass for obesity. *Obes Surg.* 2011;21(5):684-685. doi:10.1007/s11695-010-0107-1

109. Rogers CC, Alloway RR, Alexander JW, Cardi M, Trofe J, Vinks AA. Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin Transplant*. 2008;22(3):281-291. doi:10.1111/j.1399-0012.2007.00783.x
110. Wills SM, Zekman R, Bestul D, Kuwajerwala N, Decker D. Tamoxifen malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery: case series and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2010;30(2):217. doi:10.1592/phco.30.2.217
111. VIDAL - METFORMINE 1000 mg cp pellic séc - Pharmacocinétique. https://www.vidal.fr/Medicament/glucoophage_1000_mg_cp_pellic_sec-7617-pharmacocinetique.htm. Accessed September 2, 2019.
112. Horowitz M, Cook DJ, Collins PJ, et al. Measurement of gastric emptying after gastric bypass surgery using radionuclides. *Br J Surg*. 1982;69(11):655-657. doi:10.1002/bjs.1800691108
113. Proctor WR, Bourdet DL, Thakker DR. Mechanisms underlying saturable intestinal absorption of metformin. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2008;36(8):1650-1658. doi:10.1124/dmd.107.020180
114. Smith CD, Herkes SB, Behrns KE, Fairbanks VF, Kelly KA, Sarr MG. Gastric acid secretion and vitamin B12 absorption after vertical Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg*. 1993;218(1):91-96. doi:10.1097/00000658-199307000-00014
115. Dowling RH. Intestinal adaptation. *N Engl J Med*. 1973;288(10):520-521. doi:10.1056/NEJM197303082881011
116. Hatorp V, Thomsen MS. Drug interaction studies with repaglinide: repaglinide on digoxin or theophylline pharmacokinetics and cimetidine on repaglinide pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(2):184-192. doi:10.1177/00912700022008720
117. Li J, Guo H-F, Liu C, Zhong Z, Liu L, Liu X-D. Prediction of drug disposition in diabetic patients by means of a physiologically based pharmacokinetic model. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(2):179-193. doi:10.1007/s40262-014-0192-8
118. Dictionnaire VIDAL - REPAGLINIDE 0,5 mg cp - Pharmacocinétique. https://www.vidal.fr/Medicament/novonorm_0_5_mg_cp-12032-pharmacocinetique.htm.
119. Orinase (tolbutamide) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. <https://reference.medscape.com/drug/tolbutamide-342725#10>.
120. Collège National de Pharmacologie Médicale. Les Macrolides. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/macrolides>.
121. Beloeil H, Marret E. Analgésiques non morphiniques en postopératoire : médecine factuelle. :15.

122. Biomnis. PARACETAMOL.
<http://biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PARACETAMOL.pdf>. Published 2013.
123. Tamminen M, Lassila R, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Obesity is associated with impaired platelet-inhibitory effect of acetylsalicylic acid in nondiabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2003;27(8):907-911. doi:10.1038/sj.ijo.0802312
124. Bordeaux BC, Qayyum R, Yanek LR, et al. Effect of obesity on platelet reactivity and response to low-dose aspirin. *Prev Cardiol.* 2010;13(2):56-62. doi:10.1111/j.1751-7141.2009.00058.x
125. Nocca D, Brunaud L. *Complications de la chirurgie bariatrique: Rapport présenté au 118e Congrès français de chirurgie 2016.* Arnette- John Libbey Eurotext; 2016.
126. ANSM. Bon usage des agents antiplaquettaires.
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6bedd36f664ffc2534161e3b75b7b483.pdf. Published 2012.
127. Langin D. Tissu adipeux inflammatoire, CHU Toulouse.
http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091015085501.pdf.
128. Bachelot A. Contraception hormonale chez la femme obèse. 2018:10.
129. Société Française d'endocrinologie. Poly2016-Item 35 – UE 2 Contraception.
<http://www.s fendocrino.org/article/803/poly2016-item-35-ndash-ue-2-contraception>.
130. Farah Z. Contraception, une question essentielle après chirurgie bariatrique | Gynécologie Obstétrique Pratique. <https://www.gynecologie-pratique.com/journal/article/008812-contraception-une-question-essentielle-apres-chirurgie-bariatrique>.
131. Dictionnaire VIDAL - DESOGESTREL 0,075 mg cp pellic - Pharmacocinétique.
https://www.vidal.fr/Medicament/cerazette_0_075_mg_cp_pellic-3497-pharmacocinetique.htm.
132. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, Moll S. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med.* 2017;130(5):517-524. doi:10.1016/j.amjmed.2016.12.033
133. Bland CM, Quidley AM, Love BL, Yeager C, McMichael B, Bookstaver PB. Long-term pharmacotherapy considerations in the bariatric surgery patient. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(16):1230-1242. doi:10.2146/ajhp151062
134. Netgen. Comment prescrire les hormones thyroïdiennes ? Revue Médicale Suisse. <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-198/Comment-prescrire-les-hormones-thyroidiennes>.

135. Maciejewski ML, Arterburn DE, Scoyoc LV, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surg.* 2016;151(11):1046-1055. doi:10.1001/jamasurg.2016.2317
136. Booth H, Khan O, Prevost T, et al. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(12):963-968. doi:10.1016/S2213-8587(14)70214-1
137. PATHAK et al. Quels sont les facteurs (alimentaires, génétiques, fonction rénale...) influant sur l'effet des anticoagulants? <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2015/11/08.pdf>. Published 2015.
138. Czernichow S. Epidémiologie de la chirurgie bariatrique : les données de la CNAMTS. 2017:19.
139. HAS, 2013. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf.

ANNEXE:

Influence de la chirurgie de l'obésité sur l'absorption médicamenteuse.

Livret pour aide à la prise en charge thérapeutique des patients :

Avertissement : ce livret ne constitue en aucun cas un guide pour les prescriptions. Il est donné à titre indicatif afin de faciliter la prise en charge, les décisions thérapeutiques et le suivi des patients opérés par la chirurgie de l'obésité. Pour toute prescription, merci de se référer aux recommandations des sociétés savantes, des collèges des enseignants et de l'HAS.

1. Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II :

Losartan : pas de modifications¹.

2. Antalgique :

Paracétamol : pas de modifications².

Paracétamol + Caféine : pas de modifications³

Morphine per os : modifiée (majoration^{4,5} ou pas de modifications⁶).

3. Antiagrégants plaquettaires :

Acide acétyle salicylique : majoration^{7,8}.

4. Anti-arythmiques:

Digoxine: pas de modifications⁹.

5. Antibiotiques:

Amoxicilline: modifiée (augmentation¹⁰ ou diminution^{11, 2}).

Azithromycine: diminution¹².

Erythromycine : diminution^{13,14}.

Pivampicilline : diminution¹⁵.

Moxifloxacine : pas de modifications¹⁶.

Linezolid : augmentation¹⁷.

Tedizolide : pas de modifications¹⁸.

6. Anticoagulants d'action directe :

Apixaban : pas de modifications¹⁹.

Dabigatran : pas de modifications¹⁹.

Rivoraxaban : modifiée (pas de modifications ^{20,21,22} ou diminution ¹⁹).

7. Antivitamine K :

Warfarine : modifiée (pas de modifications ^{23,24,25,26,27} ou diminution ²⁸).

8. Anticonvulsif :

Phénythoïne : diminution ²⁹.

9. Antidiabétiques oraux :

Metformine : augmentation ³⁰.

Répaglinate : diminution ¹.

Tolbutamide : pas de modifications ³¹.

10. Antifongiques :

Posaconazole : diminution ³².

11. Antiretroviraux :

Tenofovir : pas de modifications ^{33,34,35}.

Autres : pas de modifications, diminution possible pour Atazanavir et Raltegravir ³⁶.

12. Antithyroïdien de synthèse :

Propylthiouracil PTU : pas de modifications ¹⁵.

13. Antitumoraux :

Tamoxifène : diminution ³⁷.

14. B-bloquants :

Propranolol/Atenolol : pas de modifications ³⁸.

Métoprolol : pas de modifications ³⁹.

Talinolol : diminution ².

15. Benzodiazépine :

Midazolam : modifiée (pas de modifications ^{31,40}, augmentation ⁹ ou diminution ¹).

16. Contraception orale :

Desogestrel : pas de modifications ⁴¹.

Norethisterone /Levonorgestrel : diminution ⁴².

17. Diurétiques :

Furosémide : pas de modifications ³¹.

Hydrochlorothiazide : diminution ⁴³.

18. Endocrinologies :

Desmoprine : pas de modifications ^{44,45}.

GH : modifiée (diminution ⁴⁴ ou non) ⁴⁵.

Hydrocortisone : pas de modifications ^{44,45}.

Levothyroxine : modifiée (diminution ^{46,47,48} ou non ^{44,45,49,50,51,52}).

19. Hypolipémiantes :

Atorvastatine : modifiée (diminution ^{53,54} ou majoration ⁵⁵).

Fénofibrate : pas de modifications ³².

20. Immunosuppresseurs :

Tacrolimus/Sirolimus/Micofénolate Mofetil : diminution ⁵⁶.

21. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) :

Citalopram : diminution ⁵⁷.

Duloxétine : diminution ^{57,58}.

Escitalopram : diminution ^{57,59}.

Sertraline : diminution ^{57,60}.

Venlafaxine : diminution ⁵⁷ ou non ⁶¹.

22. Inhibiteurs sélectifs de la recapture des

catécholamines :

Bupoprion : diminution ¹.

23. Thymo-régulateurs :

Sels de lithium : augmentation^{62,63,64,65}.

24. Psychostimulants :

Methylphénidate : diminution⁶⁶.

25. Autres molécules :

Chlorzoxazone : diminution¹.

Dextrometorphane : pas de modification¹.

Mélatonine : diminution¹.

Nicotine : diminution¹.

RÉFÉRENCES

1. Puris E, Pasanen M, Ranta V-P, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery influenced pharmacokinetics of several drugs given as a cocktail with the highest impact observed for CYP1A2, CYP2C8 and CYP2E1 substrates. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. March 2019. doi:10.1111/bcpt.13234
2. Penski J, Oswald S, Haenisch S, et al. Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the pharmacokinetics of paracetamol, talinolol and amoxicillin in obese patients. In: ; 2011.
3. Goday Arno A, Farré M, Rodríguez-Morató J, et al. Pharmacokinetics in Morbid Obesity: Influence of Two Bariatric Surgery Techniques on Paracetamol and Caffeine Metabolism. *Obes Surg*. 2017;27(12):3194-3201. doi:10.1007/s11695-017-2745-z
4. Lloret-Linares C, Hirt D, Bardin C, et al. Effect of a Roux-en-Y gastric bypass on the pharmacokinetics of oral morphine using a population approach. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(10):919-930. doi:10.1007/s40262-014-0163-0
5. Lloret-Linares C, Luo H, Rouquette A, et al. The effect of morbid obesity on morphine glucuronidation. *Pharmacol Res*. 2017;118:64-70. doi:10.1016/j.phrs.2016.08.031
6. Hachon L, Reis R, Labat L, et al. Morphine and metabolites plasma levels after administration of sustained release morphine in Roux-en-Y gastric bypass subjects versus matched control subjects. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2017;13(11):1869-1874. doi:10.1016/j.soard.2017.07.030
7. Mitrov-Winkelmoelen L, van Buul-Gast M-CW, Swank DJ, Overdiek HWPM, van Schaik RHN, Touw DJ. The Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients on Pharmacokinetics of (Acetyl)Salicylic Acid and Omeprazole: the ERY-PAO Study. *Obes Surg*. 2016;26(9):2051-2058. doi:10.1007/s11695-016-2065-8
8. Norgard NB, Monte SV, Fernandez SF, Ma Q. Aspirin responsiveness changes in obese patients following bariatric surgery. *Cardiovasc Ther*.

- 2017;35(4). doi:10.1111/1755-5922.12268
9. Chan L-N, Lin YS, Tay-Sontheimer JC, et al. Proximal Roux-en-Y gastric bypass alters drug absorption pattern but not systemic exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein substrates. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):361-369. doi:10.1002/phar.1560
 10. Rocha MBS, De Nucci G, Lemos FN, et al. Impact of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics Parameters of Amoxicillin. *Obes Surg*. 2019;29(3):917-927. doi:10.1007/s11695-018-3591-3
 11. Montanha MC, Dos Santos Magon TF, de Souza Alcantara C, et al. Reduced bioavailability of oral amoxicillin tablets compared to suspensions in Roux-en-Y gastric bypass bariatric subjects. *Br J Clin Pharmacol*. June 2019. doi:10.1111/bcp.14023
 12. Padwal RS, Ben-Eltriki M, Wang X, et al. Effect of gastric bypass surgery on azithromycin oral bioavailability. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2203-2206. doi:10.1093/jac/dks177
 13. Pinchiera JC, Prince RA, Mason EE. Effect of Bariatric Surgery on Erythromycin Absorption. *Am J Hosp Pharm*. 1981;38(2):232-232. doi:10.1093/ajhp/38.2.232
 14. Prince RA, Pincheira JC, Mason EE, Printen KJ. Influence of bariatric surgery on erythromycin absorption. *J Clin Pharmacol*. 1984;24(11-12):523-527.
 15. Kampmann JP, Klein H, Lumholtz B, Mølholm Hansen JE. Ampicillin and propylthiouracil pharmacokinetics in intestinal bypass patients followed up to a year after operation. *Clin Pharmacokinet*. 1984;9(2):168-176. doi:10.2165/00003088-198409020-00004
 16. De Smet J, Colin P, De Paepe P, et al. Oral bioavailability of moxifloxacin after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(1):226-229. doi:10.1093/jac/dkr436
 17. Hamilton R, Thai XC, Ameri D, Pai MP. Oral bioavailability of linezolid before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: is dose modification necessary in obese subjects? *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):666-673. doi:10.1093/jac/dks431
 18. Grégoire M, Libois JB, Waast D, et al. Pharmacokinetics of Tedizolid in an Obese Patient after Bariatric Surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4). doi:10.1128/AAC.02432-17
 19. Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, Raccach BH, Kalish Y. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thromb Res*. 2018;163:190-195. doi:10.1016/j.thromres.2017.11.006
 20. Kröll D, Stirnimann G, Vogt A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(7):1466-1475. doi:10.1111/bcp.13243
 21. Kröll D, Nett PC, Borbély YM, et al. The effect of bariatric surgery on the direct oral anticoagulant rivaroxaban: the extension study. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2018;14(12):1890-

1896.
doi:10.1016/j.soard.2018.08.025
22. Mahlmann A, Gehrish S, Beyer-Westendorf J. Pharmacokinetics of rivaroxaban after bariatric surgery: a case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(4):533-535. doi:10.1007/s11239-013-0891-2
23. Irwin AN, McCool KH, Delate T, Witt DM. Assessment of warfarin dosing requirements after bariatric surgery in patients requiring long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy*. 2013;33(11):1175-1183. doi:10.1002/phar.1307
24. Schullo-Feulner AM, Stoecker Z, Brown GA, Schneider J, Jones TA, Burnett B. Warfarin dosing after bariatric surgery: a retrospective study of 10 patients previously stable on chronic warfarin therapy. *Clin Obes*. 2014;4(2):108-115. doi:10.1111/cob.12046
25. Steffen KJ, Wonderlich JA, Erickson AL, Strawsell H, Mitchell JE, Crosby RD. Comparison of Warfarin Dosages and International Normalized Ratios Before and After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):876-880. doi:10.1002/phar.1632
26. Bolduc C, Flamand-Villeneuve J, Giroux I, Lebel S, Simard S, Picard F. Warfarin Dose Adjustment After Biliopancreatic Diversion/Duodenal Switch Bariatric Surgery. *Ann Pharmacother*. 2018;52(5):425-430. doi:10.1177/1060028017752426
27. Strong AT, Sharma G, Nor Hanipah Z, et al. Adjustments to warfarin dosing after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2018;14(5):700-706. doi:10.1016/j.soard.2017.12.021
28. Sobieraj DM, Wang F, Kirton OC. Warfarin resistance after total gastrectomy and Roux-en-Y esophagojejunostomy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1537-1541. doi:10.1592/phco.28.12.1537
29. Pournaras DJ, Footitt D, Mahon D, Welbourn R. Reduced phenytoin levels in an epileptic patient following Roux-En-Y gastric bypass for obesity. *Obes Surg*. 2011;21(5):684-685. doi:10.1007/s11695-010-0107-1
30. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1295-1300. doi:10.2337/dc10-2140
31. Tandra S, Chalasani N, Jones DR, Mattar S, Hall SD, Vuppalanchi R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the Roux-en-Y gastric bypass recipients. *Ann Surg*. 2013;258(2):262-269. doi:10.1097/SLA.0b013e31827a0e82
32. Gesquiere I, Hens B, Van der Schueren B, et al. Drug disposition before and after gastric bypass: fenofibrate and posaconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1325-1332. doi:10.1111/bcp.13054
33. Pourcher G, Peytavin G, Schneider L, Gallien S, Force G, Pourcher V. Bariatric surgery in HIV patients: experience of an Obesity Reference Center in France. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2017;13(12):1990-1996. doi:10.1016/j.soard.2017.09.514

34. Zivich S, Cauterucci M, Allen S, Vetter M, Vinnard C. Long-term virologic outcomes following bariatric surgery in patients with HIV. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(6):633-635. doi:10.1016/j.orcp.2015.09.002
35. Muzard L, Alvarez J-C, Gbedo C, Czernichow S, Carette C. Tenofovir pharmacokinetic after sleeve-gastrectomy in four severely obese patients living with HIV. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11(1):108-113. doi:10.1016/j.orcp.2016.06.004
36. Amouyal C, Buyse M, Lucas-Martini L, et al. Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese HIV Patients: Focus on Anti-retroviral Treatment Absorption After Surgery. *Obes Surg.* 2018;28(9):2886-2893. doi:10.1007/s11695-018-3308-7
37. Wills SM, Zekman R, Bestul D, Kuwajerwala N, Decker D. Tamoxifen malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery: case series and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2010;30(2):217. doi:10.1592/phco.30.2.217
38. Wójcicki J, Wojciechowski G, Wójcicki M, et al. Pharmacokinetics of propranolol and atenolol in patients after partial gastric resection: a comparative study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(1):75-79.
39. Gesquiere I, Darwich AS, Van der Schueren B, et al. Drug disposition and modelling before and after gastric bypass: immediate and controlled-release metoprolol formulations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):1021-1030. doi:10.1111/bcp.12666
40. Brill MJ, van Rongen A, van Dongen EP, et al. The Pharmacokinetics of the CYP3A Substrate Midazolam in Morbidly Obese Patients Before and One Year After Bariatric Surgery. *Pharm Res.* 2015;32(12):3927-3936. doi:10.1007/s11095-015-1752-9
41. Ginstman C, Frisk J, Carlsson B, Ärlemalm A, Hägg S, Brynhildsen J. Plasma concentrations of etonogestrel in women using oral desogestrel before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a pharmacokinetic study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(4):486-492. doi:10.1111/1471-0528.15511
42. Victor A, Odland V, Kral JG. Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am.* 1987;16(3):483-491.
43. Backman L, Beerman B, Groschinsky-Grind M, Hallberg D. Malabsorption of hydrochlorothiazide following intestinal shunt surgery. *Clin Pharmacokinet.* 1979;4(1):63-68. doi:10.2165/00003088-197904010-00006
44. Trotta M, Da Broi J, Salerno A, Testa RM, Marinari GM. Sleeve gastrectomy leads to easy management of hormone replacement therapy and good weight loss in patients treated for craniopharyngioma. *Updat Surg.* 2017;69(1):95-99. doi:10.1007/s13304-017-0425-0
45. Wolf P, Winhofer Y, Smajjs S, et al. Hormone substitution after gastric bypass surgery in patients with hypopituitarism secondary to craniopharyngioma. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc*

- Clin Endocrinol.* 2016;22(5):595-601. doi:10.4158/EP15947.OR
46. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2013;23(4):414-419. doi:10.1089/thy.2011.0526
 47. Topliss DJ, Wright JA, Volpé R. Increased requirement for thyroid hormone after a jejunoileal bypass operation. *Can Med Assoc J.* 1980;123(8):765-766. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1704859/>.
 48. Azizi F, Belur R, Albano J. Malabsorption of thyroid hormones after jejunoileal bypass for obesity. *Ann Intern Med.* 1979;90(6):941-942. doi:10.7326/0003-4819-90-6-941
 49. Rubio IGS, Galvão AL, Santo MA, Zanini AC, Medeiros-Neto G. Levothyroxine absorption in morbidly obese patients before and after Roux-En-Y gastric bypass (RYGB) surgery. *Obes Surg.* 2012;22(2):253-258. doi:10.1007/s11695-011-0452-8
 50. Raftopoulos Y, Gagné DJ, Pappas P, et al. Improvement of hypothyroidism after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg.* 2004;14(4):509-513. doi:10.1381/096089204323013514
 51. Aggarwal S, Modi S, Jose T. Laparoscopic sleeve gastrectomy leads to reduction in thyroxine requirement in morbidly obese patients with hypothyroidism. *World J Surg.* 2014;38(10):2628-2631. doi:10.1007/s00268-014-2646-4
 52. Fierabracci P, Martinelli S, Tamberi A, et al. Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2016;26(4):499-503. doi:10.1089/thy.2015.0473
 53. Skottheim IB, Stormark K, Christensen H, et al. Significantly altered systemic exposure to atorvastatin acid following gastric bypass surgery in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(3):311-318. doi:10.1038/clpt.2009.82
 54. Jakobsen GS, Skottheim IB, Sandbu R, et al. Long-term effects of gastric bypass and duodenal switch on systemic exposure of atorvastatin. *Surg Endosc.* 2013;27(6):2094-2101. doi:10.1007/s00464-012-2716-3
 55. Skottheim IB, Jakobsen GS, Stormark K, et al. Significant increase in systemic exposure of atorvastatin after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(6):699-705. doi:10.1038/clpt.2010.32
 56. Rogers CC, Alloway RR, Alexander JW, Cardi M, Trofe J, Vinks AA. Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin Transplant.* 2008;22(3):281-291. doi:10.1111/j.1399-0012.2007.00783.x
 57. Hamad GG, Helsel JC, Perel JM, et al. The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):256-263. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11050719
 58. Roerig JL, Steffen KJ, Zimmerman C, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L.

- A comparison of duloxetine plasma levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical control subjects. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):479-484.
doi:10.1097/JCP.0b013e3182905ffb
59. Marzinke MA, Petrides AK, Steele K, et al. Decreased Escitalopram Concentrations Post-Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Ther Drug Monit.* 2015;37(3):408-412.
doi:10.1097/FTD.0000000000000146
60. Roerig JL, Steffen K, Zimmerman C, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L. Preliminary comparison of sertraline levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2012;8(1):62-66.
doi:10.1016/j.soard.2010.12.003
61. Krieger CA, Cunningham JL, Reid JM, et al. Comparison of Bioavailability of Single-Dose Extended-Release Venlafaxine Capsules in Obese Patients Before and After Gastric Bypass Surgery. *Pharmacotherapy.* 2017;37(11):1374-1382.
doi:10.1002/phar.2022
62. Musfeldt D, Levinson A, Nykiel J, Carino G. Lithium toxicity after Roux-en-Y bariatric surgery. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
doi:10.1136/bcr-2015-214056
63. Alam A, Raouf S, Recio FO. Lithium Toxicity Following Vertical Sleeve Gastrectomy: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* 2016;14(3):318-320.
doi:10.9758/cpn.2016.14.3.318
64. Bingham KS, Thoma J, Hawa R, Sockalingam S. Perioperative Lithium Use in Bariatric Surgery: A Case Series and Literature Review. *Psychosomatics.* 2016;57(6):638-644.
doi:10.1016/j.psym.2016.07.001
65. Niessen R, Sottiaux T, Schillaci A, Lejeune F. [Lithium toxicity after bariatric surgery]. *Rev Med Liege.* 2018;73(2):82-87.
66. Azran C, Langguth P, Dahan A. Impaired oral absorption of methylphenidate after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2017;13(7):1245-1247.
doi:10.1016/j.soard.2017.03.003

Table des matières

RÉSUMÉ

I.INTRODUCTION	1
1. Rappel sur l'obésité et la chirurgie de l'obésité en France.	1
2. Conditions pour bénéficier de la chirurgie de l'obésité en France.....	3
3. Résumé du parcours de soin en France selon la HAS.	4
4. Principales techniques de chirurgies de l'obésité.....	5
a. L'anneau gastrique	6
b. Gastrectomie longitudinale	7
c. Le Roux-en-Y-Gastric-Bypass	8
d. La dérivation bilio-pancréatique	10
e. Tableau 1 : Récapitulatif des principales techniques chirurgicales.....	12
5. Rappels sur l'absorption des médicaments pris par voie orale.....	13
6. Objectif principale	15
II.MÉTHODES	17
1. Collection de données	18
2. Diagramme de flux	19
3. Nombre total d'articles sélectionnés	19
III. RÉSULTATS	20
1. Types d'études et nombres de sujets	20
2. Types de chirurgies analysées.....	20
3. Molécules et classes thérapeutiques	21
a. Antidiabétiques oraux.....	22

- Méformine	22
- Répaglinide	22
- Tolbutamide.....	23
b. Antibiotiques	23
- Amoxicilline	23
- Azithromycine.....	25
- Erythromycine.....	25
c. Antalgiques.....	26
- Paracétamol.....	26
- Paracétamol + Caféine	27
- Caféine	27
d. Antiagrégants plaquettaires.....	28
- Acide acetylsalicylique	28
e. Contraception orale	29
- Norethisterone /Levonorgestrel.....	29
- Désogestrel.....	29
f. Anticoagulants d'action directe	30
- Rivaroxaban.....	30
- Rivaroxaban/ Apixaban /Dabigatan	31
g. Tableaux récapitulatifs de toutes les études.....	32

- Tableau 2a : Antiagrégant plaquettaires, AOD et AVK	32
- Tableau 2b : Antalgiques	33
- Tableau 2c : Antidiabétiques oraux, hypolipémiant.....	34
- Tableau 2d : Antimicrobiens.....	34
- Tableau 2e : Substitutifs hormonaux et ATS	36
- Tableau 2f : Contraception orale.....	37
- Tableau 2g : Traitements cardio-vasculaires	37
- Tableau 2h : Traitements psychiatriques	38
- Tableau 2i : Diverses molécules	39

IV. ANALYSE DES RÉSULTATS..... 40

1. Antidiabétiques oraux.....	41
- Méformine	41
- Répaglinide	42
- Tolbutamide	43
2. Antibiotiques.....	43
- Amoxicilline	43
- Azithromycine.....	45
- Erythromycine	45
3. Antalgiques	46
- Paracétamol	46
- Paracétamol + Caféine.....	46
4. Antiagrégants plaquettaires.....	47
- Acide acetylsalicylique	47
5. Contraception orale	48

- Norethisterone /Levonorgestrel	48
- Désogestrel	49
6. Anticoagulants d'action directe.....	49
- Rivaroxaban	49
- Rivaroxaban/ Apixaban /Dabigatan	50
7. Autres molécules.....	51
V. CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE	57
LIVRET pour aide à la prise en charge thérapeutique	69

AUTEUR : Nom : HAGE CHÉHADÉ

Prénom : Mohamad

Date de soutenance : le mercredi 30 octobre 2019

Titre de la thèse : « Influence de la chirurgie de l'obésité sur l'absorption médicamenteuse : revue de la littérature des études réalisées entre 1979 et juillet 2019 »

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : « chirurgie de l'obésité » « chirurgie bariatrique » « absorption médicamenteuse »

INTRODUCTION : le surpoids et l'obésité représentent le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial. En France, 7 millions de personnes sont considérées obèses. C'est une maladie chronique qui nécessite une prise en charge globale, pluridisciplinaire et au long cours. Chez des patients sélectionnés, la Chirurgie de l'obésité CO, associée à une modification des habitudes de vie, permet de contrôler ou d'améliorer les comorbidités, la qualité de vie et de diminuer la mortalité liée à l'obésité. La haute autorité de santé HAS a prédéfini les indications et contre-indications de la CO. Cette prise en charge multidisciplinaire se fait dans des Centres spécialisés de l'obésité. En 2016, 58 130 interventions y ont été réalisées. Restrictives, malabsorptives, ou combinant les deux actions, les techniques pratiquées de nos jours sont : l'anneau gastrique, la Sleeve gastrectomie, le Roux-en-Y-Gastric-Bypass ou la dérivation bilio-pancréatique. Notre objectif était de mener une revue de la littérature des études qui analysaient l'influence de la CO sur l'absorption médicamenteuse.

MÉTHODES : en utilisant les moteurs de recherche PUBMED, MEDLINE PLUS et GOOGLE SCHOLAR, nous avons effectué une recherche sur 3 phases, portant au total le nombre d'articles à analyser à 71 : 68 articles et 3 abstracts.

RÉSULTATS : différents types d'études ont été publiées : études pharmacocinétiques (n=39), cas cliniques (n=12), études rétrospectives (n=12), dosages sanguins ou évaluations clinique en post-chirurgie (n=4), études prospectives (n= 3) et transversales (n=1). Au total, il s'agissait d'une analyse de 25 classes thérapeutiques représentant pas moins de 64 molécules.

ANALYSE DES RÉSULTATS : parmi les molécules les plus prescrites en pratique clinique, on peut retenir que l'absorption de la metformine était majorée après CO. Pour les statines, les résultats étaient contradictoires. Pour les antibiotiques, l'absorption était majoritairement diminuée. L'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique après CO était majoré. Par ailleurs, la CO ne diminuait pas l'absorption du paracétamol, du desogestrel, des anticoagulants d'action directe et des AVK, de la lévothyroxine ainsi que la majorité des traitements à visée cardio-vasculaire (ARA-2, bêtabloquants). Parmi les psychotropes, l'absorption des IRS était diminuée dans 5 études sur 6. Concernant le lithium, un risque majoré d'intoxication aigue en post-chirurgie a été rapporté à de nombreuses reprises. Concernant les techniques de CO, les interventions de type JIB étaient constamment responsables de malabsorption médicamenteuse et ce quelque soit la classe. On ne retrouve pas de différence significative en terme de malabsorption médicamenteuse entre les autres techniques de chirurgie.

CONCLUSION : à notre connaissance, ceci est le premier travail analysant l'ensemble des études sur l'absorption médicamenteuse après CO publiées jusqu'à ce jour. L'absorption médicamenteuse variait selon la classe thérapeutique ou la technique de chirurgie utilisée. Cependant, le niveau de preuve de tous ces travaux reste faible. Compte-tenu des effectifs relativement faibles et du design souvent observationnel des études. Ainsi, à l'avenir, la réalisation d'études de plus forte puissance semble nécessaire pour évaluer l'influence de la CO sur l'absorption des médicaments, notamment les plus prescrits. En attendant, une surveillance clinique et biologique en post-chirurgie s'avère indispensable.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoit DEPREZ

Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Youssef KOUIDRAT