

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 juillet 2018
Par Melle DELBENDE Caroline**

**PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE CHEZ LE PATIENT APRES CHIRURGIE
BARIATRIQUE : ROLE DU PHARMACIEN.**

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry DINE,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier d'Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Nicolas SIMON,
Maître de conférences, Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Lille, CHU de Lille

Assesseur(s) : Madame Héloïse HENRY,
Assistante Hospitalo-universitaire, Faculté de Pharmacie de Lille, CHU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame Anne WULLENS,
Docteur en Pharmacie, Pharmacie WULLENS à Corbehem



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Thierry DINE

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance pour cela et pour la qualité de votre enseignement.

A Monsieur Nicolas SIMON

Pour m'avoir relue, corrigée et surtout cadrée quand je m'évertuais à en mettre beaucoup plus que le nécessaire. Merci d'avoir accepté de me suivre dans ce projet de thèse malgré votre éloignement géographique. Soyez assuré de l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame Héloïse HENRY

Pour votre soutien et vos précieux conseils apportés dans la dernière ligne droite de ce travail. C'est l'occasion pour moi d'exprimer à votre égard ma grande considération.

A Anne WULLENS, ma chère tata

Pour l'honneur et le plaisir que tu me fais en acceptant de participer à ce jury. Ton professionnalisme, ta passion du comptoir et ton dynamisme ont toujours été un exemple pour moi. Reçois ici toute ma gratitude.

A l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie Nicodème

Opa, Oma, Doro et Lulu pour m'avoir poussée et encouragée dans l'élaboration de cette thèse.

A Jonathan,
Merci de m'avoir soutenue, subie et accompagnée dans ce travail.

A Camille et Alexandre,
Mes amours, vous voir grandir me comble de bonheur. Toutes mes excuses pour ces quelques mois d'attente, maintenant on pourra en profiter !!

A mes parents,
Qui ont toujours su trouver les mots justes pour me réconforter dans les moments de doute. Merci d'avoir tout fait pour me permettre de réussir dans les études qui m'ont permis de pratiquer une profession dans laquelle je m'épanouis. Merci d'avoir cru en moi jusqu'au bout.

A mes frangins, Xavier et Arnaud, à ma belle-sœur, Mathilde et mes neveux, Marceau et Augustin,
Merci tout simplement d'être là à mes côtés et pour tous les joyeux moments passés en famille.

A ma belle-famille, Nicole, Joël et Ludo,
Merci pour votre gentillesse et votre grande disponibilité. Merci pour tout l'amour que vous portez à mes enfants. Ludo, merci pour ta précieuse aide concernant la mise en page, ta grande patience m'épatera toujours.

A ma famille
Cousins, cousines, tatas, tontons, je ne peux citer tout le monde !! Nos repas de famille et nos cousinades sont tellement précieux pour moi. Grand -Maman nous a transmis le sens de la famille et pour ça je lui en serais toujours reconnaissante.

A mes ami(e)s,
Caroline et Virginie, les bancs de la fac nous ont réunies. Aujourd'hui, nous voilà maman comblées, que le temps passe vite,
Anne et Sophie, mes plus « vieilles » amies, même si nos retrouvailles se font rares, votre amitié comptera toujours pour moi,
A tous les autres, la joyeuse bande de Cochendal et les pièces rapportées, tout simplement merci d'être là.

Table des matières

INTRODUCTION	12
1. Rappels élémentaires sur l'obésité	13
1.1. Définition et classification	13
1.1.1. L'indice de masse corporelle (IMC).	13
1.1.2. La répartition du tissu adipeux	14
1.2. Epidémiologie	15
1.3. Complications de l'obésité.	16
1.3.1. Complications cardio-vasculaires.	17
1.3.2. Complications métaboliques	17
1.3.3. Complications respiratoires.	18
1.3.4. Complications hépato-digestives.	18
1.3.5. Complications ostéo-articulaires.	19
1.3.6. Les cancers	19
1.3.7. L'hypofertilité.	19
1.3.8. Complications psychopathologiques.	19
1.3.9. Complications rénales.	20
1.4. Les traitements chirurgicaux de l'obésité.	20
1.4.1. Définition et types de chirurgie	21
1.4.2. Indications et contexte médical	22
1.4.3. Description des différentes interventions.	23
a. Les techniques restrictives	23
b. Les techniques malabsorptives ou mixtes.	26
2. Suivi du patient après chirurgie bariatrique	30
2.1. Prise en charge du patient en sortie d'hospitalisation	30
2.1.1. Gestion de la douleur.	31
2.1.2. Prévention du risque d'ulcération et du reflux gastro-œsophagien (RGO).	31
2.1.3. Prévention de la lithiase biliaire.	32
2.1.4. Thromboprophylaxie	32
2.2. Conseils nutritionnels	33
2.2.1. Conseils hygiéno-diététiques.	33
a. Modification des habitudes alimentaires.	33
b. Consommation d'alcool	34
2.2.2. Prévention des carences nutritionnelles	34
a. Les vitamines hydrosolubles	36
b. Les vitamines liposolubles	39
c. Les minéraux	44
3. Modifications pharmacocinétiques et adaptations posologiques après chirurgie bariatrique	46
3.1. Rappels pharmacocinétiques	46
3.1.1. Description des étapes ADME	47
a. La libération ou dissolution (phase biopharmaceutique) : préalable à l'absorption.	47
b. L'absorption	48
c. La distribution	51
d. Le métabolisme	53
e. L'élimination	54
3.1.2. Les paramètres pharmacocinétiques.	55
3.2. Principales modifications anatomiques de la chirurgie bariatrique pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments.	57
3.2.1. Modifications de la phase biopharmaceutique.	58
3.2.2. Modifications de la phase d'absorption.	58
3.2.3. Modifications de la phase de distribution.	59
3.2.4. Modifications de la phase de métabolisme.	59
3.2.5. Modifications de la phase d'élimination	59
3.3. Adaptations posologiques des traitements médicamenteux après chirurgie bariatrique	60
3.3.1. Médicaments du système cardio-vasculaire	60
3.3.2. Les contraceptifs	64

3.3.3. Les antidiabétiques oraux	65
3.3.4. Les hypocholestérolémiantes	65
3.3.5. Les antidépresseurs	67
CONCLUSION	71
ANNEXES	72
BIBLIOGRAPHIE	82

Liste des abréviations

AG : Acide Gras
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AVK : Anti Vitamine K
CYP 450 : Cytochromes P450
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DT2 : Diabète de Type 2
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Insuffisance Cardiaque
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IRSNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux
NASH : Non-Alcoolic SteatoHepatite
PA : Principe Actif
P-gp : Glycoprotéine P
PTH : Parathormone
RA : Rétinaldéhyde.
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil
SM : Syndrome Métabolique
SOS : Swedish Obese Subjects
UGT : Uridine-Glucuronyl-Transférases.

Liste des figures

Figure 1 : Image schématisant la forme gynoïde et androïde. (5)	14
Figure 2 : Répartition de la population en fonction des niveaux d'IMC (3).....	15
Figure 3 : Rapport relatif entre IMC et mortalité. (8).....	16
Figure 4 : Evolution des actes de chirurgie bariatrique, par technique chirurgicale, en France, depuis 2006 à 2012. (30)	21
Figure 5 : Schéma d'un anneau gastrique ajustable. (33).....	23
Figure 6 : Schéma d'une sleeve gastrectomy. (38).....	25
Figure 7 : Schéma d'un bypass gastrique. (39)	26
Figure 8 : Schéma d'une dérivation bilio-pancréatique. (42)	28
Figure 9 : Défaut d'absorption des nutriments en fonction de la technique chirurgicale.....	35
Figure 10 : Etapes du devenir d'un médicament administré par voie orale. (80)	47
Figure 11 : Les phases de métabolisme des xénobiotiques. (80).....	53
Figure 12 : Principaux médicaments métabolisés par les isomères de cytochromes P450 (CYP). (80). 54	
Figure 13 : Profil pharmacocinétique d'un médicament. (79).....	55
Figure 14 : Facteurs influençant l'absorption des médicaments en fonction de la technique chirurgicale utilisée. (88) ⁽¹⁾ Anneau Gastrique Ajustable.	57

Liste des tableaux

Tableau 1 : Seuils définissant la surcharge adipeuse abdominale chez l'adulte. (2)	14
Tableau 2 : Fixation des médicaments sur les protéines plasmatiques. (79).....	51
Tableau 3 : Exemples de volumes de distribution. (79).....	56

INTRODUCTION

La chirurgie bariatrique, technique chirurgicale de traitement de l'obésité en plein essor, a montré son efficacité en termes de perte de poids importante chez des sujets présentant une obésité sévère ou morbide. Cependant cette intervention n'est pas anodine et peut engendrer de nombreuses complications à plus ou moins long terme nécessitant un suivi du patient à vie.

La chirurgie bariatrique entraîne de nombreuses carences nutritionnelles pouvant être responsables de troubles importants. Elle a aussi des conséquences sur la pharmacocinétique des médicaments, dont les modifications sont difficiles à appréhender.

Le pharmacien qui est un professionnel de santé de proximité, accessible et à l'écoute du patient peut à ce titre jouer un rôle majeur dans le suivi après une chirurgie bariatrique. Il doit être habilité à orienter ou réorienter le patient vers une structure de prise en charge de l'obésité et doit savoir le conseiller à sa sortie d'hospitalisation. Il peut aussi être alerté par des signes annonciateurs de carences et conseiller le patient sur le choix des compléments nutritionnels. Il doit pouvoir également apporter son aide quant à l'adaptation posologique des traitements médicamenteux des comorbidités associées à l'obésité ou tout autre état pathologique intercurrent.

Après avoir décrit l'obésité dans ses grandes lignes et les différentes techniques de chirurgie bariatrique existantes, nous allons faire le point sur le suivi du patient à court terme lors de sa sortie d'hospitalisation et à plus long terme en abordant les conseils nutritionnels et les adaptations posologiques des traitements médicamenteux les plus prescrits chez ces patients.

1. Rappels élémentaires sur l'obésité

1.1. Définition et classification

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le surpoids et l'obésité sont définis comme "une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé" ou comme un excès de masse grasse pouvant nuire à la santé.

L'obésité est considérée aujourd'hui comme une maladie chronique dont les complications sont nombreuses. Elle est reconnue par l'OMS comme l'une des principales épidémies non infectieuses et non transmissibles du XXI^{ème} siècle.

Les facteurs en cause dans le développement de l'obésité sont nombreux et peuvent être intriqués : le déséquilibre énergétique, la sédentarisation, les facteurs psychologiques, l'environnement socio-économique, les facteurs génétiques et héréditaires et le microbiote intestinal. (1)

Il existe différentes méthodes d'évaluation du surpoids et de l'obésité.

1.1.1. L'indice de masse corporelle (IMC).

L'IMC est le moyen le plus simple d'évaluer la corpulence en médecine. Il est obtenu en divisant le poids (exprimé en kilogramme) par le carré de la taille (exprimée en mètre). L'IMC est devenu la référence internationale pour définir l'obésité pour la pratique clinique et épidémiologique.

L'OMS a établi une classification morphologique selon l'IMC :

- La maigreur pour un IMC inférieur à 18,5 kg/m² ;
- La normalité pour un IMC compris entre 18,5 et 24,9 kg/m² ;
- Le surpoids pour un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m² ;
- L'obésité pour un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². (2)

Au sein de l'obésité, trois grades sont définis :

- L'obésité de grade I, pour un IMC compris entre 30 et 34,9 kg/m² considérée comme modérée ou commune.
- L'obésité de grade II, pour un IMC compris entre 35 et 39,9 kg/m² considérée comme sévère.
- L'obésité de grade III, pour un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m² considérée comme massive ou morbide. (3)

La mesure de l'IMC ne s'applique pas chez l'enfant. Il s'applique chez l'adulte quel que soit le sexe (2). En revanche, il ne reflète pas la composition corporelle. Il doit être considéré comme une indication approximative car il ne correspond pas au même pourcentage de masse grasse selon les individus. (1) En effet, un IMC élevé chez un sportif de haut niveau ou chez un travailleur de force peut correspondre à une masse musculaire élevée non pas à un excès de tissu adipeux. (2)

1.1.2. La répartition du tissu adipeux

La mesure de l'IMC ne remplace pas l'examen clinique qui lui permet d'apprécier l'importance et la distribution de l'adiposité. (4)

Le retentissement de l'adiposité (accumulation de graisses dans les tissus) dépend de son importance mais aussi de sa distribution.

La mesure précise du tissu intra-abdominal peut se faire par tomodensitométrie ou résonance magnétique nucléaire. Cependant la simple mesure du tour de taille peut suffire pour apprécier la répartition du tissu adipeux. Une bonne prise de mesure se fait debout, pieds joints, bras sur le côté en expiration douce à mi-distance entre la dernière côte et la crête iliaque. Il existe deux seuils (tableau 1) de tour de taille prédictifs d'anomalies cardiovasculaires et métaboliques adoptés en France par la Haute Autorité de Santé (HAS). (2)

Définition de la surcharge adipeuse abdominale	Tour de taille (cm)
Seuils 1 : risque « augmenté » (S) à « élevé » (O)	Hommes : ≥ 94 Femmes : ≥ 80
Seuils 2 : risque « élevé » (S) à « très élevé » (O)	Hommes : ≥ 102 Femmes : ≥ 88

Seuils de risque retenus par la Haute Autorité de santé en cas de surpoids (S) ou d'obésité (O) associée.

Tableau 1: Seuils définissant la surcharge adipeuse abdominale chez l'adulte. (2)

On parle alors d'obésités au pluriel. Il existe deux types d'obésité : l'obésité gynoïde et androïde (figure 1).

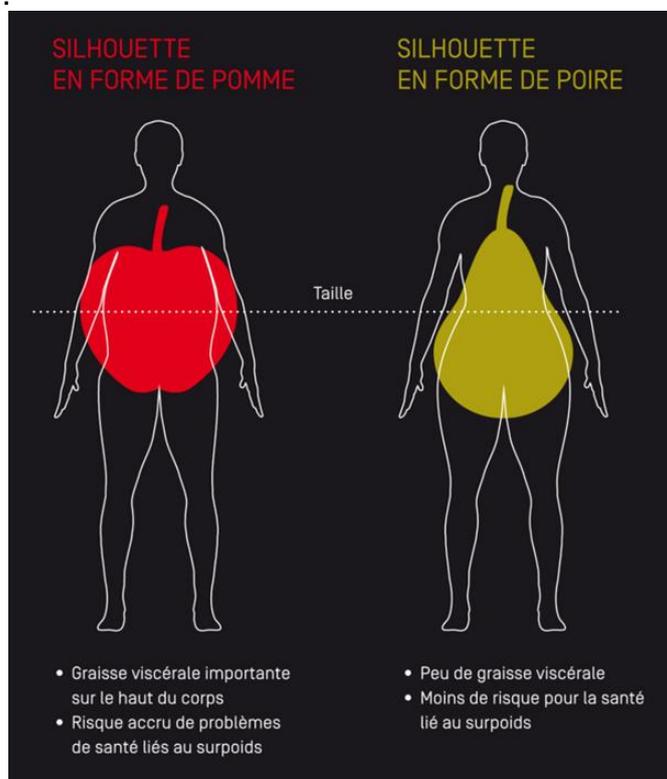


Figure 1 : Image schématisant la forme gynoïde et androïde. (5)

L'obésité abdominale ou centrale appelée obésité androïde est un facteur de risque de morbidité et de mortalité indépendant de l'IMC. Cet indice reflète la présence de masse grasse au niveau des viscères. Ce type d'obésité est associé à une prévalence accrue de maladies métaboliques et vasculaires. Les dépôts adipeux spécifiques notamment au niveau du foie, des muscles ou du cœur peuvent avoir des effets délétères sur la santé indépendamment de l'obésité elle-même.

Si l'excès de graisse est situé au niveau des cuisses, le plus souvent chez la femme (vulgairement appelé "culotte de cheval") on parle dans ce cas d'obésité gynoïde ou périphérique. Celle-ci a moins de retentissements sur la santé, elle est responsable de problèmes articulaires et de troubles veineux. Elle est néanmoins plus difficile à vaincre que l'obésité androïde. (4)

1.2. Epidémiologie

L'étude ObEpi effectuée à l'initiative des laboratoires Roche depuis 1997 permet d'évaluer tous les 3 ans la prévalence du surpoids et de l'obésité en France par région, âge, sexe et en fonction de critères socio-économiques. Elle est réalisée en collaboration avec l'Inserm, l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et Kantar Health.

La 6^{ème} édition réalisée de janvier à mars 2012 sur un échantillon de 25000 individus âgés de 18 ans et plus a montré que 32,3% des Français adultes étaient en surpoids et que 15% présentaient une obésité (figure 2). La prévalence régionale de l'obésité est de 21,3%. (2)

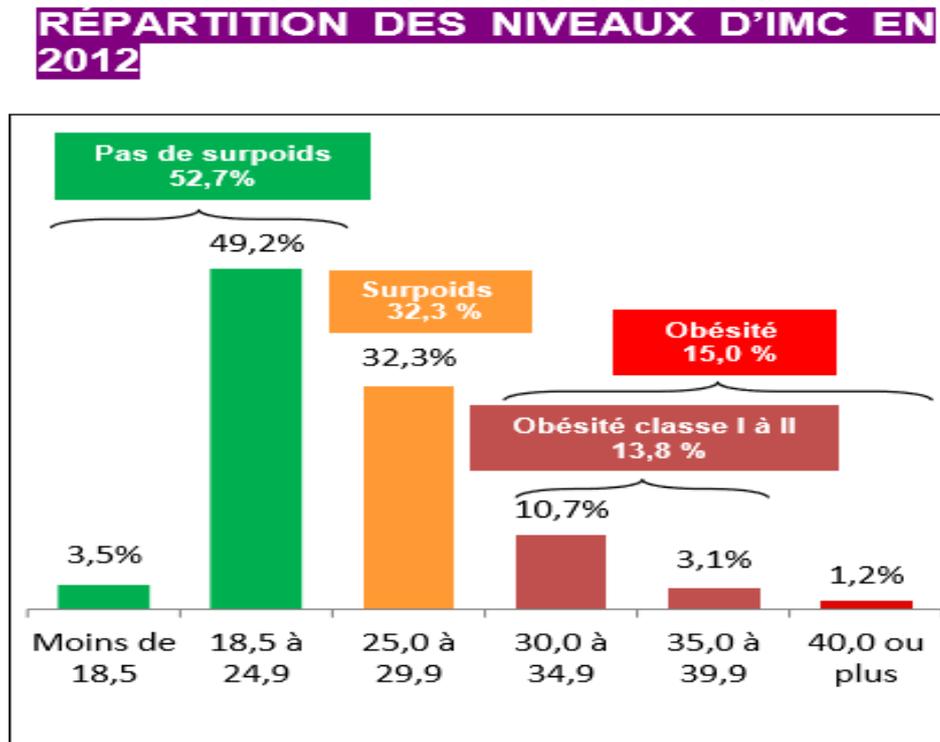


Figure 2 : Répartition de la population en fonction des niveaux d'IMC (3)

En 2012 et ce, depuis 2003, la prévalence de l'obésité est légèrement plus élevée chez les femmes (15,7 % des femmes versus 14,3% des hommes). (6)

D'après les estimations récentes de l'OMS, en 2014, 39 % de la population mondiale étaient en surpoids (soit 1,9 milliards d'adultes âgés de 18 ans et plus dont 38% des hommes et 40% des femmes) et 15% étaient obèses (soit plus de 600 millions d'individus âgés de 18 ans dont 11% des hommes et 15% des femmes). La prévalence mondiale de l'obésité a plus que doublée entre 1980 et 2014.

A partir des enquêtes ObEpi, il a été montré que le nombre de personnes obèses adultes dans notre pays a augmenté de 3 566 000 en 1997 à 6 922 000 en 2012. Au rythme actuel, la France rattrapera les Etats-Unis en 2030 avec un taux d'obèses de 30%.

L'obésité a atteint les proportions d'une épidémie mondiale : 2,8 millions de personnes au moins décèdent chaque année du fait de leur surpoids ou de leur obésité. (1)

1.3. Complications de l'obésité.

L'obésité est un problème de santé publique car elle entraîne des complications fréquentes de type cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, digestives et rhumatismales. Aussi elle augmente le risque de certains cancers hormonodépendants ou gastro-intestinaux diminuant ainsi l'espérance de vie des patients. D'autres maladies sont associées à l'obésité comme la stéatohépatite, les troubles veineux, les troubles endocriniens avec ou sans hypofertilité et des atteintes rénales. Elle a également des répercussions psychologiques pouvant entraîner un syndrome dépressif. De par leur état de santé, les sujets obèses sont souvent « polymédiqués ».

La prise en charge du patient obèse ne se limite pas à sa simple perte de poids mais s'étend également à la résolution de ses anomalies métaboliques liées à l'excès de poids (7). La plupart des conséquences délétères de l'obésité sont réversibles.

Selon différentes études dans la population adulte, il a été montré que l'augmentation de l'IMC est liée à un risque accru de mortalité par une courbe en « J » (figure 3). Ce risque est nettement plus élevé à partir d'un IMC > 30 kg/m². Le sur-risque de mortalité dû à l'obésité est lié aux pathologies cardiovasculaires, au diabète, aux pathologies pulmonaires, hépatiques et rénales. (7)

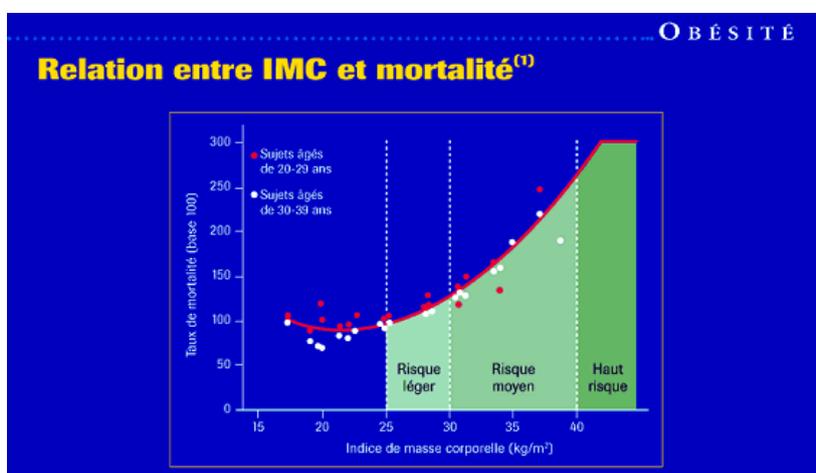


Figure 3 : Rapport relatif entre IMC et mortalité. (8)

1.3.1. Complications cardio-vasculaires.

L'obésité massive et en particulier viscérale est un facteur de risque d'hypertension artérielle (HTA), d'insuffisance cardiaque (IC), de coronaropathie et donc de surmortalité cardiovasculaire. Les complications cardio-vasculaires représentent la principale cause de mortalité des obèses.

L'hypertension artérielle :

Il y a trois fois plus de sujets hypertendus chez les obèses que chez les non obèses. Selon les résultats de l'étude ObEpi 2012, le taux de patients hypertendus traités est de 17,6% chez les sujets adultes obèses. (3)

Pour la mesure tensionnelle chez un sujet obèse, il sera important d'utiliser un brassard adapté à la circonférence brachiale du sujet afin d'éviter une surestimation. La perte de poids même modérée (5 kg) est efficace sur les chiffres tensionnels. Le traitement antihypertenseur indiqué en première intention lorsque l'HTA s'intègre dans un syndrome métabolique sont les médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine. (9)

Evènements ischémiques et rythmiques :

Il a été montré un risque plus élevé et plus précoce de survenue d'infarctus du myocarde chez les personnes obèses avec un âge moyen de survenue à 58 ans contre 75 ans chez les non obèses.

Le risque d'accident vasculaire cérébral augmente selon l'IMC, cette augmentation étant liée à une plus forte prévalence d'hypertension artérielle, à l'état thrombotique et pro-inflammatoire qui s'accompagne à l'excès du tissu adipeux et surtout à l'augmentation des fibrillations auriculaires. (10)

L'insuffisance cardiaque :

Selon l'étude Framingham, une augmentation d'un point de l'IMC majore le risque de développer une insuffisance cardiaque de 5% chez l'homme et de 7% chez la femme. L'obésité seule est responsable de 11 % des cas d'IC chez l'homme et de 14% chez la femme. (9)

1.3.2. Complications métaboliques

Le diabète de type 2 (DT2) :

Il a été montré que 75% des diabétiques sont obèses mais on constate que la majorité des obèses ne sont pas diabétiques. En effet, lors d'une obésité morbide, la nécessité de recruter des petits adipocytes « insulino-sensibles » capables de stocker les acides gras permet une diminution de l'insulino-résistance et de survenue de diabète. (11)

Plusieurs facteurs de risque entrent en jeu dans la survenue d'un DT2 en plus de l'obésité : le gain de poids rapide à l'âge adulte, l'adiposité abdominale, l'âge et les antécédents familiaux de DT2. (12)

Le tissu adipeux viscéral libère des acides gras (AG), des facteurs hormonaux et pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α , résistine) qui inhibent l'effet de l'insuline sur son récepteur. De plus, la sécrétion d'adiponectine, hormone favorisant la sensibilité des tissus à l'insuline, diminue dans l'obésité. Ceci amenant à une insulino-résistance suivie

d'un hyperinsulinisme. (13) Le diabète survient lorsque l'insulino-sécrétion devient insuffisante (épuisement des cellules β des îlots de Langerhans) pour maintenir la glycémie dans les normes admises face à la résistance acquise des tissus cibles à la stimulation par l'insuline. (14)

Une perte de poids même modérée, la réduction des apports énergétiques et la pratique d'une activité physique régulière peuvent avoir un effet bénéfique sur l'équilibre glycémique chez la plupart des patients. En outre, une perte de poids plus importante suite à une chirurgie type by-pass apporte une amélioration du DT2 qui va au-delà de ce qui est attendu du seul fait de la perte de poids. Ceci amène à la conclusion qu'un facteur intestinal (type incrétine) est impliqué dans la dysfonction de l'homéostasie glycémique. (12)

Troubles lipidiques :

L'augmentation des triglycérides et la diminution du HDL-cholestérol plasmatiques sont les anomalies le plus souvent rencontrées chez l'obèse. Le LDL-cholestérol reste inchangé ou légèrement augmenté. L'insulino-résistance favorise la dyslipidémie métabolique. Un facteur génétique entre en jeu également dans la survenue des dysfonctions lipidiques. Une simple perte de poids, même modérée, peut améliorer le profil lipidique mais le recours aux hypolipémiants (statines ou fibrates) est relativement fréquent. (12)

1.3.3. Complications respiratoires.

Les complications respiratoires chez les personnes obèses sont fréquentes et jouent un rôle important sur l'espérance de vie et la qualité de vie de ces patients. Les principales complications respiratoires sont l'hypoventilation alvéolaire et le syndrome d'apnée du sommeil (SAS). (15) L'obésité abdominale constitue un facteur de risque respiratoire qui devient considérable en cas d'obésité massive (IMC > 40 kg/m²).

Le traitement le plus efficace est la ventilation nasale en pression positive continue. Chez les patients présentant une obésité massive, une amélioration voire une guérison du SAS est observée suite à une perte de poids importante après chirurgie. (16)

1.3.4. Complications hépato-digestives.

Le reflux gastro-œsophagien est fréquemment retrouvé chez une personne obèse de par la pression abdominale élevée mais aussi par les habitudes alimentaires. Les mesures hygiéno-diététiques et la prise d'antiacides permettent une amélioration de ces symptômes.

L'obésité est également un facteur de risque à la survenue de lithiase biliaire.

La stéatose hépatique, qui correspond à une accumulation d'acides gras intrahépatique due à la lipolyse du tissu adipeux et à la lipogenèse *de novo* est aussi un état hépatique rencontré chez l'obèse. Cette atteinte sans inflammation est souvent bénigne mais peut se compliquer avec les facteurs inflammatoires de l'obésité et l'insulino-résistance en stéatohépatite non alcoolique (nonalcoholic steatohepatite : NASH) voire en cirrhose. (17)

1.3.5. Complications ostéo-articulaires.

L'arthrose atteint plus particulièrement les articulations porteuses avec une prédominance pour celles des genoux et des hanches. Cette atteinte peut concerner également les mains témoignant non pas seulement de facteurs mécaniques (contraintes liées à l'excès de poids) mais aussi de facteurs métaboliques. (18)

L'enjeu majeur de la prise en charge est un traitement antalgique efficace aidant à une meilleure mobilité et à une meilleure balance des dépenses énergétiques. (7)

1.3.6. Les cancers

La proportion de cancers attribuables au poids est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Une augmentation de l'IMC de 5 kg/m² entraîne une augmentation du risque relatif des cancers de l'œsophage, des voies biliaires, des reins, du sein et de l'endomètre chez la femme et des cancers colorectaux, du rein et de la thyroïde chez l'homme. (14)

1.3.7. L'hypofertilité.

L'obésité entraîne une diminution de la fertilité et altère le pronostic obstétrical.

L'obésité entraîne une augmentation du risque de fausses couches surtout au premier trimestre, ce risque augmentant avec l'IMC. Il semblerait que ce risque soit dû à l'insulino-résistance. Il est donc suggéré que la prise de metformine lors de la conception diminuerait ce danger. De plus, une grossesse chez une personne obèse peut être considérée à risque et nécessite une surveillance renforcée par la présence d'une hypertension gravidique ou d'un diabète gestationnel (risque multiplié par 4). (19)

L'obésité maternelle est responsable d'une augmentation du risque de macrosomie fœtale, d'anomalies de fermeture du tube neural (non corrigé par la prise d'acide folique), de malformations congénitales notamment cardiaques et de mort périnatale. (20)

1.3.8. Complications psychopathologiques.

Les personnes obèses sont confrontées à différentes discriminations que ce soit dans le cadre d'une embauche ou au travail, dans la famille ou même dans l'acquisition d'un crédit. La « discrimination » négative augmente avec l'obésité. La faible estime de soi et la qualité de vie sont des facteurs de risque de suicides. Ce risque est présent chez les personnes obèses candidates à une chirurgie bariatrique aussi bien avant qu'après l'intervention.

De plus, l'obésité est souvent associée à des troubles psychologiques comme la dépression, l'anxiété et les troubles bipolaires et à des troubles du comportement alimentaire. La prise en charge et le suivi psychologique du patient est donc indispensable à la réussite des traitements de la perte pondérale. (21) (22)

1.3.9. Complications rénales.

L'obésité est responsable d'un changement structural rénal dont une hypertrophie glomérulaire proportionnelle à l'excès de poids. Associée à une augmentation du débit sanguin, cette hypertrophie entraîne une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG). L'atteinte rénale se manifestant par une hyperfiltration puis une microalbuminurie est longtemps réversible. En effet, la perte de poids induite par la chirurgie bariatrique s'accompagne d'une amélioration de l'atteinte rénale et d'une normalisation du DFG.

En revanche, si l'excès de poids persiste ou si l'obésité s'accompagne de plusieurs facteurs de risque dont le diabète, l'HTA ou le SAS, des lésions glomérulaires irréversibles peuvent apparaître entraînant une maladie rénale chronique et une diminution de la perfusion rénale. L'augmentation du DFG traduit une élévation de la pression intra-glomérulaire et joue un rôle dans la progression des lésions rénales par le biais d'une glomérulosclérose évolutive. (7) (23)

1.4. Les traitements chirurgicaux de l'obésité.

La prise en charge nutritionnelle seule est souvent limitée pour atteindre une perte de poids suffisante. En effet selon une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* portant sur 800 sujets obèses ou en surpoids (40% d'hommes âgés de 30 à 70 ans et dont l'IMC est compris entre 25 et 40), il a été montré que, quel que soit le régime hypocalorique ou hyperprotéiné utilisé, 14% des patients ont une perte de poids efficace (\geq à 10% du poids corporel) et que la moyenne de perte de poids à 2 ans est de 4 kg. (24) De plus, de nombreux médicaments « anti-obésité » n'ont pas montré leur efficacité et engendraient des effets iatrogènes qui ont conduit à leur retrait définitif du marché. (25) L'Agence Européenne du Médicament a recommandé la suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché de toutes les spécialités contenant de la sibutramine (SIBUTRAL® en France) en 2010. En effet, le rapport bénéfice/risque n'était plus favorable compte tenu du risque de complications cardio-vasculaires chez des sujets présentant des facteurs de risque. (26)

Les techniques chirurgicales, ont quant à elles, démontré leur efficacité. (24) En seconde intention, la chirurgie bariatrique constitue le traitement le plus efficace dans la prise en charge de l'obésité morbide. Les résultats de la chirurgie bariatrique sont bons à court et moyen termes avec une perte de poids significative et suffisante pour limiter les comorbidités associées à l'obésité (27). Une étude suédoise « *Swedish Obese Subjects* » (SOS) portant sur 7000 patients obèses (IMC \geq 34 kg/m² pour les femmes et IMC \geq 38 kg/m² pour les hommes) répartis en deux groupes (traitement chirurgical et traitement médical) a montré une diminution de 16,7% du poids initial chez les patients après chirurgie contre 1,1% après un traitement médical après 10 ans. (28) Cependant, il faut mesurer et connaître les risques de ce type de chirurgie, la mortalité et les complications post-opératoires ne sont pas nulles et justifient d'une surveillance particulière. Ces techniques sont indiquées pour des patients ayant un IMC \geq 40 kg/m² ou un IMC \geq 35 kg/m² avec des comorbidités associées.

Selon les données fournies par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), le nombre d'interventions de chirurgie bariatrique pratiquées en France en 2013 s'élevait à 47000, ce chiffre a triplé en 7 ans. L'augmentation du recours à la chirurgie a été plus rapide que celle de la prévalence de l'obésité dans l'ensemble de la population. Le taux de pose d'anneau de gastroplastie a été divisé par 2 pour laisser place à une forte augmentation de nombre de bypass gastriques dont le taux a été multiplié par 6

et de *sleeve gastrectomy* (par 24) (figure 4). En 2013, les actes de *sleeve gastrectomy* représentaient 56% des interventions. (29)

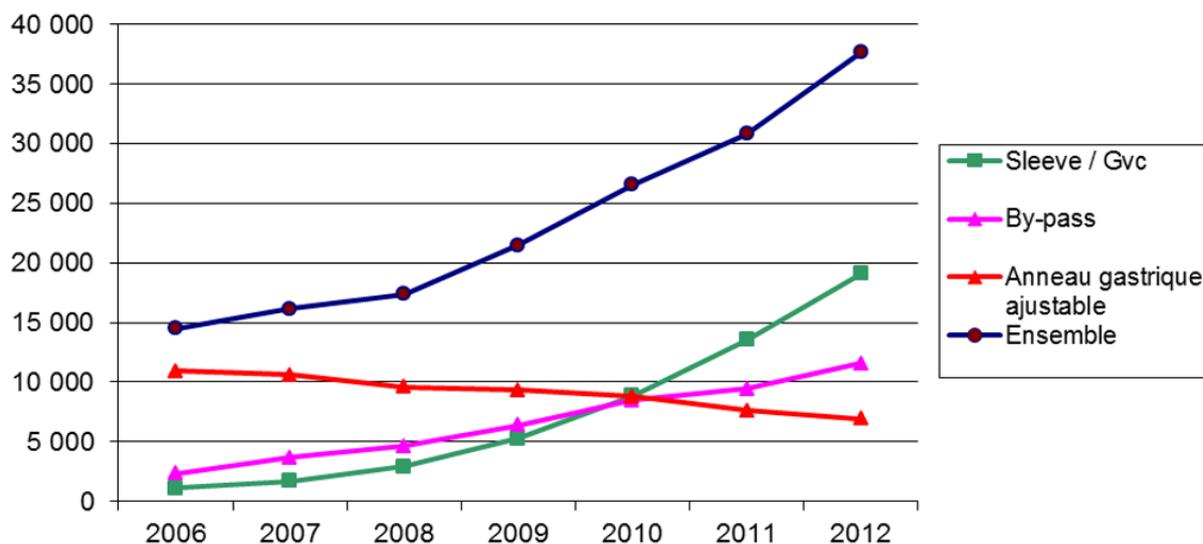


Figure 4 : Evolution des actes de chirurgie bariatrique, par technique chirurgicale, en France, depuis 2006 à 2012. (30)

1.4.1. Définition et types de chirurgie

La chirurgie bariatrique est l'ensemble des moyens chirurgicaux capables de promouvoir la diminution de l'excès de poids et de ses conséquences en termes de comorbidités (31). C'est un acte chirurgical visant à traiter les cas d'obésités sévères.

L'adjectif bariatrique vient de l'association de deux mots d'origine grecque :

- "baru" signifie "lourd" d'où pénible, difficile à supporter
- "iatros" signifie "médecin" et entre dans la composition de mots scientifiques indiquant une relation avec le médecin ou la médecine.

La chirurgie bariatrique a fait son apparition dans les années 1960 pour se démocratiser dans les années 1990 avec tout d'abord et très essentiellement la pose d'anneaux gastriques. Au début des années 2000, la *sleeve gastrectomy* ainsi que le bypass gastrique ont pris un véritable essor du fait de leurs bons résultats et de l'évolution des techniques chirurgicales. Les techniques étant moins invasives, les risques de complications post-chirurgicales sont réduits. (32) En effet, ce type de chirurgie est mieux toléré maintenant qu'elle est réalisée avec une approche laparoscopique ou coelioscopique plutôt que par laparotomie.

1.4.2. Indications et contexte médical

Selon les recommandations de l'HAS publiées en 2009, la chirurgie de l'obésité est réservée aux patients adultes ayant un IMC \geq à 40kg/m² ou \geq à 35 kg/m² avec au moins un facteur de comorbidité associé susceptible d'être amélioré par la chirurgie tel que l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnée du sommeil, le diabète de type 2, les maladies ostéoarticulaires invalidantes et la stéatohépatite non alcoolique.

L'obésité doit être stable ou s'aggraver depuis 5 ans.

Les patients doivent être en situation d'échec au traitement conventionnel de l'obésité avec une prise en charge médicale pluridisciplinaire, nutritionnelle, diététique et psychothérapeutique datant d'au moins un an.

Les patients doivent être informés à toutes les phases de la prise en charge afin de pouvoir émettre un consentement éclairé. Le choix de l'intervention est envisagé par l'équipe pluridisciplinaire. Le risque opératoire doit être acceptable.

L'information au patient comprend la description des différentes techniques chirurgicales : leur principe, leurs bénéfices respectifs et leurs limites. Il devra intégrer la nécessité de modifier ses apports alimentaires, de pratiquer une activité physique régulière (simple et agréable qui débutera avant l'intervention) et d'être suivi à long terme (voire à vie) par l'équipe médicale pluridisciplinaire qui a émis l'avis favorable d'intervention. Les patients devraient être vus quatre fois la première année puis au minimum une à deux fois les années suivantes. (33)

Ces indications correspondent aux conditions de prise en charge par l'assurance maladie.

Il existe quelques contre-indications à la chirurgie bariatrique :

- Les troubles psychotiques comme la schizophrénie, les troubles de la personnalité et du comportement alimentaire,
- Les dépressions sévères non traitées,
- Les tendances suicidaires,
- Les addictions (toxicomanie et alcoolisme),
- Les troubles du comportement alimentaire (anorexie, boulimie, compulsions alimentaires sévères),
- L'incapacité d'adaptation à un changement de mode vie, l'absence de motivation et l'incapacité prévisible de maintenir un suivi régulier,
- La grossesse : chez toutes les femmes en âge de procréer un dosage de l'hormone de grossesse (β -HCG) doit être pratiqué dans les 48 heures précédant l'intervention. Une contraception est envisagée dès le projet de chirurgie bariatrique engagé et doit être poursuivie pendant 12 à 18 mois après l'intervention,
- Les troubles endocriniens : Il est nécessaire d'effectuer une exploration endocrinienne à la recherche d'une pathologie surrénalienne ou thyroïdienne qui pourrait être responsable de l'obésité,
- Les troubles gastro-intestinaux : œsophagites, ulcères gastriques évolutifs non traités, maladies inflammatoires (maladie de Crohn),
- Les contre-indications à l'anesthésie générale. (34)

Dans certains cas, la chirurgie est reportée après une prise en charge psychiatrique.

1.4.3. Description des différentes interventions.

Il existe deux types d'interventions chirurgicales : les chirurgies dites "restrictives" et les chirurgies dites "malabsorptives".

- Les chirurgies dites "restrictives pures" consistent à créer un petit réservoir à l'entrée de l'estomac, juste sous la jonction œsophago-gastrique, puis à en diminuer la sortie afin d'en retarder la vidange. Le fait de retarder la vidange gastrique permet de provoquer une satiété précoce ou à défaut une aversion pour les aliments. Dans ces techniques, on y retrouve l'anneau gastrique ajustable (AGA) et la *sleeve gastrectomy* appelée aussi gastrectomie longitudinale.
- Les chirurgies malabsorptives visent à séparer le bol alimentaire des enzymes digestives et à diminuer la longueur de l'anse alimentaire. Certaines chirurgies tendent à combiner ces deux principes. Les chirurgies dites "mixtes" ont pour objectif de limiter l'apport alimentaire et de réduire l'absorption en diminuant la longueur de l'anse alimentaire et en dérivant les enzymes digestives nécessaires à l'absorption des aliments. Parmi ces chirurgies, on retrouve le bypass gastrique et la dérivation biliopancréatique (DBP). (35) Cette dernière technique est actuellement peu pratiquée en France car elle présente de nombreuses complications et a une influence importante sur les carences nutritionnelles et sur l'absorption des médicaments. Elle sera donc brièvement décrite.

a. Les techniques restrictives

L'anneau gastrique ajustable (AGA)

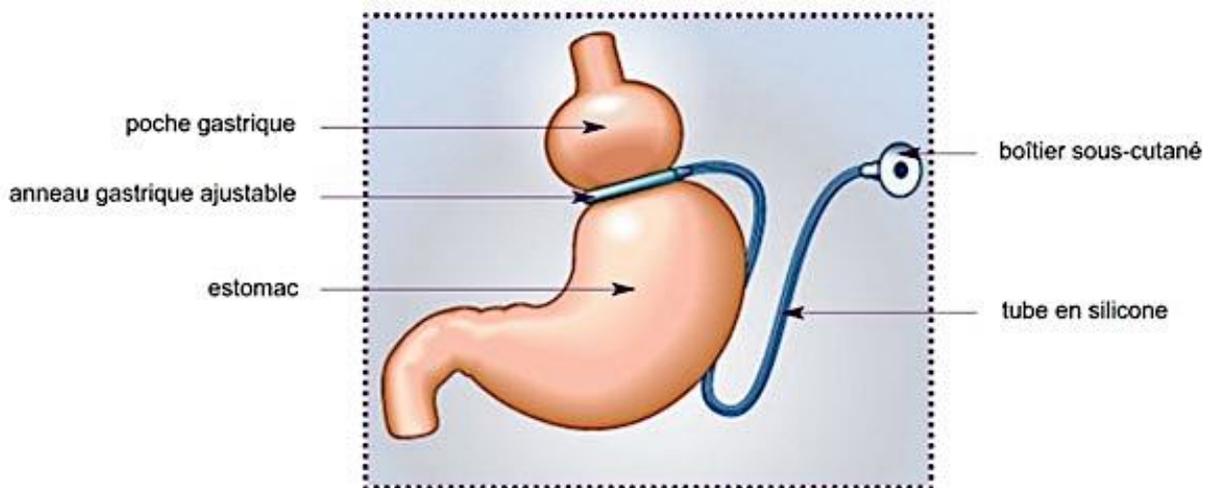


Figure 5 : Schéma d'un anneau gastrique ajustable. (33)

Elle consiste en un cerclage de la partie supérieure de l'estomac. Ceci permet la confection d'un premier compartiment gastrique de 15 millilitres. Le cerclage se fait grâce à un tube de silicone rempli de sérum physiologique stérile. Il est possible sous contrôle radiologique d'ajuster le serrage de l'anneau. Grâce à un cathéter relié à un boîtier accessible, il est possible de modifier la pression que l'anneau exerce sur la paroi gastrique par ponction percutanée en injectant ou en aspirant le sérum physiologique. Ainsi on peut accentuer le niveau de restriction alimentaire du patient ou le desserrer en cas de complications. Le calibrage est effectué au cas par cas grâce

au transit radio-opaque. Une fois rempli, le petit réservoir supérieur va se dilater pour stimuler des fibres du nerf vague qui avertit le centre cérébral de la satiété. Ainsi, une satiété précoce est provoquée tout en limitant la sensation de privation. De ce fait les patients se voient modifier leurs habitudes alimentaires.

En cas de non-respect des règles hygiéno-diététiques, des nausées, des régurgitations ou des douleurs abdominales peuvent apparaître, obligeant le patient à ingérer de plus petites quantités et à avoir une alimentation variée, équilibrée, une mastication prolongée des aliments afin d'éviter un blocage au-dessus de l'anneau. La personne opérée n'a pas besoin de consommer une alimentation mixée ou liquide. (28) (36)

Avantages et résultats :

C'est une technique peu invasive et réversible. Le geste chirurgical est facilement reproductible. La durée d'intervention est courte (environ une heure) et nécessite une durée d'hospitalisation de 2 à 3 jours.

La perte d'excès de poids peut atteindre 47,1% en moyenne à 15 ans après la pose de l'anneau. (33)

Inconvénients et complications :

La mortalité peropératoire est quasi-nulle (0,1%) soit 1 décès pour 1000 interventions environ mais elle présente des complications à distance avec un taux de ré-interventions de l'ordre de 30%. (33)

Cette intervention présente essentiellement des risques de complications mécaniques même après plusieurs années.

- Des problèmes liés au boîtier (dans 5 à 8% des cas) : risque d'infection, de déplacement du boîtier sous la peau, de douleurs à l'emplacement du boîtier ou de rupture du cathéter reliant le boîtier à l'anneau. Lorsqu'il y a une douleur, l'intégrité du système doit être vérifiée par examen radiologique ;
- Un glissement de l'anneau (5 à 10% des cas) entraînant une dilatation de la poche au-dessus de l'anneau ce qui induit des vomissements importants ou une incapacité à s'alimenter. Cette complication nécessite un desserrage rapide de l'anneau lorsque la dilatation est encore modérée. Si elle est importante, on procède à son retrait et on propose à distance une nouvelle procédure soit en repositionnant l'anneau soit en choisissant un autre type d'intervention tel que le bypass gastrique ou la *sleeve gastrectomy* ;
- L'érosion gastrique, pouvant survenir dans les 2 ans après la pose de l'anneau, est peu fréquente (0,8 à 2,9%) et se définit par une ulcération progressive de la paroi gastrique au contact de l'anneau amenant à une migration intra-gastrique de l'anneau. Cette complication peut être asymptomatique en dehors de toute reprise de poids. Une ré-intervention entraîne le retrait de l'anneau soit par voie endoscopique soit par laparoscopie.
- Une dilatation de l'œsophage, un reflux gastro-œsophagien (RGO) (3,3 à 21,7%), ou une œsophagite (3,7 à 6%) nécessitent un desserrage de l'anneau. (17) (37)

Toutes ces complications requièrent souvent une nouvelle intervention pour retirer l'anneau ou effectuer une autre technique chirurgicale. En cas de retrait de l'anneau, une reprise du poids est rapidement attendue.

La sleeve gastrectomy

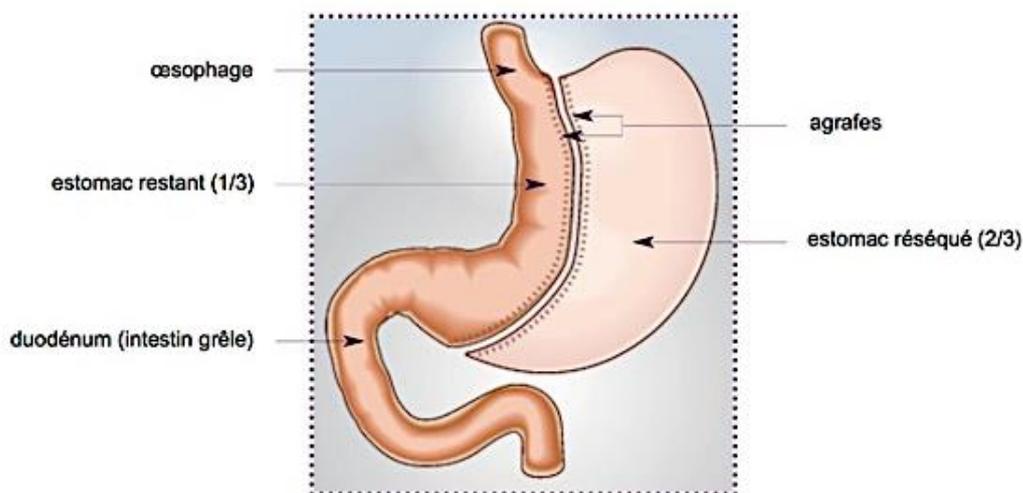


Figure 6 : Schéma d'une sleeve gastrectomy. (38)

Il s'agit d'une technique irréversible.

Elle consiste en la résection d'une partie de l'estomac, seulement un tiers de l'estomac est ainsi conservé. Le fundus et une partie du corps gastrique sont éliminés pour conserver une portion tubulisée le long de la petite courbure d'un volume de 250 à 300 millilitres. L'antrum est conservé, sa section débute à 5 ou 6 cm du pylore. Le fait de préserver l'antrum limiterait la survenue de RGO.

Ici, l'action restrictive est due principalement à la calibration de l'estomac mais aussi à la diminution du taux sérique en une hormone orexigène, la ghréline sécrétée par des cellules du fundus de l'estomac. Ceci semble participer à la baisse de prise alimentaire observée en post-opératoire. Cette technique peut être une première étape avant un bypass gastrique. (35)

Avantages et résultats :

L'intervention dure deux heures en moyenne et nécessite une hospitalisation de 3 à 8 jours.

A deux ans, la perte d'excès de poids moyenne varie entre 45 et 65%. Le résultat est meilleur qu'avec l'anneau cependant peu d'études montrent l'efficacité de cette technique à long terme. Il semblerait qu'au-delà de 5 ans, on observe une reprise pondérale significative probablement due à une dilatation du tube gastrique. (38)

Cette technique ne perturbe pas la digestion des aliments ainsi elle engendre moins de carences que les techniques malabsorptives d'où un suivi métabolique moindre (25) (35) (36).

De plus, elle n'engendre pas de « dumping syndrome » (malaises ressentis tels que palpitations, sensation de malaise, nausées, chaleurs lorsque le contenu de l'estomac se vide trop rapidement dans l'intestin).

Inconvénients et complications :

La mortalité péri-opératoire est plus élevée qu'après la pose d'un anneau. Dans ce cas elle est de 0,2% soit 1 décès pour 500 interventions et le taux de morbidité est de 10 à 20% avec un taux de ré-interventions de l'ordre de 4%. (38)

Complications précoces :

- Fistules gastriques (1 à 3% dans les 30 jours) localisées à la partie supérieure de la ligne d'agrafe nécessitant un traitement chirurgical en urgence car il y a un grand risque de sepsis et de défaillance multiviscérale ;
- Hémorragie sur la ligne de section ou d'agrafage (2,5%). (35)

Complications plus tardives :

- Ulcères, fuites ou rétrécissement au niveau de la partie de l'estomac restant.
- Apparition (20%) ou aggravation d'un RGO (8,6 à 73%) en l'absence de contrôle par le traitement médical pouvant conduire à une conversion vers le bypass gastrique. (25) (35)

b. Les techniques malabsorptives ou mixtes.

Le bypass gastrique (dérivation de Roux-en-Y)

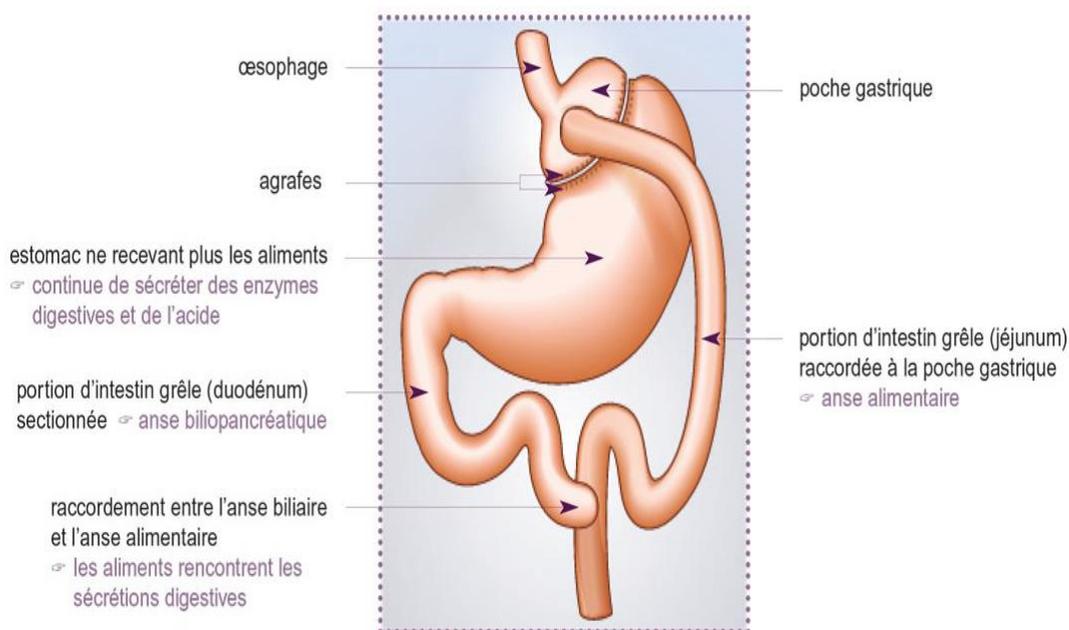


Figure 7 : Schéma d'un bypass gastrique. (39)

Le bypass gastrique en « Y » est une technique mixte (restrictive et mal absorptive) qui consiste en un court-circuit gastro-jéjunal.

Dans un premier temps, la réalisation d'une poche gastrique par agrafage d'une contenance de 20 à 30 millilitres permet de réduire le volume de l'estomac et donc des aliments ingérés. Dans un second temps, on procède à une dérivation de l'intestin afin de réduire l'absorption des aliments. (34) L'intestin grêle est sectionné en 2 parties, la partie la plus basse est reliée à la nouvelle poche stomacale (anastomose gastro-jéjunale) et la nourriture y passe directement. La première partie de l'intestin (duodénum et une partie du jéjunum) est anastomosée plus bas au reste de l'intestin (anastomose jéjuno-jéjunale). (35) Les aliments vont directement dans la partie moyenne de l'intestin et sont donc assimilés sur une plus faible portion, aussi le retard de contact entre les enzymes digestives et le bol alimentaire entraîne une malabsorption. (39) On obtient ainsi l'anse alimentaire (80 à 100 cm) et l'anse biliopancréatique (60 à 80 cm). Dans cette technique, aucun organe n'est retiré.

La perte de poids se fait grâce à 4 mécanismes :

- mécanisme restrictif : diminution du volume des aliments ingérés ;
- mécanisme malabsorptif : diminution de la digestion des aliments ;
- mécanisme hormonal : diminution de production de ghréline, hormone orexigène produite par la partie shuntée de l'estomac conduisant donc à une diminution de l'appétit ; (34)
- dumping syndrome : une sensation de malaise général avec accélération du pouls lors de l'ingestion d'aliments riches en graisses ou en sucres permettant d'en réduire leur consommation. (27)

Avantages et résultats :

C'est une technique qui se pratique sous coelioscopie et sous anesthésie générale. La durée de l'intervention est de 1 à 3 heures et l'hospitalisation de 4 à 8 jours en l'absence de complications. (39)

C'est la technique la plus efficace en termes de perte de poids. Elle est proposée en dernier recours aux personnes obèses. Elle permet une perte de poids importante qui se maintient sur le long terme. Sur cette technique, il y a un recul de 20 ans.

La perte de poids est de l'ordre de 70 à 75% de l'excès de poids ce qui correspond à une perte d'environ 35 à 40 kg pour une personne mesurant 1,70 m et pesant 115 kilos (IMC égal à 40 kg/m²).

Cette technique permet l'amélioration voire la rémission totale du diabète de type 2. On parle alors de chirurgie métabolique. Cette amélioration peut être observée très tôt après l'opération avant même une perte significative de poids. Ceci est expliqué par un facteur hormonal. Chez le patient atteint de diabète de type 2, il existe une diminution de sécrétion de GLP-1 par les cellules L de l'iléon. Le fait de court-circuiter la partie proximale de l'intestin, les aliments arrivent plus précocement en contact avec l'iléon entraînant une stimulation de la sécrétion du GLP-1. Cette incrétine normalise les taux de glycémie grâce à différents mécanismes. Elle stimule la libération de l'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans et stimule la croissance de ces dernières. Elle diminue la libération du glucagon (hormone hyperglycémiant) et freine la vidange gastrique ralentissant ainsi l'entrée des nutriments dans la circulation, réduisant l'appétit et les apports caloriques. (31) (36)

Inconvénients et complications :

La morbidité post-opératoire précoce est de 10 à 15% et la mortalité liée à l'intervention est évaluée à 0,5% soit 1 décès sur 200 interventions environ. (39)

Complications précoces :

- Embolie pulmonaire pouvant survenir malgré une prophylaxie anticoagulante systématique,
- Fistules anastomotiques (< 5% des cas) qui sont la deuxième grande cause de mortalité postopératoire.

Complications à distance :

- Ulcères gastro-duodénaux dans 1 à 3% des cas traités par inhibiteurs de la pompe à protons,
- Sténoses (réduction du calibre) de l'anastomose gastro-jéjunale dans 5 à 7% des cas,
- Risque d'occlusion par hernie hiatale dans 1 à 6% des cas traités chirurgicalement.
- Lithiases vésiculaires pouvant être prévenues par un traitement par l'acide ursodésoxycholique (DELURSAN®) pendant 6 mois. (40)

Cette technique malabsorptive expose également à un risque accru de carences nutritionnelles du fait du court-circuit, par défaut d'absorption de certains nutriments nécessitant une supplémentation vitaminique à vie et des prises de sang de contrôle à intervalle régulier. (41)

La portion de l'estomac exclu ainsi que les voies biliaires ne sont plus accessibles par voie endoscopique.

Le principal effet secondaire est le dumping syndrome provoqué par l'arrivée trop rapide d'aliments au niveau de l'intestin distal. Le dumping syndrome précoce survient 15 à 60 minutes après un repas et se manifeste par une sensation de malaise général avec des douleurs abdominales, des nausées et des diarrhées accompagnées de troubles vasomoteurs tels que flush, palpitations, tachycardie et sudation. Le dumping syndrome tardif survient une à trois heures après le repas. Il est dû à une élévation rapide de la glycémie provoquant un pic de sécrétion d'insuline et donc une hypoglycémie (sueur, pâleur, tremblements, malaises). (27) (39)

La dérivation bilio-pancréatique avec switch duodénal

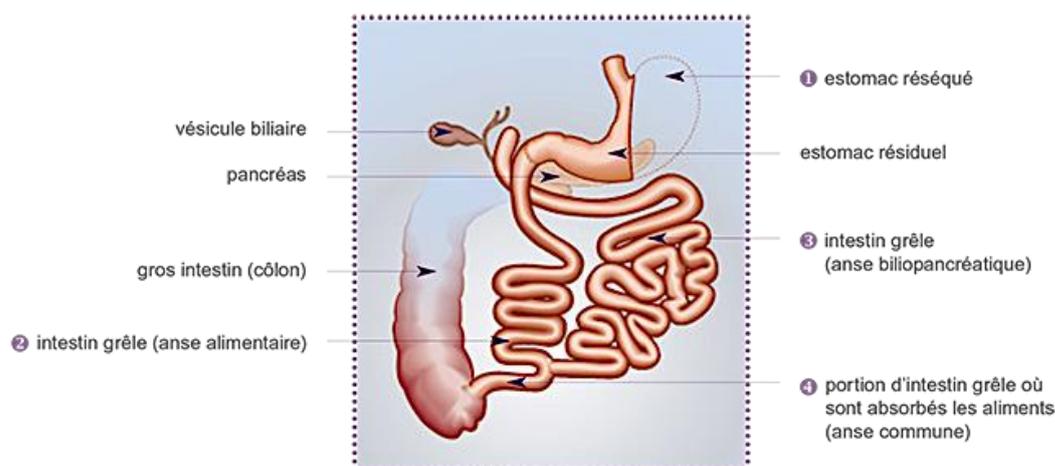


Figure 8 : Schéma d'une dérivation bilio-pancréatique. (42)

La dérivation bilio-pancréatique est une technique essentiellement malabsorptive.

Elle est réservée aux personnes dont l'IMC est supérieur à 50 kg/m² et/ou en seconde intention après échec d'une autre technique. (36)

Elle consiste en une diminution de l'estomac (moins importante que dans le bypass gastrique) par gastrectomie afin de diminuer l'acidité. Ensuite la partie basse de l'intestin est raccordée à ce petit estomac afin de véhiculer les aliments rapidement dans le gros intestin. La partie haute de l'intestin est raccordée à la partie terminale de l'intestin où aliments et sucs digestifs se rencontrent. L'anse biliopancréatique étant plus longue (150 à 200 cm), cette technique permet une plus faible assimilation et absorption des aliments que le bypass. La majorité des aliments passe dans le gros intestin sans être assimilés. (42)

Avantages et résultats :

Il s'agit d'une chirurgie majeure qui dure environ 4 à 5 heures et la durée d'hospitalisation est d'environ 7 jours.

La perte de poids peut atteindre 75 à 80% de l'excès de poids dans les 6 à 18 mois suivant l'intervention. (36) (42)

Inconvénients, complications :

Cette technique entraîne un risque important de carences nutritionnelles et de déshydratation causée par la fréquence des diarrhées et l'ingestion insuffisante de liquides Cette malabsorption provoque des selles mousseuses et malodorantes 4 à 5 fois par jour du fait de la non assimilation des aliments.

Elle a une influence importante sur l'absorption des médicaments.

Il existe également des complications chirurgicales telles que des ulcères anastomotiques, des hémorragies et des occlusions intestinales. (36)

L'efficacité croissante en termes de perte d'excès de poids entre l'anneau gastrique ajustable, technique restrictive puis la *sleeve gastrectomy* et le bypass gastrique va de pair avec les complications, elles aussi croissantes. Ces complications sont d'ordre chirurgicales, nutritionnelles, esthétiques et psychologiques. Il faut savoir les prévenir car elles sont potentiellement graves si elles ne sont pas prises en charge. Le suivi du patient est obligatoire et à vie. Il a pour but d'éviter les carences, la récurrence de l'obésité et de dépister les complications digestives de la chirurgie.

Dans la deuxième partie, nous allons développer le rôle du pharmacien dans le suivi du patient après chirurgie bariatrique à court, moyen et long terme.

2. Suivi du patient après chirurgie bariatrique

Selon l'Académie Nationale de Chirurgie, près d'un patient sur deux n'est plus suivi, deux ans seulement après une chirurgie bariatrique ce qui induit un risque majeur de reprise de poids et de complications à long terme.

La HAS a défini en 2009 ses recommandations de bonne pratique dans un document intitulé « Obésité : Prise en charge chirurgicale chez l'adulte » où elle souligne l'importance du suivi et de la prise en charge du patient avant et après l'intervention et surtout la vie durant. Dans le cadre de la chirurgie bariatrique, le suivi doit être strict et à vie car des symptômes notamment d'ordre neurologiques peuvent survenir des mois voire des années après l'intervention, liés à des carences nutritionnelles sévères. (43)

Ce manque de suivi peut s'expliquer de plusieurs façons. Premièrement, les patients après une perte de poids importante peuvent s'estimer « guéris » et n'ont quelquefois plus envie de retourner dans le circuit médical. Une autre raison serait qu'après une reprise de poids significative, les patients peuvent ressentir une culpabilité vis-à-vis de l'équipe soignante. Ensuite, il y a un réel manque de professionnels qualifiés et disponibles pour ce suivi. Et pour finir le coût du suivi peut être un frein pour les patients. (43)

En janvier 2015, l'Académie Nationale de Chirurgie en collaboration avec la Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques (SOFFCOMM) a pris la décision de réunir l'expertise de patients et de professionnels de santé afin de formuler des recommandations opérationnelles pour le suivi de ces patients.

L'une de ces recommandations est de renforcer le rôle du pharmacien dans ce suivi. Dans le paragraphe suivant, nous aborderons au travers d'exemples types, des situations auxquelles les pharmaciens peuvent être confrontés pour illustrer la nécessité d'adapter les conseils pharmaceutiques selon la situation de ces patients.

2.1. Prise en charge du patient en sortie d'hospitalisation

Le contenu de l'ordonnance de sortie évolue en fonction de la technique chirurgicale utilisée.

Dans tous les cas (exemples de spécialités) :

- Paracétamol (Dafalgan® ou autre) 1000 mg : 3 à 4 g/jour si douleurs ;
- Esoméprazole (Inexium®) 40 mg : 1 comprimé par jour pendant 3 mois ;
- Acide ursodésoxycholique (Delursan®) 500 mg : 1 comprimé par jour pendant 6 mois ;
- Enoxaparine (Lovenox®) 4000 UI anti-Xa/0,4mL : 2 injections SC/jour toutes les 12 heures pendant 10 jours.

Après une technique mal-absorptive et/ou selon les bilans biologiques :

- Azinc Forme et Vitalité® : 2 comprimés par jour ;
- Tardyferon® 80 mg : 1 comprimé par jour pendant 3 mois ;
- Vitamine B12 Gerda® 1000 µg : 1 ampoule par semaine (per os) ;
- Uvedose® 100000 UI : 1 ampoule tous les 15 jours (per os) pendant 3 mois.

2.1.1. Gestion de la douleur.

Des antalgiques sont administrés durant quelques jours suivant l'intervention sous forme de comprimés, gélules ou sachets. La forme « sachet » est à privilégier les deux premières semaines suivant l'intervention. Il est préférable d'éviter la forme effervescente afin d'éviter une dilatation de la poche gastrique. (43)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à éviter du fait du risque d'ulcération chez ces patients ayant un volume réduit d'estomac. Les AINS ayant un pKa compris entre 3 et 5 sont assez solubles à un pH gastrique normal. L'augmentation du pH augmente leur solubilité dans l'estomac amenant ainsi à un plus grand risque d'ulcération. Cette interdiction peut s'étendre à l'aspirine. Il est recommandé de privilégier d'autres antalgiques tels que le paracétamol (pKa = 9,5) ainsi que les opioïdes dont le tramadol (pKa = 9,4) à court terme afin d'éviter les risques de constipation. De plus, le paracétamol étant absorbé au niveau du jéjunum, son action n'est pas ou peu modifiée suite à un bypass gastrique. (44) (45)

2.1.2. Prévention du risque d'ulcération et du reflux gastro-œsophagien (RGO).

On retrouve, dans les complications des chirurgies de l'obésité un risque d'apparition ou d'aggravation de RGO dû à la réduction de l'estomac ainsi qu'un risque d'ulcération anastomotique dans les techniques de dérivation intestinale. Afin d'éviter ou de limiter ces complications, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est prescrit dès la sortie du bloc. (43)

Le traitement par IPP doit être pris le matin à jeun, 30 minutes avant le petit déjeuner afin d'avoir une biodisponibilité optimale et un meilleur blocage de la sécrétion acide gastrique. Si les symptômes sont essentiellement nocturnes, la prise peut être reportée le soir, 30 minutes avant le dîner. (46)

Les deux médicaments le plus souvent rencontrés après chirurgie bariatrique sont :

- Oméprazole (**MOPRAL**[®] gélule 20 mg)
- Esoméprazole (**INEXIUM**[®] comprimé 40 mg)

Ces médicaments sont présentés sous forme de comprimés gastrorésistants ou de gélules contenant des microgranules gastrorésistantes du fait de leur instabilité en milieu acide.

Afin de soulager les symptômes gênants tels que les régurgitations acides ou un pyrosis, il est possible de conseiller un pansement gastrique (**GAVISCON**[®], **MAALOX**[®]). Ils se présentent en suspension buvable ou en comprimés à croquer, ils forment un film protecteur dans l'estomac et limitent les reflux en formant une barrière au niveau du cardia. Ils sont pris après les repas et si besoin avant le coucher. Leur prise doit être espacée de 2 heures des autres médicaments afin de limiter leur effet sur l'absorption de ces derniers. (47)

En association au traitement médicamenteux, quelques conseils hygiéno-diététiques peuvent être apportés aux patients :

- Surélever la tête de lit et respecter un délai d'au moins 2 heures entre le dîner et le coucher,
- Eviter les repas trop gras ou épicés,
- Limiter les boissons gazeuses, le tabac et l'alcool. (46)

2.1.3. Prévention de la lithiase biliaire.

Comme l'obésité, l'amaigrissement rapide est un facteur de risque de lithiase biliaire, par mobilisation du cholestérol endogène dont la concentration biliaire augmente.

L'acide ursodésoxycholique (**DELURSAN 500 mg[®]**) est un acide biliaire tertiaire utilisé dans la prévention de la lithiase biliaire. Il inhibe la biosynthèse du cholestérol, facilite sa solubilisation dans la bile vésiculaire et augmente la vidange vésiculaire. Un traitement médical préventif de 500 mg d'acide ursodésoxycholique par jour est nécessaire durant au moins 6 mois après le bypass. (48)

2.1.4. Thromboprophylaxie

La thromboprophylaxie est très importante suite à ce type de chirurgie car c'est une intervention à haut risque thrombo-embolique. De plus, l'obésité est un facteur de risque important de maladie thrombo-embolique veineuse. Selon une méta-analyse de Blaszyk et al., la moitié des patients qui décèdent d'une embolie pulmonaire en post-opératoire présentent une obésité morbide toutes interventions confondues. Par ailleurs, le bypass gastrique se complique d'embolie pulmonaire dans 1 à 2 % des cas malgré un traitement prophylactique. En effet, l'état pro-inflammatoire chez ces patients entraîne une augmentation de la synthèse des facteurs de coagulation et une diminution de la fibrinolyse.

Peu de recommandations existent sur l'utilisation des Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) chez les patients obèses mais des données pharmacologiques ont montré que l'efficacité des HBPM utilisées à dose usuelle pourrait être diminuée chez des patients présentant un IMC élevé. (49) En effet, chez les patients obèses sévères, une modification de la composition corporelle, de la filtration glomérulaire rénale, du volume de distribution, du débit cardiaque et les processus métaboliques peuvent affecter considérablement la réponse aux HBPM entraînant un sous-dosage et une inefficacité thérapeutique avec risque thromboembolique. Cependant, chez une personne obèse, l'adaptation de la dose en fonction du poids corporel total pourrait entraîner un surdosage et un risque accru de saignement puisque les HBPM ont de faibles propriétés lipophiles et donc ne se distribuent pas dans les tissus adipeux mais restent dans le compartiment vasculaire.

L'utilisation d'un algorithme de dosage de l'HBPM basé sur la composition corporelle représenterait donc une opportunité pour réaliser une thromboprophylaxie efficace avec une sécurité acceptable. Par conséquent, chez les patients sévèrement obèses, les HBPM sont actuellement utilisées à posologie fixe supérieure à la posologie standard. (50)

Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) suggèrent d'utiliser des HBPM, en deux injections par jour (toutes les 12 heures) en augmentant les doses sans dépasser 10000 UI/jour pendant 10 jours minimum suite à une chirurgie bariatrique. (51)

Dans les différentes études concernant l'adaptation posologique des anticoagulants chez les personnes obèses, la mesure de l'activité anti-Xa permet d'évaluer si la dose administrée suffit pour atteindre la cible thérapeutique. Le premier prélèvement a lieu 4 heures après la 3^{ème} injection d'HBPM. La zone d'efficacité est de 0,2 à 0,5 UI anti Xa/ml pour le traitement préventif. En pratique, cette mesure n'est pas fiable pour la surveillance d'un traitement par HBPM à dose prophylactique.

Par ailleurs, une surveillance biologique est nécessaire par numération plaquettaire au début du traitement, puis deux fois par semaine pendant 21 jours puis une fois par semaine. (50)

Le port de bas de contention dès le premier jour de l'intervention est associé à la prophylaxie médicamenteuse afin d'éviter une stase veineuse. Tout traitement anticoagulant oral au long cours doit avoir été interrompu en préopératoire selon le protocole indiqué par l'anesthésiste ou le chirurgien. (43)

2.2. Conseils nutritionnels

Au-delà de son efficacité en termes de perte pondérale et de réduction des comorbidités associées à l'obésité, la chirurgie bariatrique engendre de nombreuses carences nutritionnelles en protéines, vitamines, minéraux et oligo-éléments. Certaines de ces carences peuvent avoir de graves répercussions cliniques à plus ou moins long terme. (52)

Dans ce paragraphe, nous aborderons quelques conseils hygiéno-diététiques qui aideront le patient à adapter son alimentation afin de limiter le risque d'inconfort digestif et de carences puis nous détaillerons le type de carences les plus rencontrées après chirurgie bariatrique, les causes et signes annonciateurs ainsi que les possibilités de supplémentation.

2.2.1. Conseils hygiéno-diététiques.

a. Modification des habitudes alimentaires.

Les patients perdent habituellement du poids rapidement après une chirurgie bariatrique. Ce processus se poursuit durant les deux années suivant l'intervention. Après quoi, le poids se stabilise ou prend la forme d'un petit regain de poids. Ceci pourrait s'expliquer par des modifications adaptatives de l'intestin, une adaptation métabolique ou à des changements des habitudes alimentaires des patients. (53)

Il est nécessaire que le patient suive une éducation diététique suite à l'intervention afin de modifier ses prises alimentaires. La non-observance de ces habitudes alimentaires peut déclencher un inconfort digestif, des nausées et vomissements ou encore un dumping syndrome chez les patients après un bypass gastrique. (36) Après 30 jours de diète liquide puis mixée, les patients vont pouvoir reprendre une alimentation normale avec quelques règles à respecter :

- Avoir une mastication lente et efficace ;
- Réduire les portions ;
- Répartir les prises alimentaires dans la journée : 3 repas principaux et 2 collations ;
- Ne jamais forcer si l'on sent que cela ne passe pas ;
- Boire par petites gorgées en dehors des repas ;
- Eviter les boissons gazeuses et sucrées ;
- Favoriser les apports protidiques au dépend des graisses et des sucres ;
- Commencer les repas par les protéines ;
- Consommer 3 produits laitiers par jour. (54)

Le respect de ces nouvelles habitudes alimentaires permettra de limiter les risques de carences nutritionnelles.

b. Consommation d'alcool

Des études récentes suggèrent que la chirurgie bariatrique peut être associée à des changements importants dans les habitudes de consommation d'alcool. Une enquête auprès de 318 patients en chirurgie bariatrique a révélé que 28,4% d'entre eux avaient des difficultés à contrôler leur consommation d'alcool, comparativement à 4,5% avant la chirurgie. De plus, 84 % de ceux qui ont consommé de l'alcool après une chirurgie bariatrique ont signalé une augmentation de la sensibilité aux effets de l'alcool. Les patients compenseraient leur incapacité à consommer de la nourriture par une consommation accrue d'alcool. (55)

On remarque une augmentation de la sensibilité à l'alcool après chirurgie bariatrique en particulier après un bypass gastrique où il y a un passage plus rapide de l'éthanol dans le jéjunum hautement absorbant. Les concentrations d'alcool dans le sang 30 minutes après l'ingestion de la dose sont plus élevées chez les patients ayant subi un bypass. (56)

La principale hypothèse du changement pharmacocinétique de l'alcool est enzymatique. En effet, le volume réduit de l'estomac diminue l'alcool déshydrogénase responsable de la métabolisation partielle de l'alcool. (55)

Il est donc prudent d'éviter la prise de sirops antitussifs ayant une forte teneur en alcool ou de délivrer des médicaments homéopathiques sous forme de teinture mère.

2.2.2. Prévention des carences nutritionnelles

Les carences nutritionnelles sont d'origine plurifactorielle. Tout d'abord, avant toute intervention, les sujets obèses sont souvent carencés du fait d'une alimentation déséquilibrée riche en graisses et en produits sucrés et de régimes restrictifs à répétition. Puis une moindre biodisponibilité des micronutriments liposolubles et une altération de l'expression des protéines de transport (pour le fer par exemple) due à l'inflammation chronique entraînent une malabsorption. (57) Il est indispensable de rechercher et de traiter tout déficit préalablement à toute chirurgie afin de réduire les risques opératoires, de faciliter la convalescence et de limiter le risque de carences postopératoires.

Suite à ce type de chirurgie, la réduction parfois drastique des apports alimentaires s'accompagnant quelquefois d'un dégoût de certains aliments et la présence de troubles digestifs fonctionnels tels que nausées et vomissements peuvent engendrer voire aggraver ces carences.

Pour finir les modifications anatomiques selon le type de montage chirurgical amènent à des défauts d'assimilation et d'absorption que ce soit lors de techniques purement restrictives (réduction de la poche gastrique, diminution de l'acidité gastrique, retard ou accélération de la vidange gastrique) ou de techniques mixtes (exclusion chirurgicale des zones d'absorption du duodénum et du jéjunum proximal) (figure 10). (52)

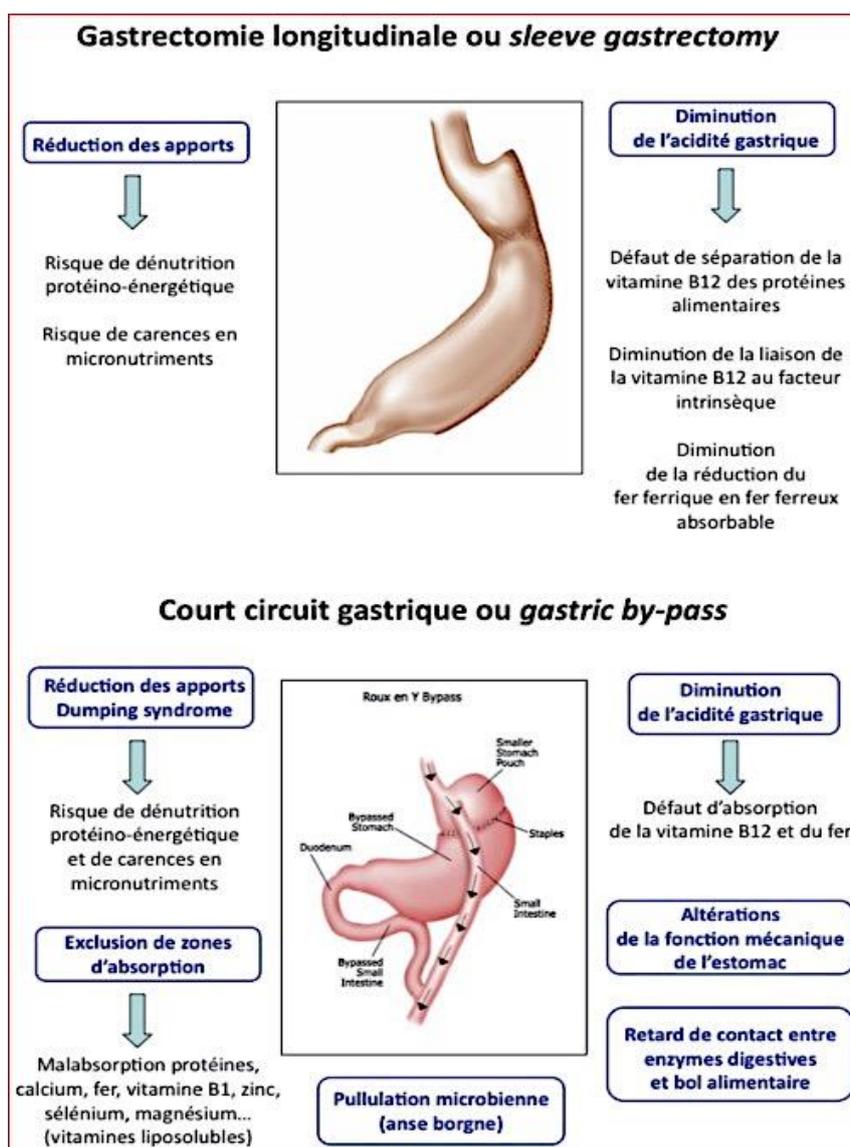


Figure 9 : Défaut d'absorption des nutriments en fonction de la technique chirurgicale.

Les personnes opérées auront recours à une supplémentation vitaminique systématiquement après une chirurgie mal-absorptive. Dans le cas d'une chirurgie restrictive, elle sera discutée en fonction du bilan clinique et biologique. Un bilan biologique sera idéalement effectué tous les 3 mois la première année après l'intervention puis une à deux fois par an. Attention, le coût des dosages biologiques peut rester à la charge des patients. (36)

La micronutrition vise à maintenir ou restaurer l'état de santé physique et/ou psychique d'un individu en apportant, via l'alimentation et/ou des compléments alimentaires adaptés, les micronutriments (vitamines, minéraux et oligoéléments) qui lui sont nécessaires. (43)

Les compléments alimentaires à base de vitamines, minéraux et oligoéléments disponibles en pharmacie apportent généralement les nutriments nécessaires à la supplémentation post-chirurgie mais ils peuvent être insuffisants dans certaines circonstances. Pour certaines vitamines ou minéraux comme le Fer en cas de règles abondantes chez la femme, la vitamine B1 en cas de vomissements répétés ou encore l'acide folique chez la femme enceinte, un apport supplémentaire sera nécessaire.

Les compléments vitaminiques post-chirurgie bariatrique disponibles en pharmacie ne sont pas remboursés par l'assurance maladie. Ils sont toutefois utiles, et dans certaines situations, inévitables. Leur composition est présentée en annexe.

- Surgiline[®],
- Hydrosol poly vitaminé[®],
- Berocca[®],
- Azinc Forme et Vitalité[®],
- Elevit B9[®]

Il existe deux types de vitamines, les vitamines hydrosolubles (B1, B2, B5, B6, PP ou B3, B9, B12, C, H ou B8) dont les apports excédentaires sont excrétés dans les urines et donc ne sont pas stockées de manière prolongée (à l'exception de la vitamine B12) puis les vitamines liposolubles (A, D, E et K) qui sont absorbées en même temps que les graisses et ont une capacité de stockage.

a. Les vitamines hydrosolubles

La vitamine B12

Apports	Produits animaliers : toutes les viandes notamment les abats (bœuf, veau, agneau) et le lapin, œufs, produits laitiers, les crustacées et les mollusques (huîtres et moules). (58)
Besoins journaliers	1,2 à 1,5 µg (58)
Taux de carences préopératoires	Très variable (entre 2,3 et 18,1% des patients). (41)
Absorption (2 voies)	<p><u>Par diffusion simple</u> : au niveau de la muqueuse buccale et rectale pour 1 à 5% de l'apport alimentaire. Voie insuffisante pour un apport alimentaire habituel mais insaturable.</p> <p><u>Via un facteur intrinsèque (ou facteur de Castle)</u> : la vitamine B12 arrive dans l'estomac associée à des protéines alimentaires dont elle en est dissociée grâce au milieu acide et à la pepsine (enzyme protéolytique). Tout facteur influençant cette étape de dissociation aboutit à une malabsorption de la vitamine B12.</p> <p>Puis elle se lie au facteur intrinsèque (FI) sécrété par les cellules pariétales gastriques. Cette liaison se fait dans un milieu alcalin grâce aux sécrétions biliaires ensuite ce</p>

	complexe formé FI-B12 est absorbé dans l'iléon grâce à des récepteurs spécifiques (cubuline). Ce système facteur intrinsèque dépendant est saturable. (58) (59)
Carence	Taux sérique inférieur à 200 pg/ml. Les réserves importantes et le maintien de la diffusion passive font que l'installation de la carence est souvent lente (après 1 an ou plus) mais une perte de poids rapide peut être à l'origine d'une carence accélérée en vitamine B12. (58) (60)
Causes de carence	Diminution d'apports en viande et produits laitiers. Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 : diminution de l'acidité gastrique. Carence en facteur intrinsèque. (58) (60)
Signes de carence	Atteinte du système nerveux autonome : hypotension orthostatique, impuissance, incontinence. Atteinte du système nerveux périphérique : paresthésies, atrophie du nerf optique, agueusie et anosmie. Anémie mégalo-blastique : fatigue chronique, pâleur, perte de force et trouble de la concentration. Troubles psychologiques : dépression et psychose. Problèmes digestifs : diarrhée, constipation, inflammations buccales et/ou gastro-intestinales. Troubles gynéco-obstétricaux : atrophie de la muqueuse vaginale, mycoses à répétition, hypofertilité et risque accru de fausses couches. (61)
Supplémentation	Incluse dans certains compléments vitaminiques. <u>Systématique après un bypass gastrique</u> : (Spécialité remboursée) Vitamine B12 Gerda® Solution injectable et buvable 1000µg/4mL (boîte de 6 ampoules). 1000 µg/semaine par voie orale (pour 1000 µg ingéré, 10 µg est absorbé) <u>Si carence avérée ou inobservance</u> : 1000 µg/mois en intra-musculaire. Les troubles neurologiques s'améliorent lentement, généralement après 3 mois, mais peuvent aussi être irréversibles. En revanche les troubles hématologiques se normalisent rapidement en quelques jours. (57) (58) (61)

La vitamine B1 (thiamine)

Apports	Céréales : germes de blé, graines de soja. Fruits secs à coque (noix, pistaches...) Produits d'origine animale : foie, rognons, viande, œufs et laitages. (54) (62)
Besoins journaliers	1,5 mg/jour chez l'adulte (recommandations OMS). (41)
Taux de carences préopératoires	15 % des patients obèses avant la chirurgie. (63)
Absorption	Au niveau du duodénum proximal et en milieu acide par transport actif et saturable. (60)
Carence	Le stockage de la vitamine B1 étant quasiment inexistant, les signes carenciels peuvent apparaître rapidement en quelques jours. Etant donné que la vitamine B1 participe au métabolisme des hydrates de carbone, un apport alimentaire riche en glucides ou l'administration de sérum glucosé pourrait aggraver une carence en cette vitamine aggravant ainsi les symptômes associés. (62) (64)
Causes de carence	Diminution des apports alimentaires. Réduction de l'acidité gastrique. Vomissements fréquents (anneau gastrique ajustable). Alcoolisation chronique (le foie utilise la vitamine B pour absorber l'alcool). (60)
Signes de carence	L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (dans un délai de 6 semaines à 3 mois) : <ul style="list-style-type: none"> - Forme sèche : troubles neurologiques, troubles oculomoteurs et nystagmus, troubles psychiatriques tels que confusion et manque de concentration et troubles de l'équilibre, faiblesse musculaire, ataxie et polynévrite. Une fois que les neurones sont lésés, l'atteinte est irréversible. - Forme humide (béribéri humide) : atteintes cardiaques avec troubles du rythme, dyspnée et œdèmes des membres inférieurs mais cette forme reste rare après chirurgie bariatrique. (41) (54) (62)
Supplémentation	Incluse dans les compléments vitaminiques. <u>Si vomissements répétés</u> : (Spécialités non remboursées) VITAMINE B1 B6® comprimés pelliculés = chlorhydrate de thiamine 250 mg/ chlorhydrate de pyridoxine 35 mg. Un à quatre comprimés par jour à répartir dans la journée. BENERVA® comprimés enrobés = chlorhydrate de thiamine 250 mg. Un à deux comprimés par jour. BEVITINE® comprimés enrobés = chlorhydrate anhydre de thiamine 250 mg. Un à deux comprimés par jour.

	<p><u>Si vomissements importants ou signes neurologiques</u> : (spécialité remboursée) BEVITINE[®] solution injectable 100mg/2ml. Posologie : 1 à 2 ampoules par jour en IM ou IV (injection lente sur plus de 10 minutes). Un déficit en magnésium est un facteur de résistance à la supplémentation en vitamine B1, il est donc recommandé de les associer. (54)</p>
--	--

La vitamine B9 (acide folique)

Apports	Légumes verts, jaune d'œuf et foie. (54)
Besoins journaliers	400 à 1000 µg par jour chez l'adulte. (54)
Taux de carences préopératoires	Aucune donnée.
Absorption	Au niveau de l'intestin proximal. (57)
Carence	Les déficits sont rares et faciles à corriger car bien que l'absorption intestinale principale soit proximale, une adaptation permet une absorption tout au long du grêle. (57)
Causes de carence	Restriction calorique (évitement des légumes). Vomissements répétés.
Signes de carence	Anémie macrocytaire : palpitations et fatigue Troubles neurologiques réversibles. Pendant la grossesse : risque important de malformations du tube neural chez le fœtus. (57)
Supplémentation	Incluse dans les compléments vitaminiques ELEVIT B9 [®] (0,8 mg d'acide folique). (Annexe 5) <u>En cas de grossesse</u> : (Spécialité remboursée) SPECIAFOLDINE [®] comprimé 5 mg. Un comprimé par jour les mois précédant la grossesse et durant le premier trimestre. (54) (57)

b. Les vitamines liposolubles

En plus d'une baisse d'apport par l'alimentation, on retrouve dans le cadre des techniques malabsorptives une malabsorption des graisses et donc des vitamines liposolubles A, D, E, K. (64)

La vitamine A (rétinol)

Apports	Sous forme de rétinol : huile de foie de morue, foie de volaille, beurre, thon, lait entier, œufs, fromages.
---------	--

	Sous forme de β -carotène (provitamine A = précurseur constitué de deux molécules de rétinol réunies par leur chaîne carbonée) : carottes, épinards, abricots et tomates (65).
Besoins journaliers	800 μg /jour chez l'homme et de 600 μg /jour chez la femme. (66)
Taux de carences préopératoires	17% des patients obèses avant l'intervention. (57)
Absorption	Le β carotène ingéré est hydrolysé par une enzyme de la bordure en brosse pour être transformé en rétinol. Il est ensuite réduit en rétinol dans l'entérocyte. Le rétinol est estérifié par les acides gras. Dans le tube digestif, les esters de rétinol sont hydrolysés par une lipase et sont absorbés dans la partie haute du grêle avec les graisses (micelles). Son absorption est facilitée par les sels biliaires. Puis ils sont transportés dans le foie, lieu principal de stockage par les chylomicrons. Ensuite le rétinol est distribué dans les tissus cibles grâce à une protéine porteuse où il est transformé en métabolites actifs : l'acide rétinoïque et le rétinaldéhyde (œil). (67)
Carence	50 à 80% du rétinol est stocké dans le foie. L'étude de Slater et al. a montré qu'une carence en vitamine A est observée chez 2/3 des patients opérés non supplémentés dans un délai de 1 à 4 ans (52% après by-pass gastrique et 69 % après dérivation bilio-pancréatique). (66)
Causes de carence	Défaut d'apport par l'alimentation Défaut d'absorption. (57)
Signes de carence	Troubles visuels : altération de la vision, difficulté d'adaptation à la vision nocturne (héméralopie) et apparition de tâches de Bitot (taches blanches ou jaunes autour du globe oculaire associées à la xérose conjonctivale). Sécheresse oculaire (xérophtalmie) : peut devenir irréversible entraînant une kératite voire une cécité. Le rétinaldéhyde entre dans la composition de la rhodopsine responsable de la vision nocturne et de la photopsine responsable de la vision diurne. Signes cutanés : hyperkératose surtout aux faces externes des membres inférieurs dû à l'atrophie des glandes sébacées et des muqueuses. (65) (66) (67)
Supplémentation !! Un surdosage en vitamine A peut-être toxique (annexe 2).	Incluse dans les compléments vitaminiques. <u>Si carence avérée</u> (Spécialité remboursée) : A313 [®] Capsules molles 50000 UI : une capsule tous les 10 jours pendant 3 mois. La prescription d'extraits pancréatiques (CREON [®] et EUROBIOL [®]) permet d'améliorer l'absorption de cette vitamine et d'améliorer le confort digestif. (54)

La vitamine D (ergocalciférol, cholécalciférol) et le calcium.

Apports	<p>Sous forme de vitamine D₂ (ergocalciférol) d'origine végétale : huiles végétales, céréales, champignons.</p> <p>Sous forme de vitamine D₃ (cholécalciférol) d'origine animale : produits laitiers enrichis, poissons gras comme le saumon, le hareng et les sardines.</p> <p>Calcium : lait et produits laitiers. (68)</p>
Besoins journaliers	<p>200 UI soit 5 µg par jour pour les adultes.</p> <p>Chez les femmes enceintes ou allaitantes et les personnes âgées, les besoins sont doublés.</p> <p>Sa synthèse dépend de l'exposition au soleil, notre organisme est capable de la fabriquer à partir d'un dérivé du cholestérol (le 7-déhydrocholestérol) présent dans la peau. Sous l'effet des ultra-violets B, ce dérivé s'isomérise pour former le cholécalciférol encore inactif. Il est ensuite métabolisé par le foie en 25-hydroxy-vitamine D (25-OH-vitamine D) puis transporté jusqu'au rein par une protéine de transport DBP (<i>D vitamin binding protein</i>) où elle sera transformée en 1-25-dihydroxy-vitamine D (calcitriol) qui est la forme active de la vitamine D. La forme dosable dans le sang est la 25-hydroxy-vitamine D, c'est la forme de stockage de la vitamine D stockée principalement dans les muscles et le tissu adipeux. (54) (68) (69)</p>
Taux de carences préopératoires	<p>40 à 84 % des patients obèses morbides en période préopératoire. (63)</p>
Absorption	<p><u>La vitamine D</u> :</p> <p>En émulsion avec les sels biliaires au niveau de la partie terminale de l'intestin grêle.</p> <p><u>Le calcium</u> :</p> <p>Au niveau du duodénum et du jéjunum proximal sous forme solubilisée par l'action de l'acidité gastrique.</p> <p>La vitamine D favorise l'absorption du calcium au niveau intestinal en augmentant la production de son transporteur (CaT1) et augmente sa réabsorption au niveau du rein par action directe sur le canal épithéliale calcique. (60) (69)</p>
Carence	<p><u>Taux de 25-OH vitamine D</u> :</p> <p>Normalité > 30 ng/ml</p> <p>Insuffisance entre 20 et 30 ng/ml</p> <p>Déficit entre 10 et 20 ng/ml</p> <p>Carence < à 10 ng/ml.</p>
Causes de carence	<p>Faible apport alimentaire.</p> <p>Faible exposition au soleil.</p> <p>Intolérance au lactose suite à un bypass.</p> <p>Diminution de l'acidité gastrique (↓ absorption du calcium).</p> <p>Diminution de la surface d'absorption (41) (60) (70)</p>

<p>Signes de carence</p>	<p>Perturbation de l'homéostasie phosphocalcique : ostéomalacie, diminution de la densité minérale osseuse (DMO), ostéoporose et risque accru de fracture (chez les personnes âgées et les femmes post-ménopausiques) Douleurs et faiblesse musculaire : ↑ le risque de chutes et de fractures. Hyperparathyroïdie secondaire (30 à 40 % après un bypass) : Le manque de calcium stimule la production de parathormone (PTH) par les parathyroïdes. Cette surproduction intensifie la résorption osseuse et le relargage calcique par augmentation de l'activité ostéoclastique. (60) (64)</p>
<p>Supplémentation</p>	<p>Objectif : maintenir un taux en 25-OH vitamine D supérieur à 30 ng/ml. (70)</p> <p>Il est recommandé de consommer 2 à 3 laitages par jour et de s'exposer au soleil. (54)</p> <p><u>Vitamine D</u> : (Spécialité remboursée) UVEDOSE[®] (cholécalférol) ampoule buvable 100 000 UI tous les 15 jours pendant 3 mois puis tous les 3 à 6 mois.</p> <p><u>Calcium</u> : (Spécialités non remboursées) Le choix du type de sel de calcium est à prendre en compte car en cas de baisse d'acidité gastrique le citrate de calcium est mieux absorbé que le carbonate de calcium. Une étude a révélé que la biodisponibilité du carbonate de calcium et du citrate de calcium était respectivement de 4% et 45% après une chirurgie bariatrique. De plus, une supplémentation en citrate de calcium aurait plus d'effet sur la baisse de la PTH. CALCIUM MAGNESIUM CITRATE[®] 200 mg de citrate de calcium : 5 comprimés par jour pendant les repas. OSTEOBIOL[®] 900 mg de citrate de calcium soit 180 mg de calcium : 3 gélules par jour de préférence le soir. (41) (44) (71)</p> <p><u>En association (carbonate de calcium/vit D3)</u> :(Spécialités remboursées) Un apport de calcium dosé entre 1000 et 1200 mg/jour et de 800 à 880 UI de vitamine D est recommandé. OROCAL VIT D3[®] 500mg/400UI comprimés à sucer : 2 comprimés par jour. CALTRATE VIT D3[®] 600mg/400 UI comprimés pelliculés sécables : 2 comprimés par jour. CACIT VIT D3[®] 500mg/440UI comprimés à croquer ou à sucer : 2 comprimés par jour.</p> <p>Un apport excessif de vitamine D peut être toxique et entraîner une hypercalcémie par augmentation de l'absorption du calcium. Cette hypercalcémie peut conduire à des atteintes rénales (lithiases et néphrocalcinoses). (69)</p>

La vitamine E (tocophérol)

Apports	Origine végétale : huiles végétales (tournesol, colza, pépin de raisin), margarine, germes de blé, fruits oléagineux (amande, noix, noisettes), légumes (salsifis, épinards, petit pois, fenouil, persil). Origine animale : poissons gras (saumon, thon, maquereaux), lait et œufs. (72)
Besoins journaliers	12 mg/jour chez l'adulte. (72)
Taux de carences préopératoires	11 à 38% des patients obèses morbides avant l'intervention (63)
Absorption	Absorption passive grâce aux sels biliaires (formation de micelles) (72)
Carence	Rare, sans symptomatologie clinique. (64)
Causes de carence	Faible apport alimentaire. Défaut d'absorption. (64)
Signes de carence	Signes neuromusculaires : neuropathie sensitive, ↓ des réflexes ostéo-tendineux, ↓ de la force musculaire distale. Signes ophtalmologiques : ↓ du champ visuel, cécité nocturne, troubles oculomoteurs. Signes hématologiques : anémie hémolytique. (67) (73)
Supplémentation	Incluse dans les suppléments vitaminiques. <u>Si carence avérée</u> : (spécialité remboursée) TOCO[®] 500 mg capsule molle : une capsule le matin au petit déjeuner.

La vitamine K

Apports	Végétaux verts : choux, épinards, laitue, brocolis. Produits animaliers : beurre et œufs de poule.
Absorption	Au niveau du jéjunum distal et de l'iléon, dépend des sels biliaires et des sucs pancréatiques. (57)
Carence	Hypovitaminoses K fréquentes mais sans signes cliniques apparents.
Causes de carence	Défaut d'apport alimentaire. Défaut d'absorption par retard de contact avec les sels biliaires.
Signes de carence	Troubles de la coagulation : épistaxis, gingivorragies, hématomes.
Supplémentation	Pas de recommandations connues. (74)

c. Les minéraux

Le Fer

Apports	Origine animale : viandes rouges, boudin noir, foie, rognons, charcuteries, œufs, coquillages et poissons. Origine végétale : lentilles, germes de blés, chocolat... Le Fer d'origine animale est plus assimilable que celui provenant des produits végétaux. (75)
Besoins journaliers	9 mg/jour pour les hommes 16mg/jour pour les femmes non ménopausées. (75)
Taux de carences préopératoires	Anémie ferriprive fréquente chez les personnes obèses. (57)
Absorption	Pour être absorbé, le fer alimentaire (ion ferrique Fe^{3+}) doit être transformé à l'état ferreux (Fe^{2+}) par la sécrétion acide de l'estomac. Le Fer ferreux est principalement absorbé au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. (41) (60)
Carence	La carence martiale est plus fréquente après une chirurgie malabsorptive (15 à 50%) qu'après une chirurgie restrictive pure. Ferritine < 20 µg/L chez la femme, < 30µg/L chez l'homme et la femme ménopausée. (60)
Causes de carence	Dégout de la viande rouge : diminution des apports. Diminution de l'acidité gastrique : ↓ de la transformation du fer ferrique en fer ferreux absorbable. Défaut d'absorption.(60)
Signes de carence	Anémie (hémoglobine Hb < 130g/L chez l'homme, Hb < 120g/L chez la femme) : signes de pâleur du visage, fatigue importante, essoufflement. (54)
Supplémentation	Si déficit modéré : (spécialités remboursées) TARDYFERON® (sulfate ferreux) comprimé 80 mg : un à deux comprimés par jour. La supplémentation peut interférer avec celle du calcium, du zinc et du magnésium, il faut donc administrer seul le fer en cas de pluri supplémentation. Certains médicaments chélateurs de cations divalents comme les tétracyclines et les fluoroquinolones voient leur absorption digestive diminuée par formation de chélates avec les sels de Fer. Leur prise devra être espacée de plus de 2 heures si possible. La vitamine C (l'acide ascorbique) en acidifiant l'environnement de l'estomac favorise l'absorption du fer. On peut donc associer la prise du fer à la prise de vitamine C afin d'en majorer son absorption. (44) (64)

	FEROGRAD VITAMINE C® (sulfate ferreux/acide ascorbique) 105 mg/500 mg comprimé enrobé : un à deux comprimés par jour.
--	--

Le zinc

Apports	+++ fruits de mer (huîtres), abats, viandes et fromages + fruits à coque, aliments céréaliers non raffinés, œufs et légumes secs. Le zinc d'origine animale est le mieux assimilé. (76)
Absorption	Grâce à un transporteur au niveau du duodénum et du jéjunum proximal et dépend de l'absorption des graisses alimentaires. (57)
Carence	En raison du manque de réserves, une carence peut survenir rapidement après l'opération. (57)
Causes de carence.	Faible apport alimentaire Faible absorption. (57) (76)
Signes de carence.	Le zinc joue un rôle clé dans la différenciation et la croissance cellulaires, la cicatrisation des plaies et l'immunité. Signes : alopecie, glossite et dystrophie des ongles. (57) (64)
Supplémentation	Inclus dans les compléments vitaminiques. RUBOZINC® ou EFFIZINC® 15 mg : 1 gélule par jour. Les gélules doivent être prises à jeun ou en dehors des repas. Le fer et le calcium diminuant l'absorption digestive du zinc, il est recommandé d'espacer les prises d'au moins 2 heures. Les sels de zinc diminuant l'absorption digestive des cyclines et des fluoroquinolones par formation de chélates, ils devront être administrés à au moins 2 heures d'intervalle de ces antibiotiques.

Dans la dernière partie, nous aborderons les facteurs pouvant modifier la pharmacocinétique des médicaments après une chirurgie bariatrique.

3. Modifications pharmacocinétiques et adaptations posologiques après chirurgie bariatrique

Bien que la possibilité que les procédures de malabsorption entraînent des carences nutritionnelles ait été bien documentée, peu de recherches contemporaines se sont concentrées sur l'effet de la chirurgie bariatrique sur l'absorption des médicaments.

En effet, l'état physiologique de l'obésité et les changements anatomiques de la chirurgie sont à l'origine de modifications pharmacocinétiques des médicaments. Peu d'études existent pour des conclusions et des recommandations solides sur les moyens d'adapter en pratique les doses des médicaments administrés. Les preuves disponibles sont également difficiles à interpréter, car des études répétées sur certains médicaments ont démontrées des résultats contradictoires. De plus, la plupart des recherches ont été réalisées sur de faibles échantillons rendant difficile la généralisation des résultats.

En attente d'études complétées plus robustes en particulier sur les médicaments à index thérapeutique étroit, les cliniciens devraient connaître les procédures chirurgicales impliquées, la longueur de la surface absorbante perdue et les propriétés d'absorption spécifique des médicaments en question afin qu'ils puissent émettre une hypothèse logique lors de la rédaction et de l'analyse de la prescription. Les praticiens doivent suivre étroitement ces patients durant la période suivant la chirurgie et ultérieurement afin de détecter les signes d'efficacité ou de toxicité et d'ajuster la médication de ces patients en fonction de ces signaux. Etant donné que l'absorption réduite des médicaments peut entraîner une diminution de l'efficacité, une surveillance des effets cliniques par le patient peut aider à détecter les problèmes thérapeutiques ayant pour origine un défaut potentiel d'absorption. (44) (56)

Bien que de nombreuses comorbidités s'améliorent après l'intervention, la plupart des patients demeurent cliniquement obèses et reprennent du poids avec le temps. Ceci peut entraîner la réapparition de maladies auparavant en rémission. (77) (78)

Après quelques rappels sur la pharmacocinétique des xénobiotiques, nous allons développer les modifications physiologiques induites par l'obésité et la chirurgie bariatrique pouvant influencer les différentes étapes de la pharmacocinétique des médicaments. Puis, nous allons citer quelques adaptations posologiques des médicaments les plus prescrits dans cette population.

3.1. Rappels pharmacocinétiques

La phase pharmacocinétique qui suit la phase biopharmaceutique est l'étude du devenir d'un xénobiotique dans l'organisme.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un principe actif a pour but de choisir sa voie d'administration, sa forme galénique et d'en ajuster sa posologie afin d'éviter des phénomènes de toxicité ou au contraire une inefficacité thérapeutique. Ceci a pour finalité de maintenir la concentration plasmatique à l'équilibre entre une valeur minimale, seuil de l'efficacité minimale et une concentration maximale, seuil d'un excès de toxicité. La pharmacocinétique varie beaucoup d'un individu à l'autre (variabilité inter-individuelle).

Les sources de variabilité sont nombreuses et peuvent être d'origine physiologique (sujets âgés, enfants, nourrissons, femmes enceintes, génétique...), pathologiques (obésité, insuffisance rénale, cardiaque et hépatique...) environnementales ou liées au médicament lui-même (pKa, lipophilie...). (79)

On distingue 4 étapes (ADME) dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- L'Absorption,
- La Distribution,
- Le Métabolisme,
- L'Élimination.

3.1.1. Description des étapes ADME

Après avoir décrit le déroulement de chaque étape, nous allons décrire brièvement l'influence des changements physiologiques de l'obésité sur la pharmacocinétique des médicaments.

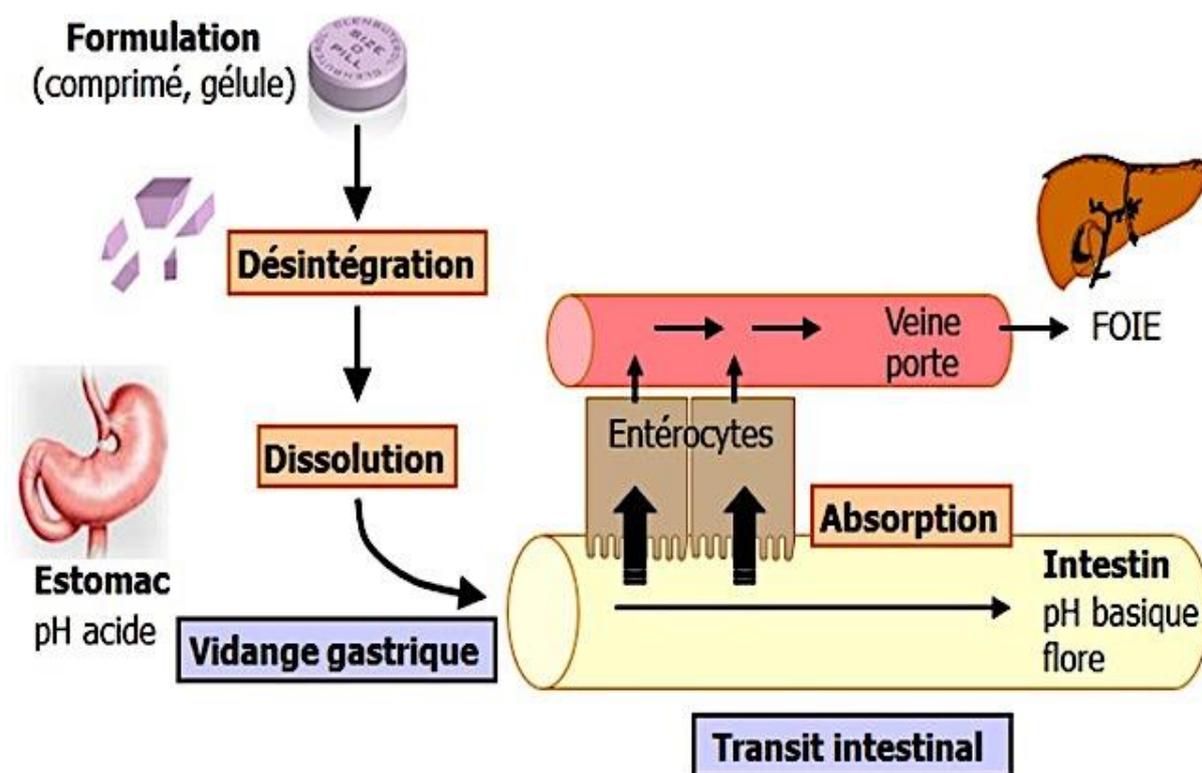


Figure 10 : Etapes du devenir d'un médicament administré par voie orale. (80)

a. La libération ou dissolution (phase biopharmaceutique) : préalable à l'absorption.

Elle constitue la mise à disposition du principe actif (PA) dans l'organisme. Elle concerne les formes galéniques solides ou protégées.

Un médicament est composé de deux éléments, le PA constitué d'une ou plusieurs molécules présentant l'effet thérapeutique accompagné d'excipients permettant

d'administrer le PA sous une forme déterminée et de moduler sa libération en fonction du temps. Lors de cette phase, les PA sont libérés de leur forme pharmaceutique ou galénique.

Elle comprend deux phases, la phase de libération du PA qui consiste en une désintégration plus ou moins rapide de la forme solide puis en une désagrégation en particules de petite taille. Puis la phase de dissolution qui consiste en une dispersion du PA sous forme moléculaire afin de traverser les membranes biologiques.

Pour la voie orale, on distingue les formes à libération prolongée lorsque la durée de libération est allongée, les formes à libération retardée lorsque le début de la libération est décalé dans le temps sans que sa durée soit allongée (pour un PA libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac) et les formes à libération rapide. Ainsi la forme galénique (capsule, solution, gélule, forme à libération prolongée, ...) conditionne la vitesse d'absorption du principe actif dont dépendra son délai d'action.

Cette phase appelée également phase biopharmaceutique peut être absente si le PA est déjà présent sous forme dissoute. C'est le cas des solutions aqueuses, des poudres ou de la voie IV. (79)

Les facteurs pouvant modifier la phase de libération d'un PA sont le temps de vidange gastrique, la modification du pH au niveau du site d'absorption et le choix de la forme galénique.

b. L'absorption

L'absorption n'intervient qu'une fois la libération et la dissolution obtenues. Elle correspond au passage du médicament de la voie d'administration vers la circulation générale. Pour cela il doit traverser différentes barrières : les membranes biologiques, dont la nature diffère selon la voie d'administration.

Par voie orale, les membranes à franchir pour un médicament sont l'épithélium digestif et l'endothélium vasculaire. Ces étapes sont déterminantes pour le déroulé de la phase pharmacocinétique. La constitution de l'épithélium digestif est extrêmement complexe et rend difficile l'absorption d'un xénobiotique. Seule la voie Intra-Veineuse n'est pas concernée par cette phase de transfert transmembranaire. (79)

- Le transport

Quelle que soit la voie d'administration, le passage des membranes biologiques, du site d'administration vers un compartiment sanguin s'effectue selon deux mécanismes principaux, soit par diffusion passive (sans dépense énergétique) soit par transport actif.

Diffusion passive :

C'est un système ne nécessitant pas d'énergie, non spécifique, non compétitif et insaturable. La vitesse nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre répond à la loi de Fick.

La plupart des médicaments sont absorbés par diffusion passive à travers les membranes biologiques de type lipidique. La force motrice de cette absorption est le gradient de concentration (du compartiment le plus concentré au compartiment le moins concentré) à travers la membrane. Si cette concentration est égale de part et d'autre de la membrane, le transfert net est nul. La diffusion passive dépend également de l'ionisation, de la liposolubilité et de la taille moléculaire des xénobiotiques.

Seule la forme non ionisée d'une molécule peut diffuser passivement à travers les membranes. La concentration en fraction ionisée dépend de la constante d'acidité (pKa) de la molécule et du pH du milieu dans lequel elle se trouve. Le pH évolue tout au long du tube digestif en fonction des sécrétions. Les sécrétions gastriques confèrent à l'estomac un pH acide compris entre 1,5 et 3,5. A partir du duodénum, les sécrétions pancréatiques, biliaires et intestinales permettent de neutraliser l'acidité gastrique et amènent le pH duodéal à 6,5. (78) (81)

La plupart des médicaments sont des bases faibles (ex : β -bloquants) et des acides faibles (ex : digitaliques, AINS, ...) donc ionisables en fonction du pH. A pH acide, un acide faible va être présent sous forme non ionisée, il va donc être absorbé essentiellement au niveau de l'estomac. Une base faible va être essentiellement sous forme non ionisée à pH alcalin, elle sera donc plus facilement absorbée au niveau intestinal. (79)

Transport actif :

C'est un transport qui se fait contre un gradient de concentration, demandant de l'énergie. Il est compétitif et saturable.

Ici, un transporteur (ex : une protéine) est impliqué dans le transfert qui peut donc se faire contre le gradient de concentration. Le transfert peut être soumis à une inhibition par une substance qui peut interférer avec l'activité enzymatique ou entrer en compétition pour les enzymes disponibles. Le nombre d'enzymes étant limité, si le nombre total de molécules transférables dépasse la disponibilité des sites d'enzyme, le système sera saturé. (79) Ces types de transport peuvent être rencontrés dans les deux sens, c'est à dire, dans le sens de l'absorption du principe actif, mais également dans le sens d'une excrétion du xénobiotique.

La glycoprotéine P (P-gp) est un transporteur membranaire présent au niveau de l'intestin, du rein et du foie. C'est l'un des transporteurs les plus impliqués dans la biodisponibilité des xénobiotiques. Ces substrats sont très nombreux (atorvastatine, simvastatine, vérapamil, céliprolol, digoxine, ...). Elle limite l'absorption des médicaments à travers la membrane gastro-intestinale ainsi chez des personnes ayant des taux faibles de P-gp, on observera une augmentation de l'absorption des médicaments substrats et donc de leur concentration plasmatique. (79) (82)

- Le lieu de diffusion :

L'absorption évolue tout au long du tube digestif car il est constitué de plusieurs portions plus ou moins étendues dont les caractéristiques physiologiques et histologiques évoluent à chaque étage.

L'estomac est un milieu acide (pH = 1,5 à 3,5) possédant une faible surface d'absorption et une vascularisation limitée. De plus le temps de latence dans l'estomac est faible et la muqueuse est épaisse. Ainsi, peu de principes actifs diffusent à ce

niveau. Cependant ce milieu est favorable pour la diffusion de petites molécules acides et la dissolution des PA. L'absorption au niveau de l'estomac peut être modifiée par le temps de vidange gastrique ou par une modification de son pH. (79)

La plus grande partie de l'absorption se fera au niveau de l'intestin qui présente une plus grande surface. L'intestin grêle est composé du duodénum, du jéjunum et de l'iléon.

La partie interne de l'intestin grêle présente de nombreuses villosités et microvillosités ce qui permet d'augmenter considérablement sa surface d'absorption (environ 200 m²). Il mesure entre 7 et 8 mètres. La muqueuse intestinale est fortement vascularisée permettant l'absorption des nutriments. (79)

Les deux premières parties de l'intestin, le duodénum et le jéjunum présentent un pH moins acide que l'estomac compris entre 6 et 7. Ceci favorise la présence de formes non ionisées des principes actifs ayant un pKa intermédiaire ou élevé et donc leur absorption par diffusion passive. De plus, cette partie de l'intestin présente un nombre important de transporteurs actifs.

Au niveau de l'intestin grêle, l'absorption est favorisée par de nombreuses sécrétions, les enzymes pancréatiques qui ont une action protéolytique et les sels biliaires indispensables à l'absorption des molécules liposolubles. (79)

Les facteurs pouvant modifier l'absorption au niveau intestinal sont la réduction de la surface d'échange, les modifications du pH et de la flore intestinale ou encore le retard de contact avec les sels biliaires.

- L'effet de premier passage :

Une fois absorbé par la muqueuse gastro-intestinale, le médicament passe par la veine porte pour arriver dans le foie où il subit une métabolisation avant d'atteindre la circulation générale. C'est l'effet de premier passage hépatique. Il est surtout marqué pour les molécules liposolubles. Cette étape peut pour certains médicaments diminuer leur biodisponibilité en dégradant une partie de la molécule active et donc diminuer leur effet thérapeutique. Pour d'autres l'effet sera augmenté par une transformation en métabolites actifs.

Au niveau intestinal, les médicaments sont métabolisés par certains cytochromes CYP450 dans les cellules épithéliales avant de passer dans la circulation systémique, c'est l'effet pré-systémique intestinal ou de premier passage intestinal. (79) (82)

- Le cycle entéro-hépatique :

Un médicament excrété par voie biliaire sous forme de métabolites conjugués peut être de nouveau hydrolysé au niveau du duodénum et réabsorbé pour retourner dans la circulation générale. Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques. (79)

L'absorption des médicaments est donc influencée par différents paramètres :

- Liés au médicament :
 - Le caractère physico-chimique : pKa,
 - L'hydro/liposolubilité,
 - La taille et la « morphologie » de la molécule,
 - La forme galénique,

- Liés à l'individu :
 - Le pH digestif,
 - La vitesse de vidange gastrique, la motilité et la surface intestinale,
 - L'alimentation,
 - La prise simultanée de médicaments (jouant sur le pH gastrique),
 - L'âge,
 - Les pathologies associées (obésité, insuffisance rénale, cardiaque, ...). (82)

Influence de l'obésité sur l'absorption :

L'absorption systémique des médicaments par voie orale ne semble pas être significativement affectée par l'obésité cependant un retard de la vidange gastrique révélé chez le sujet obèse peut jouer sur la vitesse de résorption et allonger le délai d'action d'un médicament. (83)

La voie sous-cutanée doit être utilisée avec précaution chez un sujet obèse du fait d'une résorption dans le tissu adipeux non prévisible pouvant aboutir à un sous ou surdosage du médicament. (84)

c. La distribution

Une fois que la circulation sanguine est atteinte, le principe actif va être distribué dans l'organisme au niveau des différents tissus cibles et organes.

Ici, entrent en jeu les protéines plasmatiques qui se lient au médicament libre pour former un complexe. La fixation de ces protéines est souvent réversible et dépend des caractères physico-chimiques des molécules. Les protéines plasmatiques impliquées dans la fixation sont l'albumine, l' α 1-glycoprotéine acide et les lipoprotéines. Le taux de fixation aux protéines dépend de l'affinité des xénobiotiques par rapport aux sites de fixation, de la concentration protéique et du nombre de sites de fixation par protéine. (79) La force de fixation varie selon l'affinité entre la protéine et la molécule. (Tableau 2).

Type de fixation	Type 1	Type 2
Nature du principe actif	Acide faible	Base faible
Protéine fixatrice	Albumine	Albumine+ α 1 glycoprotéine
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites	Faible	Elevé
Saturation	Oui	Non
Compétition	Oui	Non
Risque de déplacement	Possible	Peu probable

Tableau 2 : Fixation des médicaments sur les protéines plasmatiques. (79)

Seule la forme libre du médicament diffusera au niveau des tissus. Les différents tissus recevant le PA peuvent être le site d'action du médicament ou être un lieu de stockage et/ou de biotransformations du PA. Le principal organe de stockage est le tissu adipeux principalement pour les molécules lipophiles.

La diffusion des médicaments à travers les membranes tissulaires dépend du débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour les os et la peau...).

Elle se quantifie grâce au volume apparent de distribution. Si une molécule a un volume de distribution (Vd) élevé, elle diffusera de façon rapide et importante dans les tissus et sa concentration plasmatique sera faible. En revanche, si elle a un Vd faible, elle diffusera très peu dans les tissus et restera en grande quantité dans le compartiment sanguin. (79)

Différents facteurs peuvent modifier la distribution :

- L'hémodynamique : l'insuffisance cardiaque chronique réduit la distribution,
- La modification des protéines plasmatiques : grossesse, dénutrition, état inflammatoire, grands brûlés, obésité...,
- L'insuffisance hépatique : risque d'augmentation de la fraction libre par compétition avec la bilirubine et métabolites divers,
- Modification de la proportion de masse grasseuse.

Influence de l'obésité sur la distribution :

Le volume de distribution semble être la variable la plus affectée dans l'obésité. Ces modifications sont multifactorielles et sont influencées par les modifications de la composition corporelle. L'augmentation de la masse maigre, de la masse grasse, du volume sanguin et de la taille des principaux organes induit une augmentation du volume du compartiment central et donc du volume de distribution.

- L'augmentation du tissu adipeux entraîne une augmentation du volume de distribution des agents liposolubles comme le propranolol. Cela nécessite d'augmenter la dose initiale pour obtenir le même effet pharmacologique.
- L'augmentation des liquides extracellulaires dans le tissu adipeux et de la masse maigre amène à une légère augmentation du Vd des composés hydrosolubles comme l'aténolol ou le sotalol.

L'obésité a également des effets sur la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques :

- L'augmentation des concentrations en triglycérides, lipoprotéines, cholestérol et acides gras libres peut interférer avec la liaison protéique de certains médicaments augmentant ainsi leur concentration plasmatique libre.
- En revanche, chez un sujet obèse la concentration en α 1-glycoprotéine acide peut doubler diminuant ainsi la concentration plasmatique libre des agents faiblement basiques comme les β -bloquants, le vérapamil et la plupart des antidépresseurs. (84) (85)

d. Le métabolisme

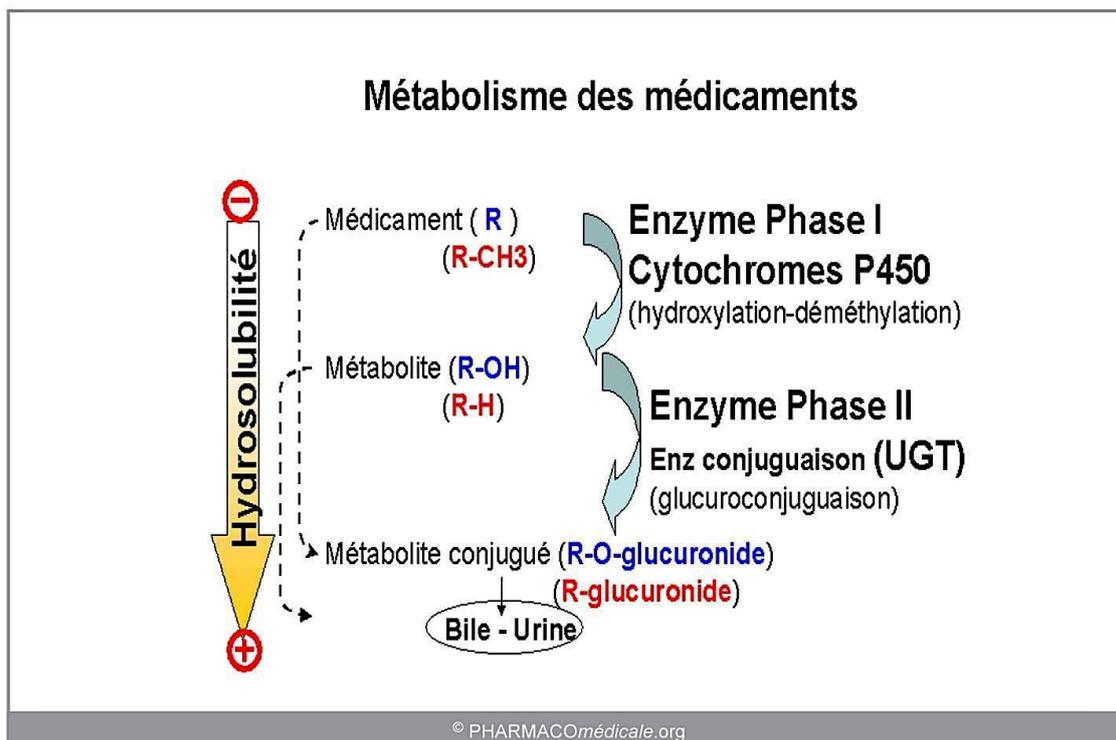


Figure 11 : Les phases de métabolisme des xénobiotiques. (80)

Les enzymes présentées dans la figure 11, les cytochromes P450 et les uridine-glucuronyltransférases (UGT) sont des systèmes enzymatiques très impliqués dans la biotransformation des xénobiotiques.

Le métabolisme des xénobiotiques correspond à la transformation (i.e. biotransformation) du principe actif par des systèmes enzymatiques se produisant surtout au niveau du foie, de l'intestin, du rein et des poumons. Le but est de rendre les molécules hydrosolubles afin d'en favoriser leur élimination. Il existe 2 types de réactions :

- Réactions de phase I ou réactions de fonctionnalisation : oxydation, réduction et hydrolyse.
- Réactions de phase II ou réactions de conjugaison.

Le métabolisme de phase I par les cytochromes P450 a pour but de rendre les molécules plus hydrophiles afin de favoriser leur élimination rénale ou biliaire. La phase II est caractérisée par des réactions de conjugaison et définie par une liaison covalente d'une molécule endogène polaire à un groupement fonctionnel de la molécule. Dans ces réactions, plusieurs enzymes entrent en jeu et sont responsables soit de procéder à l'inactivation du PA soit de le transformer en métabolite actif. (78) Le CYP3A4 représente 30% des cytochromes et métabolise 50% des médicaments. L'organe le plus impliqué reste le foie mais il existe d'autres sites de métabolisation comme l'intestin, les poumons ou la peau. (79)

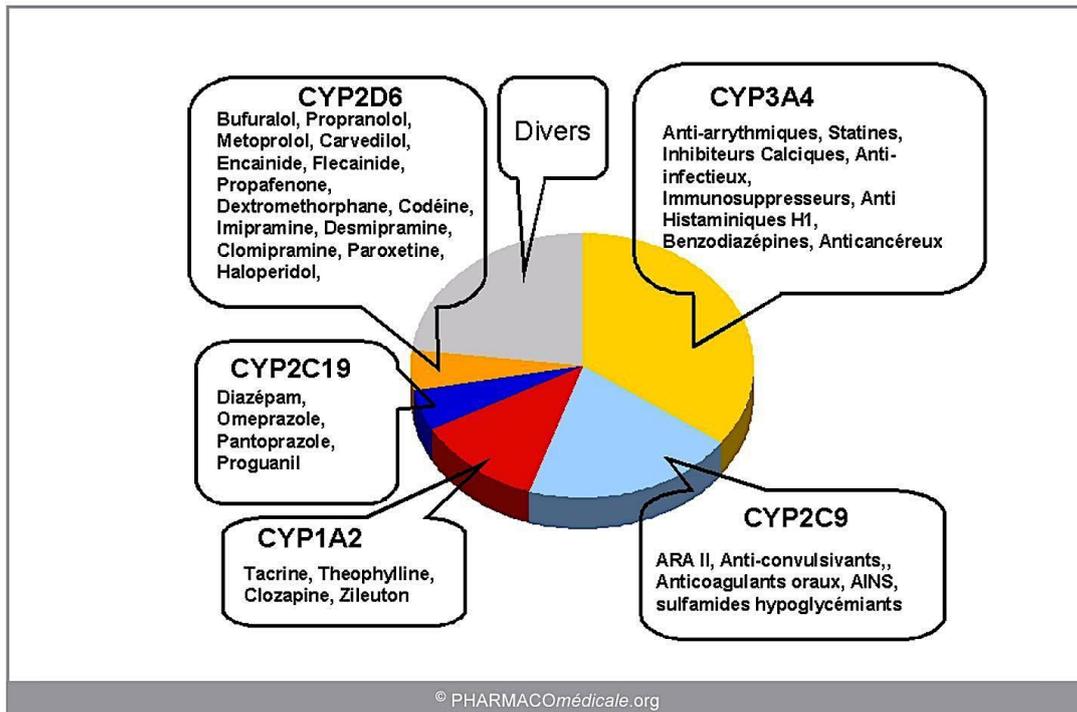


Figure 12 : Principaux médicaments métabolisés par les isomères de cytochromes P450 (CYP). (80)

Influence de l'obésité sur le métabolisme :

L'obésité peut également altérer l'expression des enzymes métabolisant les médicaments. On observe une réduction de l'expression du CYP3A4 et de l'activité du CYP1A2. On observe une clairance plus faible des médicaments substrats du CYP3A4.

Il existerait une augmentation de la capacité de conjugaison proportionnelle au poids corporel total. La clairance des substrats des UGT est significativement plus élevée chez les personnes obèses. C'est le cas du paracétamol, de l'oxazépam et du lorazépam. (78)

e. L'élimination

Le PA est éliminé de l'organisme soit par :

- Excrétion (rénale, biliaire, dans le lait),
- Métabolisation.

Le PA est éliminé sous forme inchangée ou sous forme d'un ou plusieurs métabolites après biotransformation au niveau hépatique. (79)

La principale voie d'élimination est rénale. La clairance de la créatinine (marqueur de la fonction rénale) varie en fonction de l'âge et du poids, c'est pourquoi on la compare avec une excrétion normale par unité de surface corporelle. (86)

Le tube digestif est la deuxième source d'excrétion des médicaments en particulier par la voie biliaire débouchant dans les matières fécales. Avant d'être éliminé dans les

selles, le PA peut être réabsorbé à plusieurs reprises tout au long de l'intestin ou subir des biotransformations par les enzymes digestives. Un retard de contact avec les acides biliaires aura une influence sur l'excrétion des médicaments éliminés par cette voie. (79)

Les facteurs pouvant influencer la clairance hépatique en modifiant le débit sanguin hépatique sont d'ordre physiologique (nourriture, position du corps, exercice physique), pathologique (insuffisance cardiaque, cirrhose) ou pharmacologique (par exemple : modification du débit sanguin hépatique par le propranolol).

Influence de l'obésité sur l'élimination :

Les changements induits par l'obésité dans la fonction hépatique et rénale peuvent modifier la clairance des médicaments.

- Les patients obèses présentent habituellement une dégénérescence graisseuse du foie, qui peut évoluer vers une fibrose hépatique. Malgré cela, la clairance hépatique est habituellement normale chez les sujets obèses voire légèrement augmentée. (L'atorvastatine présente une élimination biliaire après métabolisme hépatique)
- L'augmentation du poids des reins, du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire augmente la clairance rénale chez l'obèse ayant par ailleurs une bonne fonction rénale. Les complications induites par l'obésité notamment le diabète contribuent avec le temps au développement de lésions glomérulaires, conduisant à une maladie rénale chronique. Dans ces conditions, la clairance de la créatinine pourra être diminuée chez l'obèse. (L'excrétion de la digoxine est rénale sous forme inchangée). (84) (85)

3.1.2. Les paramètres pharmacocinétiques.

L'étude du profil pharmacocinétique s'effectue grâce à l'élaboration d'une courbe des concentrations plasmatiques du médicament en fonction du temps après l'administration d'une dose unique. Le compartiment plasmatique est un compartiment dit central car il constitue un point de passage obligatoire pour tout médicament à visée systémique et est facilement accessible pour les prélèvements. (82)

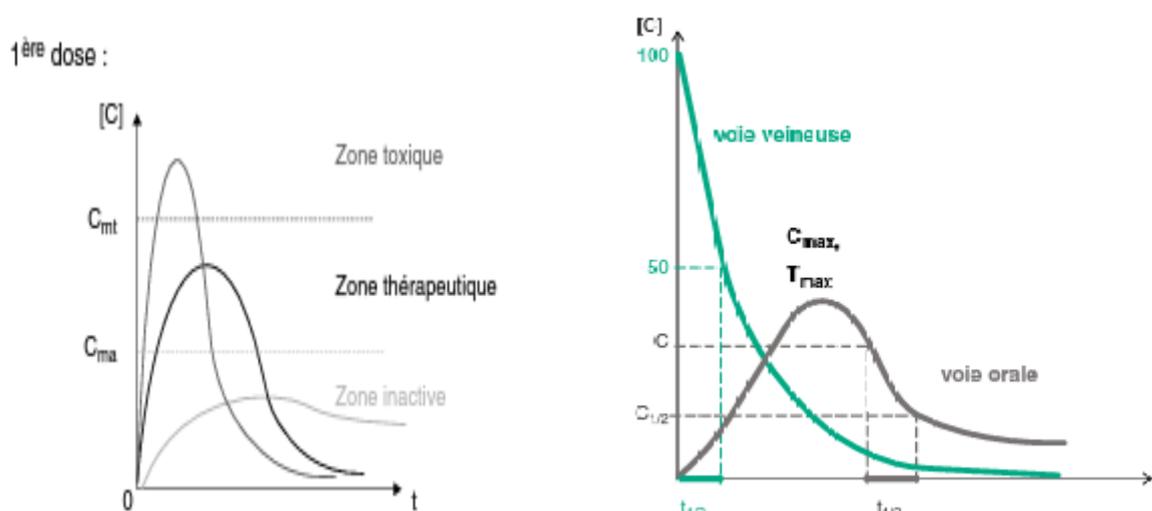


Figure 13 : Profil pharmacocinétique d'un médicament. (79)

Le profil pharmacocinétique d'un médicament est défini par ses paramètres pharmacocinétiques (paramètres graphiques) :

- **L'Aire Sous la Courbe (ASC) ou Area Under the time-concentration Curve (AUC)** : C'est la zone sous la courbe de la concentration dans le plasma du temps 0 à l'infini après l'administration d'une dose unique d'un médicament. Reflet de la quantité de principe actif ayant été absorbée par l'organisme sur une durée déterminée (donc de l'exposition), elle peut également être calculée entre des bornes de temps précises. Les valeurs de l'ASC sont utilisées pour déterminer la clairance, la biodisponibilité, le volume de distribution, ... (87)
- **La concentration plasmatique maximale (Cmax) et le temps du pic d'absorption maximale (Tmax)** : ils sont déterminés grâce à la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps après l'administration d'une dose unique. La Cmax est exprimée en unités de concentration (mg/L, mmol/L, ...) et le Tmax en unités de temps (h, min, s). (87)
- **La biodisponibilité (F)** : elle correspond à la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle reflète principalement les phases de libération et d'absorption et dépend de la dose administrée, de la quantité absorbée au niveau gastro-intestinal, de la dégradation dans la lumière intestinale, du métabolisme au niveau des entérocytes et de l'effet de premier passage hépatique. Le facteur quantitatif F est apprécié par rapport à une voie de référence. La biodisponibilité absolue est de 1 lorsque la totalité du PA atteint la voie générale, c'est le cas de la voie intra-veineuse. F est donc compris entre 0 et 1. (79)
- **La demi-vie d'élimination (T1/2)** : la T1/2 correspond au temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié. Elle permet d'évaluer en combien de temps l'organisme aura totalement éliminé le médicament. Elle est exprimée en unité de temps (h, min, s). Pour certains médicaments, si la demi-vie est augmentée, la concentration plasmatique sera supérieure à la normale et le patient pourrait être exposé à un risque de toxicité accrue. Inversement une courte demi-vie éliminerait la molécule plus rapidement que prévu, fournissant des concentrations qui pourraient être trop faibles pour être efficaces. (82) (87)
- **Le volume de distribution (Vd)** : il quantifie l'espace dans lequel se répartit le médicament. Il reflète la pénétration du produit dans des compartiments plus ou moins profonds de l'organisme. Il est très variable d'un médicament à l'autre. Il est exprimé en unité de volume (L/kg de poids corporel) On considère qu'un volume de distribution est faible s'il est inférieur à 20 L/kg et élevé s'il est supérieur à 100 L/kg (79). Il correspond à un volume fictif qui serait atteint en supposant une répartition homogène du xénobiotique dans un volume tel que la concentration de médicament serait partout identique à celle du plasma. (86) (87)

	V _d (L/kg)	V _d (L/70 kg)
Gentamicine	0,25	18
Diazépam	1,1	77
Chloroquine	235	43 000

Tableau 3 : Exemples de volumes de distribution. (79)

- **La clairance (Cl)** : elle correspond au volume sanguin (ex : un millilitre) totalement épuré du médicament par unité de temps. La clairance totale est la somme des clairances de chaque organe impliqué dans l'élimination d'un produit : la clairance hépatique, rénale, pulmonaire et intestinale. Elle reflète la phase de métabolisation et d'élimination. Elle est exprimée en débit (unités de volume/unités de temps : ml/min ou L/h) (86)

3.2. Principales modifications anatomiques de la chirurgie bariatrique pouvant influencer la pharmacocinétique des médicaments.

Les modifications anatomiques selon le type de chirurgie pratiquée entraînent des défauts d'assimilation et d'absorption qu'elle soit purement restrictive (réduction de la poche gastrique, diminution de l'acidité gastrique, retard ou accélération de la vidange gastrique) ou malabsorptive (exclusion chirurgicale des zones d'absorption du duodénum et du jéjunum proximal, contact retardé des sucs digestifs, transit intestinal raccourci). (52)



Facteurs influençant l'absorption	AGA ⁽¹⁾	Sleeve	Bypass
<ul style="list-style-type: none"> • Dissolution du médicament <ul style="list-style-type: none"> - Mixage gastrique - PH gastrique - Vidange gastrique 	x	x	x
<ul style="list-style-type: none"> • Absorption intestinale <ul style="list-style-type: none"> - Temps de transit raccourci - Perte surface d'absorption - Apports sels biliaires retardés - Diminution expression enzymatique 			x

Figure 14 : Facteurs influençant l'absorption des médicaments en fonction de la technique chirurgicale utilisée. (88) ⁽¹⁾Anneau Gastrique Ajustable.

Les procédures impliquant une restriction gastrique seule seraient théoriquement moins susceptibles de modifier l'absorption des médicaments par rapport aux procédures impliquant une diversion intestinale.

En revanche, les techniques qui impliquent une diversion intestinale ont clairement le potentiel de réduire l'absorption des médicaments, principalement en raison des altérations de la solubilité, des réductions de la longueur intestinale, du transit intestinal et de l'exposition aux enzymes.

3.2.1. Modifications de la phase biopharmaceutique.

Un facteur qui favorise la désintégration du médicament est le **volume gastrique** et la **motilité gastrique** qui peuvent être considérablement réduits aussi bien dans les techniques restrictives que dans les techniques mixtes. (44) (89)

La vidange gastrique accélérée après une *sleeve gastrectomy* favorise un transfert plus rapide des médicaments vers le duodénum. En revanche, suite à un bypass gastrique ou la pose d'un anneau gastrique, la vidange gastrique est retardée. Il y aura de ce fait une influence sur les médicaments à libération modifiée. Ceci ne joue pas vraiment sur la biodisponibilité mais agit surtout sur le T_{max}. (90)

L'augmentation du pH gastrique peut également diminuer la solubilisation des principes actifs acides et augmenter celle des molécules basiques. (77) (91)

L'administration d'un médicament sous forme liquide permet d'éliminer la phase de dissolution influencée par le pH. Cependant ceci n'est pas toujours faisable et peut altérer les propriétés pharmacologiques souhaitables du médicament. (89) D'autres voies d'administration telles que les voies intraveineuses, rectales, vaginales, intranasales et transdermiques peuvent également être proposées. (44)

3.2.2. Modifications de la phase d'absorption.

La solubilité du PA peut être altérée dans les procédures restrictives pour lesquelles on observe une **augmentation du pH gastrique**. Cela peut également se produire lors d'un pontage gastrique ou d'une *sleeve gastrectomy* dans laquelle la nouvelle poche gastrique est séparée des cellules productrices d'acide présentes dans le fundus. L'élévation du pH peut modifier l'absorption de certains médicaments administrés par voie orale en modifiant leur état d'ionisation. L'absorption des PA solubles en milieu acide tels que la digoxine et le fer sera diminuée. (87) (92)

Etant donné la faible surface d'absorption au niveau de l'estomac comparativement à l'intestin grêle, la diminution de sa surface n'influence pas l'absorption des médicaments. (77) (91)

Au niveau intestinal, **le temps de transit est raccourci après un bypass gastrique ou une dérivation bilio-pancréatique**. Les formes à libération prolongée permettent une libération constante du PA sur une période de temps plus ou moins étendue. Une libération prolongée tout au long du tube digestif et plusieurs étapes de métabolisation permettent de prolonger leur action et ainsi de réduire leur fréquence d'administration. Avec un temps de transit raccourci, ces molécules pourront être éliminées avant d'être complètement absorbées ainsi leur action thérapeutique sera réduite. C'est le cas également des formes à libération retardée et des comprimés à enrobage entérosoluble dont la galénique permet une libération du PA au niveau intestinal. On privilégiera donc les formes à libération immédiate.

De plus, les acides biliaires jouent un rôle dans l'absorption des médicaments lipophiles, en formant des micelles afin d'augmenter leur solubilité. Dans le cas du bypass, **l'apport des sels biliaires est retardé** pouvant entraîner une diminution d'absorption des médicaments hautement lipophiles. Il a été mentionné dans plusieurs études que cette baisse pouvait être compensée à long terme par une augmentation de sécrétion d'acides biliaires dans l'intestin. (91)

En contournant les principales portions de l'intestin grêle, la technique du bypass gastrique diminue drastiquement la surface d'absorption. Les villosités et microvillosités confèrent à l'intestin grêle une surface beaucoup plus grande que le gros intestin. Ainsi la dérivation du duodénum et d'une partie du jéjunum représente **une grande perte de surface d'absorption**. Cependant, bien que l'intestin grêle ait la plus grande surface d'absorption le temps de transit intestinal est plus long dans la partie distale, par conséquent la majeure partie de l'absorption est distale. De plus, des études antérieures ont documenté le phénomène d'« adaptation intestinale » dans les états intestinaux courts, où l'hypertrophie de la muqueuse dans le reste de l'intestin compense la capacité d'absorption avec le temps. (77) (93)

3.2.3. Modifications de la phase de distribution.

Le problème des médicaments très lipophiles qui s'accumulent dans les tissus adipeux est leur relargage massif lors d'un **amaigrissement rapide**, conduisant à une augmentation importante des concentrations plasmatiques par relargage.

Les médicaments lipophiles qui ont un volume de distribution plus élevé seront plus à risque d'être influencés par les changements de poids. Ils verront leur volume de distribution diminué suite à une perte de poids importante et une **diminution de la masse grasse**.

On observe une **diminution d'expression de l' α 1-glycoprotéine acide** après un bypass gastrique entraînant une augmentation de la fraction libre, active des médicaments faiblement basiques qui se lie à cette protéine comme le propranolol et le vérapamil. (78)

3.2.4. Modifications de la phase de métabolisme.

L'effet sur le métabolisme et le transport à travers la paroi intestinale est encore mal connu. L'expression de la P-gp augmente du proximal vers le distal. Par conséquent, le pontage de la partie proximale peut avoir peu d'influence sur l'étape de transport par cette protéine. (77)

L'enzyme active principale dans le processus métabolique est le CYP3A4 dont le profil d'expression varie tout au long de l'intestin grêle. Le duodénum et le jéjunum représentent 20 à 40 % de l'activité intestinale de cette enzyme. Par conséquent on observera **une diminution de l'effet pré-systémique** des substrats de cette enzyme. Un principe actif substrat du CYP3A4 avec une faible biodisponibilité orale verra sa biodisponibilité augmentée après un bypass gastrique ou une dérivation bilio-pancréatique. (90) (94)

3.2.5. Modifications de la phase d'élimination

Une augmentation du DFG chez une personne obèse influence l'excrétion rénale de certains médicaments. Cependant, après une perte de poids rapide, le DFG se normalise. Par conséquent, la chirurgie bariatrique a peu d'influence sur l'élimination des médicaments.

3.3. Adaptations posologiques des traitements médicamenteux après chirurgie bariatrique

Si le patient est atteint par une pathologie chronique, une fois la chirurgie réalisée, médecins et pharmaciens sont confrontés à la reprise ou l'adaptation du traitement antérieur ainsi que l'initiation de traitements nouveaux.

Le but de ce chapitre est d'identifier les médicaments les plus fréquemment prescrits dans une population de patients en situation post-chirurgie bariatrique et de rassembler les données existantes concernant les tendances de biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale après ce type de chirurgie. Un tableau synthétique présentera les données connues sur les modifications de biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale et les recommandations à la suite d'une chirurgie bariatrique (liste non exhaustive).

3.3.1. Médicaments du système cardio-vasculaire

Plusieurs études ont montré une amélioration de l'hypertension artérielle (HTA) à court terme après une chirurgie bariatrique. La méta-analyse de Buchwald réunit les données de 136 études de 1990 à 2003 analysant l'impact de la chirurgie bariatrique sur les comorbidités associées à l'obésité pour un total de 22094 patients (19 % d'hommes, 72.6 % de femmes, âge moyen de 39 ans, IMC moyen de 46.85 kg/m²). Selon cette dernière, l'hypertension a été résolue chez 61,7 % des patients ou améliorée chez 78,5 % dans les 2 ans après l'intervention. (95)

Un contrôle régulier de la tension permet d'en ajuster le traitement.

▪ Les β -bloquants

Les antagonistes des récepteurs β -adrénergiques (β -bloquants) sont indiqués pour traiter l'HTA mais aussi les troubles du rythme sauf le sotalol qui n'a pour seule indication les préventions de récurrence des tachycardies.

L'absorption des β -bloquants se fait essentiellement au niveau de l'intestin grêle et dépend de leur solubilité. (96) Certains β -bloquants sont liposolubles (ex : métoprolol, propranolol) alors que d'autres sont hydrosolubles (ex : aténolol et sotalol). Les molécules les plus liposolubles sont plus facilement absorbées au niveau intestinal. Ainsi, les β -bloquants liposolubles verront leur biodisponibilité diminuer après un bypass gastrique dû au shunt d'une partie de l'intestin grêle mais aussi par modification de leur volume de distribution lié à une perte de poids rapide et importante. L'absorption du métoprolol est rapide et complète au niveau de l'estomac et du duodénum.

Le métoprolol (**LOPRESSOR**[®]) et le propranolol (**AVLOCARDYL**[®]) qui sont des principes actifs très liposolubles verront leur biodisponibilité diminuer après une technique malabsorptive. En revanche, l'aténolol (**TENORMINE**[®]) et le sotalol (**SOTALEX**[®]) qui ont une liposolubilité faible ne présenteront pas de modification pharmacocinétique.

Si une thérapie par β -bloquant pour traiter une HTA doit être poursuivie, il est préférable de prescrire l'aténolol. (97)

▪ Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)

Les IEC font partie des traitements de première ligne de l'hypertension chez les personnes obèses. En effet, en plus de traiter l'hypertension en agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, ils ont l'avantage d'améliorer la sensibilité à l'insuline.

L'énalapril (**RENITEC**[®]) est rapidement absorbé au niveau de l'intestin grêle puis il est rapidement hydrolysé en métabolite actif (énalaprilate) au niveau du foie. La chirurgie bariatrique a peu d'impact sur sa biodisponibilité qui peut être légèrement diminuée après un bypass.

Le ramipril (**TRIA TEC**[®]) dont le site d'absorption est encore inconnu à ce jour et son métabolite actif (ramiprilate), voient leur biodisponibilité légèrement diminuée après une technique malabsorptive.

Ses traitements pourront être conservés à doses plus faibles ajustées en fonction des valeurs tensionnelles. (25)

▪ Les anti-arythmiques

La classification des anti-arythmiques la plus connue, celle de Vaughan-Williams divise la classe médicamenteuse en 4 classes selon le type de courant ionique bloqué. Elle est fondée sur les principales modifications électrophysiologiques de la cellule cardiaque soumise à l'action de l'antiarythmique. Les caractéristiques chimiques et pharmacologiques varient beaucoup d'une molécule à l'autre. La digoxine n'entre dans aucune catégorie de la classification. (98)

- Classe II : les β -bloquants

Comme indiqué dans le paragraphe précédent, la chirurgie bariatrique n'aura pas d'impact sur la biodisponibilité du sotalol. Ainsi la prescription à dose initiale du sotalol pourra être conservée après chirurgie.

- Classe III

L'amiodarone (**CORDARONE**[®]) est absorbée de façon lente, variable et incomplète. Sa biodisponibilité pourra être affectée par le temps de transit raccourci après un bypass. Un cas d'hyperthyroïdie par surcharge iodée a été déclaré 6 mois après un bypass gastrique. Plusieurs hypothèses entrent en jeu. L'amiodarone a la particularité de s'accumuler dans les tissus de l'organisme particulièrement dans le tissu adipeux. Une perte de poids importante et rapide et une fonte du tissu adipeux peuvent entraîner un relargage de l'iode contenu dans ce xénobiotique. De plus, son élimination fécale peut être altérée par la modification de l'excrétion des sels biliaires. Ainsi, une surveillance particulière doit être apportée dans le suivi post chirurgie bariatrique surtout en cas de perte de poids rapide. (99)

- La digoxine

La digoxine administrée par voie orale sous forme de solution est absorbée par diffusion passive au niveau de l'intestin grêle. Si elle est administrée sous forme de comprimé, son absorption se poursuit plus loin dans l'intestin. La digoxine est un substrat de la glycoprotéine P. Etant donné que cette protéine est exprimée tout le long du tube digestif, son absorption ne sera pas affectée par un court-circuit gastrique. (94)

De toute manière et par principe, la digoxine étant un médicament à marge thérapeutique étroite, une surveillance de sa concentration plasmatique reste le seul moyen fiable pour confirmer l'ajustement thérapeutique. La digoxinémie doit être comprise entre 0,5 et 1,2 ng/ml. Le seuil de toxicité se situe au-delà de 1,95 ng/ml. (100) Les signes cliniques d'alerte de toxicité doivent être bien connus du patient ainsi que les mesures à prendre dans ces situations particulières. L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypercalcémie augmentent la sensibilité aux effets toxiques de la digoxine (**DIGOXINE®**, **HEMIGOXINE®**). Les taux sériques de ces minéraux doivent être normalisés pour le traitement par digoxine. (82)

Une intoxication à la digitaline se manifeste par :

- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
- Signes neurosensoriels : vision floue, photophobie, dyschromatopsie et/ou scotomes scintillants
- Complications neuropsychiatriques : confusion, céphalées, asthénie, myalgie, agitation, crise d'angoisse, accès de délires aigus psychotiques.
- Anomalies à l'électroencéphalogramme (« cupule digitalique » = signe d'imprégnation aux digitaliques mais non de toxicité). (100)

En cas d'intoxication grave, l'hospitalisation est nécessaire.

▪ Les anticoagulants oraux

- Les antivitamines K (AVK)

La warfarine (**COUMADINE®**) est absorbée rapidement au niveau de l'intestin grêle proximal. Les besoins posologiques en warfarine diminuent après un bypass gastrique. La dose nécessaire pour atteindre l'INR cible diminue de 25 % par rapport à la dose utilisée en préopératoire.

Un déficit d'apport et d'absorption de la vitamine K entraîne par ailleurs une sensibilité accrue à la warfarine, entraînant de ce fait un risque hémorragique élevé.

Dans l'ensemble, la littérature suggère que la posologie de warfarine soit réduite dans la période post-opératoire immédiate (dans les 3 à 4 semaines) avec une tendance à l'augmentation des besoins lorsque l'on s'éloigne de la chirurgie. (101)

Les patients recevant des anticoagulants doivent être soigneusement et continuellement contrôlés afin que toute modification du temps de prothrombine puisse être rapidement diagnostiquée. (82)

En 2013, des entretiens pharmaceutiques portant sur différents thèmes dont la surveillance des AVK ont été mis en place dans les pharmacies d'officine. Ces entretiens entre le pharmacien et le patient ont pour but d'évaluer les connaissances

du patient sur sa maladie et son traitement et de lui apporter les informations nécessaires au bon suivi du traitement entre autres les modalités du contrôle de l'INR et les signes évocateurs d'un surdosage.

Le test biologique adapté de surveillance des AVK est l'International Normalized Ratio ou INR. Dans la majorité des situations, l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible à 2,5. Dans ce cas, un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante et un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation et donc un risque hémorragique. Dans quelques cas l'INR cible est plus élevé, il est important que le patient ait connaissance de sa valeur d'INR cible. Le premier contrôle s'effectue le lendemain matin de la 3^{ème} prise (le comprimé doit être pris la veille au soir) puis le contrôle est poursuivi tous les 2 à 4 jours jusqu'à ce que l'INR cible soit atteint lors de deux contrôles consécutifs. Durant les trois premières semaines, les prélèvements seront effectués à un rythme de 2 à 3 fois par semaine puis élargi progressivement à un contrôle mensuel pour les patients correctement équilibrés.

En plus du dosage de l'INR, le patient devra être attentif aux signes annonciateurs d'un surdosage en AVK :

- Signes banals : saignements des gencives, épistaxis, règles plus abondantes, hémorragie conjonctivale, hématomes.
- Signes plus inquiétants : sang dans les urines, dans les crachats, vomissements sanglants, selles noires et nauséabondes, sang dans les selles.
- Autres signes : pâleur, fatigue, essoufflement, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique, malaise inhabituel. (102)

Dès l'apparition de ces signes, le patient devra se rapprocher de son médecin traitant ou le cas échéant d'une structure de soins adaptée qui prendront les mesures nécessaires pour adapter le traitement.

- Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

- Le rivaroxaban (**XARELTO®**)

Il est absorbé en grande partie au niveau de l'intestin grêle proximal et en petite quantité au niveau gastrique. Sa biodisponibilité pour des doses à partir de 10 mg est maximale (80 à 100%) lorsqu'il est administré avec de la nourriture. Ainsi son absorption peut être réduite chez des personnes soumises à un régime restrictif strict. Elle n'est pas affectée par la modification du pH gastrique.

- Le dabigatran (**PRADAXA®**)

Il est absorbé au niveau de l'estomac et du duodénum. Le dabigatran nécessite pour son absorption un environnement acide. Il est donc conditionné dans des gélules dont l'excipient principal est l'acide tartrique. On remarque une réduction de 20 % de son absorption lorsqu'il est administré avec des antiacides. (101)

Ainsi on peut tout à fait prédire une diminution de sa biodisponibilité après une technique restrictive ou malabsorptive par augmentation du pH gastrique.

- L'apixaban (**ELIQUIS®**)

Il est absorbé principalement au niveau de l'intestin grêle proximal et en petite quantité au niveau de l'estomac. Son absorption n'est pas modifiée par l'augmentation du pH gastrique. Aussi, sa biodisponibilité pourrait être diminuée après un bypass gastrique.

La littérature clinique limitée qui existe sur l'anticoagulation thérapeutique après chirurgie bariatrique se rapporte à la warfarine, et suggère des doses plus faibles dans les premiers mois suivant la chirurgie avec des doses croissantes à mesure que l'on s'éloigne de l'intervention. A l'heure actuelle, en initiation de traitement, il semble plus prudent de choisir un AVK comme anticoagulant oral de choix après une chirurgie bariatrique, étant donné la possibilité de surveillance thérapeutique et d'ajustement posologique en fonction du dosage d'INR et le peu de données publiées décrivant l'absorption, la pharmacocinétique et l'efficacité clinique des NACO après chirurgie bariatrique. (101)

3.3.2. Les contraceptifs

La fertilité est souvent améliorée après une perte de poids surtout en cas d'antécédents d'ovaires polykystiques. Il n'est pas conseillé de débiter une grossesse au cours de la période rapide de perte de poids du fait des insuffisances nutritionnelles possibles provoquées par la chirurgie. Une grossesse peut être envisagée après une stabilisation du poids de quelques mois et après avoir effectué un bilan biologique complet. Il est donc fortement conseillé d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant au moins 12 à 18 mois après une intervention.

Dans un contexte de haut risque thrombo-embolique veineux lié à l'obésité et à la chirurgie, il est déconseillé d'utiliser une contraception oestroprogestative au décours de l'intervention (durant 6 semaines).

Des niveaux plasmatiques plus bas des contraceptifs oraux ont été observés après les techniques malabsorptives pouvant diminuer leur efficacité surtout avec les contraceptifs microdosés. Ainsi, après un bypass ou une dérivation bilio-pancréatique, tous les contraceptifs oraux doivent être évités. Dans ce cas, la meilleure alternative recommandée est le dispositif intra-utérin (DIU) hormonal ou encore l'implant progestatif (93) (103) (104) (105).

Les stérilets au cuivre ne sont pas recommandés car ils peuvent éventuellement entretenir une carence martiale à cause de saignements plus abondants ; principal effet indésirable de ce type de DIU. Le DIU hormonal (**MIRENA®**) pourra être posé en pré-opératoire ou juste après l'intervention. L'implant libérant de l'étonogestrel (**NEXPLANON®**) peut représenter une méthode contraceptive sûre et efficace chez les patientes souffrant d'obésité morbide et candidates à la chirurgie bariatrique en effet l'administration sous-cutanée de stéroïdes n'est pas affectée par les chirurgies malabsorptives. Cependant, les concentrations plasmatiques d'étonogestrel semblent diminuer à partir de la 3^{ème} année après la pose de l'implant chez une personne obèse. En pratique, le laboratoire recommande donc de ne garder ce dispositif que 2 ans chez une personne obèse car leur efficacité semble moins durable par rapport à un sujet de poids normal chez qui il peut être conservé 3 ans. (104)

En revanche, dans le cadre d'une chirurgie restrictive pure, les contraceptifs oraux pourront être prescrits même s'il faut être vigilant en cas de vomissements sévères en privilégiant les contraceptifs progestatifs seuls pour les femmes obèses de plus de 35 ans et/ou présentant un facteur de risque thromboembolique (tabac, HTA, diabète, antécédents familiaux d'AVC ou d'infarctus du myocarde). Les contraceptions oestroprogestatives peuvent être utilisées chez les femmes obèses de moins de 35 ans sans facteur de risque associé pour lesquelles l'avantage de ce type de contraception est plus important que le risque théorique. (104)

3.3.3. Les antidiabétiques oraux

La chirurgie bariatrique est fréquemment utilisée chez les patients diabétiques non seulement pour contrôler l'obésité mais aussi pour restaurer l'équilibre glycémique.

Le diabète de type 2 (DT2) est l'une des pathologies les mieux améliorées après un bypass gastrique. Ainsi les traitements antidiabétiques (oraux et insuline) peuvent être réduits voire arrêtés rapidement. Selon l'étude SOS, le taux de guérison du diabète était de 72% à 2 ans et n'était plus que de 36% à 10 ans. (28) En effet, le DT2 étant une maladie chronique, il n'est pas rare de voir des récurrences chez les patients en rémission post-chirurgie dans les 5 à 10 ans après l'intervention. Par conséquent, il est nécessaire de procéder à un suivi à vie avec un dosage annuel de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Parce que la metformine n'est pas associée à un risque d'hypoglycémie ni à une prise de poids, ce traitement sera conservé ou réintroduit en cas de rechute sauf si des effets indésirables gastro-intestinaux ou des contre-indications telles que l'insuffisance rénale ne soient présents. Un contrôle glycémique régulier permet d'adapter les doses de traitement. Il est important que les patients connaissent les signes d'hypoglycémie (pâleurs, sueurs, palpitations, vertiges) afin de pouvoir réagir en conséquence et pouvoir le signaler à leur médecin traitant afin d'adapter la posologie de leur traitement. (87) (106)

La biodisponibilité de la metformine (**GLUCOPHAGE®**) chez un sujet sain est de 50 à 60 %. Elle augmente chez les patients après un bypass gastrique. Il existe deux hypothèses pouvant justifier cette augmentation. Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète, en effet son absorption dépend des molécules de transporteurs de monoamine de la membrane plasmique qui est un processus saturable. La vidange gastrique retardée peut diminuer la vitesse à laquelle le médicament pénètre dans l'intestin et ainsi empêcher la saturation du transporteur. Aussi, en réponse à la perte de la zone d'absorption intestinale, le transporteur pourrait être régulé positivement chez les patients après un bypass et ainsi augmenter l'absorption du principe actif. (56) (106)

3.3.4. Les hypocholestérolémiants

Dans la méta-analyse de Buchwald, toutes chirurgies confondues, on notait une amélioration des paramètres lipidiques dans 70% des cas après l'intervention. Ces améliorations sont plus importantes chez les patients ayant subi un bypass gastrique ou une dérivation bilio-pancréatique que chez les personnes ayant subi une chirurgie restrictive pure. (95)

Une étude de Segal et al. portant sur 6235 patients (82 % de femmes, âge moyen de 44 ans) a montré que l'utilisation des hypocholestérolémiants était réduite d'environ 55% dans la première année après la chirurgie, ce qui peut suggérer une résolution importante des dyslipidémies après chirurgie bariatrique. (97) (107)

- Le fénofibrate (**LIPANTHYL®**)

Le fénofibrate est un médicament lipophile dont l'absorption dépend de la concentration en acides biliaires. Cependant malgré un apport retardé des acides biliaires dans l'intestin, la biodisponibilité des fibrates reste inchangée. Il est possible que l'exposition retardée aux acides biliaires soit compensée par une augmentation de la vidange gastrique. Il existe également comme chez les sujets non opérés, une différence interindividuelle de sécrétion d'acides biliaires. L'augmentation de sécrétion chez certains sujets permet de compenser ce contact retardé. En outre, dans le cas des médicaments lipophiles nous devons prendre en compte le changement de composition corporelle après la chirurgie, une diminution de la masse grasse entraîne une diminution du volume de distribution. (91)

Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques du fénofibrate se sont révélés identiques avant et après bypass. L'ajustement de doses n'apparaît donc pas nécessaire.

- L'atorvastatine (**TAHOR®**)

L'atorvastatine présente une faible biodisponibilité orale (12%). Sa faible biodisponibilité systémique est due à la clairance gastro-intestinale par le biais du CYP3A4 et CYP3A5 précédant le passage systémique et à l'effet de premier passage hépatique. Ces enzymes sont fortement exprimées dans l'intestin proximal. L'atorvastatine est principalement éliminée par voie biliaire après métabolisme hépatique.

Suite à un bypass gastrique, on observe une légère augmentation de sa biodisponibilité. Ceci peut sembler inattendu étant donné que l'on évite une grande zone d'absorption mais cela souligne bien l'importance du métabolisme pré systémique du CYP3A4 intestinal. (56) Cependant, on observe à long terme une normalisation de la biodisponibilité de l'atorvastatine pouvant être due à une adaptation enzymatique intestinale avec une régulation positive du CYP3A4. Des études ont montré qu'une perte de poids importante pouvait entraîner une augmentation de l'expression des CYP3A au cours du temps. (53)

- La simvastatine (**ZOCOR®**)

La simvastatine est un médicament lipophile. Il s'agit d'un pro-médicament nécessitant une hydrolyse pour former le métabolite actif. L'effet de la chirurgie bariatrique sur ce médicament est encore inconnu. (97)

- La pravastatine (**ELISOR®**)

La pravastatine possède des propriétés hydrophiles, modérément liée aux protéines plasmatiques et ne subissant pas de métabolisation importante par les CYP450. En raison de ces propriétés, on peut supposer que la chirurgie bariatrique n'affectera pas la pharmacocinétique de ce médicament. Par conséquent, la pravastatine pourrait être d'un point de vue pharmacocinétique le médicament de référence contre l'hypercholestérolémie après une chirurgie bariatrique. (97)

La chirurgie bariatrique semble efficace pour diminuer le risque d'hypercholestérolémie. Il est donc recommandé de poursuivre le traitement par le fénofibrate ou la pravastatine à la dose la plus faible possible tout en surveillant le profil lipidique plasmatique.

3.3.5. Les antidépresseurs

Des troubles psychiatriques tels que la dépression majeure et les troubles bipolaires sont souvent retrouvés chez les obèses morbides nécessitant un traitement par antidépresseurs. Les médicaments psychotropes et les symptômes dépressifs atypiques comme la suralimentation contribuent au gain de poids.

Suite à une chirurgie bariatrique, ce traitement doit souvent être maintenu du fait de l'impact des troubles psychiatriques sur la réussite de la chirurgie. L'impact potentiel d'une biodisponibilité plus faible et d'une efficacité réduite des antidépresseurs est considérable étant donné que la maladie mentale, en particulier la dépression majeure, joue un rôle important dans la perte de poids après chirurgie (possibilité d'échec en cas de troubles psychiatriques). De plus, ces patients peuvent avoir des difficultés à adhérer aux exigences alimentaires. Par ailleurs, il a été rapporté un risque de suicide élevé chez les patients opérés. Cunningham et al. ont rapporté que 23 % des patients augmentaient leur consommation d'antidépresseurs après chirurgie, 40 % maintenaient l'utilisation de la même classe et que 18% en changeaient. Seulement 16% diminuaient leur traitement. (108)

Des études sur l'utilisation de deux classes d'antidépresseurs après chirurgie bariatrique sont retrouvées dans la littérature. Elles concernent les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) en particulier la molécule venlafaxine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec l'étude de la sertraline.

- Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

La venlafaxine (**EFFEXOR**[®]) subit un effet de premier passage hépatique marqué. Elle est fortement métabolisée par le CYP2D6 et le CYP3A4 pour être transformée en métabolite actif. Etant donné que la venlafaxine existe principalement sous forme de comprimés ou de gélules à libération prolongée et que leur libération pourra être affectée dans le cadre des techniques malabsorptives, ce médicament devra être évité après un bypass gastrique.

- Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)

La sertraline (**ZOLOFT**[®]) est un principe actif hautement lipophile bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal normal. Environ 98% du médicament circulant est lié aux protéines plasmatiques. La sertraline est métabolisée par de multiples voies via le CYP3A4, le CYP2C19 et le CYP2D6. On observe une diminution de sa biodisponibilité après un bypass s'expliquant par une perte importante de la surface d'absorption. (56)

En règle générale, on observe une diminution de la biodisponibilité des antidépresseurs pouvant s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, la diminution de l'acidité gastrique diminue la solubilité de la forme « comprimé » et une diminution de la surface intestinale joue sur l'absorption. La perte de poids rapide pendant les 18

premiers mois modifie considérablement le volume de distribution des médicaments. Cependant, il semblerait que les ISRS (sertraline, paroxétine **DEROXAT**[®], citalopram **SEROPRAM**[®] et escitalopram **SEROPLEX**[®]) soient plus impactés après la chirurgie du fait de leur plus faible solubilité que les IRSNa (venlafaxine et duloxétine **CYMBALTA**[®]). (109)

Entre en jeu également la malabsorption des vitamines et minéraux qui fonctionnent comme cofacteurs enzymatiques dans la synthèse des neurotransmetteurs. La carence en fer est associée à des taux plus élevés de symptômes dépressifs et l'insuffisance en folates est liée à une réponse réduite aux antidépresseurs.

Il est donc recommandé de maintenir un contrôle psychiatrique régulier dès les premiers mois post-opératoires puis répété dans les 3, 6 et 12 mois et d'adapter les doses du traitement. Il faut sensibiliser les patients au risque d'aggravation des symptômes suite à la chirurgie. Si la récurrence des symptômes psychiatriques se produit, le but est de fournir un soutien psychosocial et d'adapter le traitement soit en changeant le médicament, soit en augmentant la dose, soit en délivrant des formulations liquides permettant une adaptation plus aisée des doses. Le citalopram (**SEROPRAM**[®] 40mg/ml) et l'escitalopram (**SEROPLEX**[®] 20mg/ml) qui font partie des ISRS existent sous forme de solution buvable. (109) (110) L'utilisation de la forme liquide permet d'éviter l'étape limitante de la mise en solution du PA qui est influencée par l'augmentation du pH gastrique. La phase d'absorption de ces spécialités sera tout de même impactée à la suite d'une chirurgie bariatrique par diminution de la surface d'absorption. Cependant, la forme buvable en gouttes ou en seringue permet un ajustement posologique plus facile avec une augmentation ou une diminution progressive des doses. La posologie initiale à prescrire pour l'escitalopram (**Séroplex**[®]) est de 10 mg soit 10 gouttes par jour pouvant atteindre 20 mg par jour en fonction de la réponse thérapeutique. Le citalopram (**Séropram**[®]) sera initié à la dose de 16 mg soit 0,4 ml par jour de solution et peut être augmentée à la dose de 32 mg soit 0,8 ml par jour. Etant donné la plus forte teneur en alcool du **Séropram**[®] (76 mg/ml), on préférera pour une prescription de forme liquide le **Séroplex**[®] dont la teneur en alcool n'est que de 4,7 mg/ml.

Dans le tableau suivant, sont rassemblées de façon pratique les conclusions des différentes études menées sur les modifications pharmacocinétiques de certaines spécialités après une chirurgie bariatrique que ce soit après une technique restrictive ou malabsorptive. Des pistes d'adaptations posologiques et des recommandations sur la surveillance thérapeutique sont aussi apportées.

Tableau récapitulatif des changements de biodisponibilité des principaux médicaments étudiés après chirurgie bariatrique et brèves recommandations à suivre pour l'adaptation posologique

<u>Molécules</u>	<u>Biodisponibilité après chirurgie bariatrique</u>	<u>Technique chirurgicale concernée</u>	<u>Recommandations</u>
Médicaments du système cardio-vasculaire			
<i>β bloquants (96) (97)</i>			
Métoprolol	Diminution	Restrictive et malabsorptive	Si prescription de β-bloquants, privilégier l'aténolol. Contrôle régulier de la tension.
Propranolol	Diminution		
Aténolol	Pas de modification		
<i>IEC (25)</i>			
Enalapril	Diminution	Restrictive et malabsorptive	Continuer le traitement en surveillant les valeurs tensionnelles.
Ramipril	Diminution	Restrictive	
<i>Antiarythmiques (82) (94) (98) (99)</i>			
Sotalol	Pas de modification	Restrictive et malabsorptive	Si instauration d'un traitement, privilégier le sotalol ou la digoxine selon l'indication. Surveillance des concentrations sériques de calcium, potassium et magnésium. Surveillance de la digoxinémie et des signes de toxicité. Possibilité de poursuite d'un traitement par amiodarone avec surveillance thyroïdienne surtout si perte de poids rapide.
Amiodarone	Augmentation		
Digoxine	Pas de modification		
<i>anticoagulants oraux (82) (101) (102)</i>			
Warfarine	Augmentation	Malabsorptive	Si initiation de traitement, privilégier les AVK avec surveillance de l'INR. Eduquer le patient sur les contrôles de l'INR, sa valeur cible et les signes hémorragiques.
Rivaroxaban	Diminution	Restrictive et malabsorptive	
Dabigatran	Diminution	Restrictive et malabsorptive	
Apixaban	Diminution	Malabsorptive	
Contraceptifs (93) (103) (104)			
Contraception orale	Diminution	Malabsorptive	Préférer implant ou dispositif intra-utérin hormonal après un bypass. Si technique restrictive, éviter les oestroprogestatifs tant que poids élevé (>35 ans et /ou facteur de risque cardiovasculaire)
Antidiabétiques oraux (54) (91) (106)			
Metformine	Augmentation	Restrictive et malabsorptive	Préférer la metformine en traitement de première intention. Surveillance glycémique. Eduquer sur les signes d'hypoglycémies.

Hypocholestérolémiants (53) (56) (91) (97)			
Fénofibrate	Pas de modification	Malabsorptive	Préférer fénofibrate ou pravastatine à la dose la plus faible possible. Surveillance lipidique
Atorvastatine	Légère augmentation		
Simvastatine	Inconnu		
Pravastatine	Pas de modification		
Antidépresseurs (56) (108) (109) (110)			
IRSNa			Traitement à poursuivre à dose initiale avec surveillance psychiatrique accrue. Si instauration de traitement, privilégier les ISRS, de préférence sous forme buvable les premiers mois. Eviter la venlafaxine sous forme LP.
Venlafaxine	Diminution	Malabsorptive	
Duloxétine			
ISRS			
Sertraline	Diminution +	Malabsorptive	
Paroxétine			
Séropram			
Escitalopram			

CONCLUSION

La chirurgie bariatrique est un des outils thérapeutiques de l'obésité morbide dont le rapport bénéfice risque est favorable. Les effets secondaires doivent être maîtrisés et parmi ceux-ci les carences en vitamines et minéraux méritent une attention particulière. Un bilan préopératoire soigneux et une surveillance clinique et biologique à vie sont nécessaires pour éviter les conséquences cliniques, graves même si elles sont rares.

Ce travail souligne l'importance du suivi pharmaceutique des patients ayant subi ce type de chirurgie.

Toute chirurgie modifiant le tube digestif est susceptible de changer la pharmacocinétique des médicaments. Pour maintenir l'efficacité d'un traitement, une adaptation posologique ou un changement de principe actif peuvent être nécessaires. Il existe une grande hétérogénéité dans les centres spécialisés de l'obésité pour l'adaptation posologique et la durée du traitement thromboprophylactique, soulignant la nécessité d'établir des recommandations spécifiques.

Aujourd'hui, aucun outil documentaire adapté à la pratique clinique n'existe ce qui constitue un obstacle à la prise en charge adaptée de ces patients. Des informations sont disponibles. Il est nécessaire néanmoins de les rassembler sous une forme ergonomique, adaptée à la pratique, décrivant le type de chirurgie, les modifications pharmacocinétiques qu'elle induit et la conduite à tenir quant à l'adaptation posologique.

De par sa place de professionnel de santé de proximité, sa facilité d'accès et les liens qu'il tisse avec ses patients, le pharmacien se doit d'apporter ses compétences dans le suivi médicamenteux des patients après chirurgie bariatrique, pour surveiller le besoin d'adaptation pharmaco-thérapeutique.

ANNEXES

Sachet, complément alimentaire à base de vitamines, minéraux et oligoéléments. Edulcoré au stévia, arôme naturel orange.

- Composition (qsp un sachet) :

Magnésium marin	300 mg	Vitamine A (βcarotène)	600 µg
Vitamine C	120 mg	Vitamine B9 (acide folique)	200 µg
Vitamine E (alphatocophérol)	18 mg	Sélénite de Na (soit Se)	50 µg
Bisglycinate de Fer (soit Fe)	14 mg	Chlorure de Cr (soit Cr)	20 µg
Bisglycinate de Zn (soit Zn)	12 mg	Vitamine D ₃	10 µg
Vitamine B3 (vit PP)	9 mg	Vitamine B ₁₂ (cyanocobalamine)	3 µg
Vitamine B5	6 mg	Agent acidifiant	Acide citrique
Vitamine B1(thiamine)	2.5 mg	Agent aromatisant	Arôme orange naturel
Vitamine B6	2 mg	Edulcorant E960 (Stévia)	

- Indications :

Apports post bariatrie. Réservé à l'adulte de plus de 15 ans.

- Conseils d'utilisation :

1 sachet par jour à diluer dans un verre d'eau.

- Précautions :

Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

Ce complément alimentaire doit être utilisé dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

Tenir hors de portée des enfants.

Hypersensibilité à l'un des constituants.

A conserver à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière.

- Laboratoire : SANTINOV

Flacon 20 ml avec compte-gouttes. 1 goutte = 0,04 ml. 500 gouttes.

- Composition (qsp 100 ml) :

Vitamine A synthétique (concentrat de forme huileuse ⁽¹⁾)	250000 UI	Riboflavine (phosphate de sodium) (vit B2)	75 mg
Ergocalciférol (vit D ₂)	50000 UI	Nicotinamide (vit PP)	500 mg
Alpha-tocophérol (vit E)	100 mg	Acide ascorbique (vit C)	2500 mg
Thiamine (chlorhydrate de) (vit B1)	100 mg	Dexpanthénol (vit B5)	200 mg
Pyridoxine (chlorhydrate de) (vit B6)	100 mg		

Excipients : Huile d'arachide, Glycérol, Propylèneglycol, Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), Parahydroxybenzoate de propyle (E 216), Saccharine sodique, Arôme fraise ⁽²⁾, Huile essentielle d'orange, Hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, eau purifiée.

Excipient(s) à effet notoire : huile d'arachide, huile de ricin.

⁽¹⁾ sous forme de palmitate de vitamine A stabilisé par du butylhydroxyanisole (9 mg/1 g) et du butylhydroxytoluène (9 mg/1 g). ⁽²⁾ Composition de l'arôme fraise : alcoolat de fraise, alcoolat de framboise, éthanol. Infusion de vanille bourbon, maltol, lactate d'éthyle, sucre inverti, acétylacétate d'éthyle, méthylphénylglycidate d'éthyle, jus concentré de fraise, isobutyrate d'éthyle, acide isobutyrique, malonate d'éthyle, éthylvanilline, acide lactique, caproate d'éthyle, acide butyrique, oléorésine de vanille bourbon, vanilline, gamma nonalactone, anthranilate de méthyle, acétate d'isoamyle, huile essentielle de mandarine d'Italie, butyrate de benzyle, caproate d'allyle.

- Indications :

Prévention ou correction de troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré.

- Posologie :

Adulte, adolescent : 25 gouttes par jour.

Enfant de 4 à 12 ans : 20 gouttes par jour.

Enfant de 1 à 3 ans : 15 gouttes par jour.

Cette spécialité n'est pas adaptée aux nourrissons de moins de 1 an.

- **Mode d'administration et conseils :**

Voie orale.

Les gouttes peuvent être diluées dans de l'eau, du lait ou du jus de fruit, en s'assurant alors que toute la quantité de liquide sera absorbée.

- **Contre-indications :**

Hypersensibilité à l'un des constituants, notamment aux parabènes.

Troubles de l'absorption des lipides.

Malabsorption chronique.

Thérapeutique associée interférant avec l'absorption de la vitamine A.

Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

En association avec la lévodopa.

- **Mises en garde et autres précautions d'emploi :**

Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine A et vitamine D en cas d'association de plusieurs traitements contenant ces vitamines.

En cas d'apport en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable.

- **Grossesse et allaitement :**

La vitamine A est tératogène chez l'animal chez plusieurs espèces.

Dans l'espèce humaine, des cas de malformations ont été rapportées avec de fortes doses. Toutefois, à ce jour, l'absence d'étude épidémiologique fiable et le faible effectif des notifications isolées empêchent de conclure définitivement sur la réalité de ce risque malformatif.

En conséquence, compte tenu de l'apport alimentaire quotidien, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 5000 UI de Vitamine A apportée par des médicaments.

- **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

Associations contre-indiquées (liée à la présence de pyridoxine) + Lévodopa

Inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique. Eviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopa-décarboxylase.

- **Effets indésirables :**

Tout effet indésirable est susceptible d'être une manifestation de surdosage et doit entraîner l'arrêt du traitement.

- **Surdosage :**

Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine D ou de ses métabolites :

- **Signes cliniques :**

- Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance,
- Nausées, vomissements,
- Polyurie, polydipsie, déshydratation,
- Hypertension artérielle,
- Lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires, insuffisance rénale.

- Signes biologiques :
 - Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

Signes résultant de l'administration de doses excessives de vitamine A.

- Aigu (doses supérieures à 150 000 UI) : Troubles digestifs, céphalées, hypertension intracrânienne (se manifestant chez le nourrisson par le bombement de la fontanelle), œdème papillaire, troubles psychiatriques, irritabilité, voire convulsions, desquamation généralisée retardée.
- Chronique (risque d'intoxication chronique lors d'un apport prolongé en vitamine A à des doses supraphysiologiques chez un sujet non carencé) : Hypertension intracrânienne, hyperostose corticale des os longs et soudure précoce épiphysaire. Le diagnostic est généralement porté sur la constatation de gonflements sous-cutanés sensibles ou douloureux au niveau des extrémités des membres. Les radiographies objectivent un épaississement périosté diaphysaire au niveau du cubitus, du péroné, des clavicules et des côtes.

Conduite à tenir :

Cesser l'administration de ce médicament, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

- **Précautions particulières de conservation :**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température inférieure à 25°C.

- **Date d'octroi de l'AMM :** 10/07/2009
- **Laboratoire :** PHARMA DEVELOPPEMENT

Comprimé pelliculé.

• **Composition :**

Thiamine (nitrate de) (vit B1) ⁽¹⁾	14,565 mg	Biotine (vit B8 ou H) ⁽²⁾	0,15 mg
Riboflavine (vit B12)	15 mg	Acide ascorbique (vit C)	500 mg
Pyridoxine (chlorhydrate de) (vit B6)	10 mg	Acide folique (vit B9) ⁽³⁾	0,4 mg
Cyanocobalamine (vit B12)	0,01 mg	Calcium ⁽⁴⁾	100 mg
Nicotinamide (vit PP ou B3)	50 mg	Magnésium ⁽⁵⁾	100 mg
Acide pantothénique (vit B5)	23 mg	Citrate de zinc	10 mg

Excipients : Lactose monohydraté, Povidone K 90, Croscarmellose sodique, Mannitol, Talc, Stéarate de magnésium, Opadry II brun, E 1200, Hypromellose (E 464), Dioxyde de titane (E 171), Huile de coco raffinée, Oxyde de fer jaune (E 172), Oxyde de fer rouge (E 172), Oxyde de fer noir (E 172), qsp 1 comprimé pelliculé.

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté.

- (1) La quantité de vitamine B1 apportée par 14,565 mg de nitrate de thiamine est équivalente à celle apportée par 15 mg de chlorhydrate de thiamine.
- (2) Vitamine B8 ou H (biotine) sous forme d'une dilution à 1 % dans le mannitol.
- (3) Vitamine B9 (acide folique) sous forme d'une dilution à 5 % dans le mannitol.
- (4) Calcium sous forme de pantothénate de calcium (2,3 %) et de carbonate de calcium (97,7 %).
- (5) Magnésium sous forme de carbonate de magnésium lourd (30,6 %) et d'oxyde de magnésium léger (69,4 %).

• **Indications :**

Ce médicament est indiqué pour des troubles en rapport avec un déficit en magnésium notamment chez l'adulte de plus de 15 ans. Ce médicament contient aussi du calcium, zinc, vitamines B et C.

L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium :

- Nervosité, irritabilité, anxiété légère, émotivité, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil.
- Manifestations d'anxiété, telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain), crampes musculaires, fourmillements.

L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes. En l'absence d'amélioration au bout d'un mois de traitement, il n'est pas utile de le poursuivre. Consultez votre médecin.

• **Posologie :**

1 à 2 comprimés par jour à prendre avec un verre d'eau.

- **Mode d'administration et conseils :**

La durée habituelle de traitement est de 1 mois.

- **Contre-indications :**

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/minute), hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires,
- Allergie à l'un des composants.
- Association à la lévodopa.

- **Mises en garde et autres précautions particulières d'emploi :**

Mises en garde : En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi : Traitement concomitant à d'autres médicaments contenant des vitamines et/ou des minéraux (risque de surdosage)

Grossesse et allaitement : Il n'y pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé n'a pas révélé d'effet malformatif ou foetotoxique des vitamines et minéraux.

- **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

Association contre-indiquée (liée à la présence de pyridoxine) :

- Lévodopa : Inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique. Eviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de la dopa-décarboxylase.

Association à prendre en compte (liée à la présence de calcium) :

- Diurétiques thiazidiques : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

Association nécessitant une précaution d'emploi (liée à la présence de calcium) :

- Digitaliques : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Cyclines, biphosphonates, sels de Fer : diminution de l'absorption digestive de ces médicaments. En cas de traitement concomitant par voie orale, il est recommandé de décaler de plus de deux heures la prise de ce médicament.

- **Effets indésirables :**

- Liés à la présence de vitamine B12 (riboflavine) : risque de coloration jaune foncé des urines sans conséquence clinique.
- Possibilité d'intolérance digestive.

- **Précautions particulières de conservation :**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité.

- **Date d'octroi ou de validation de l'AMM :** 25/03/2015

- **Laboratoire :** BAYER HEALTHCARE SAS.

AZINC FORME ET VITALITE ADULTE

Gélule, complément alimentaire, 12 vitamines, 8 minéraux et oligoéléments

 • **Composition (qsp 2 gélules) :**

Ca (Carbonate de)	120 mg	Vit B1	1.4 mg
Vitamine C	120 mg	Se (Sélénite de Na)	50 µg
B carotène / exprimé en Vitamine A (ER) ⁽¹⁾	4.8 mg / 800 µg	Cu (Carbonate de)	1,5 mg
Vitamine E (α tocophérol)	10 mg	Vit B6	2 mg
Fer (fumarate)	8 mg	Cr (Chlorure de)	25 µg
Mo (molybdate de Na)	80 µg	Vit D3	5 µg
Zn (oxyde de)	15 mg	Vit B2	1,6 mg
Vit B3	18 mg	Vit B12	1 µg
Mn (sulfate de)	3,5 mg	Vit B9	200 µg
Vit B5	6 mg	Vit B8	150 µg

⁽¹⁾1 µg de rétinol = 1 ER =3.3 UI

Enveloppe : gélatine ; colorants : dioxyde de Ti et oxyde de Fe jaune.

 • **Indications :**

Adultes et adolescents dès 15 ans.

- Contribue à réduire les sensations de fatigue et aide à lutter contre les baisses de tonus,
- Participe au bon fonctionnement du système immunitaire,
- Contribue à lutter contre le stress oxydatif,
- Aide au bon fonctionnement cognitif et à maintenir de bonnes performances intellectuelles,
- Etat de fatigue et de déséquilibres nutritionnels passagers, mémoire, concentration.

 • **Conseils d'utilisation :**

2 gélules par jour à prendre avec un grand verre d'eau, le matin de préférence. Recommandé sur une durée d'utilisation d'1 à 2 mois, à renouveler si nécessaire.

 • **Contre-indications :**

Nourrissons, enfants.

 • **Précautions :**

Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

Ce complément alimentaire doit être utilisé dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain. Tenir hors de portée des enfants.

Hypersensibilité à l'un des constituants.

A conserver à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière.

 • **Laboratoire :** ARKOPHARMA

ELEVIT VITAMINE B9 Comprimé pelliculé.

- Composition (QSP 1 comprimé) :

Vitamine A (Palmitate de)	4000 UI	Vitamine B9 (Acide folique)	0,8 mg
Vitamine B1 (chlorhydrate de thiamine)	1,6 mg	Vitamine PP (Nicotinamide)	19 mg
Vitamine B2 (riboflavine)	1,8 mg	Calcium ⁽²⁾	125 mg
Vitamine B6 (Chlorhydrate de pyridoxine)	2,6 mg	Fer (Fumarate ferreux)	60 mg
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	0,004 mg	Cuivre (Sulfate de Cu)	1 mg
Vitamine C (Acide ascorbique)	100 mg	Manganèse (Sulfate de Mn)	1 mg
Vitamine D3 (Cholécalférol) ⁽¹⁾	500 UI	Magnésium ⁽³⁾	100 mg
Vitamine E (αtocophérol)	15 mg	Phosphore ⁽⁴⁾	125 mg
Vitamine B5 (Panthoténate de Calcium)	10 mg	Zinc (Sulfate de Zn)	7,5 mg
Vitamine B8 (Biotine)	0,2 mg		

Excipients : Cellulose microcristalline, Carboxyméthylamidon sodique, Mannitol, Povidone excipient K 30, Povidone excipient K 90, Gélatine, Distéarate de glycérol, Stéarate de magnésium, Macrogol 400, Macrogol 6000, Ethylcellulose, Dispersion aqueuse d'éthylcellulose, Lactose monohydraté, Hypromellose, Talc, Dioxyde de titane (E 171), Oxyde de fer jaune (E 172).

(1) forme pulvérulente.

(2) Calcium sous forme d'ascorbate de calcium dihydraté (12,50 mg), de panthoténate de calcium (0,88 mg), d'hydrogénophosphate de calcium (111,62 mg).

(3) Magnésium sous forme d'oxyde de magnésium (69 mg), d'hydrogénophosphate de magnésium (30,38 mg), de stéarate de magnésium (0,62 mg).

(4) Phosphore sous forme d'hydrogénophosphate de calcium (86,27 mg), d'hydrogénophosphate de magnésium (38,73 mg).

- Indications thérapeutiques :

Prévention ou correction des troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré au cours de la grossesse ou l'allaitement.

- Posologie :

Voie orale.

1 comprimé par jour à prendre avec un verre d'eau.

- Mode d'administration et conseils :

Pas d'exigences particulières.

- **Contre-indications :**

Traitement concomitant à d'autres médicaments contenant des vitamines et / ou minéraux (risque de surdosage). ;

Association à la lévodopa (voir Interactions avec d'autres médicaments).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min).

Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcifications tissulaires.

- **Mises en garde et autres précautions particulières d'emploi :**

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galctosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou de déficit en lactase.

- **Grossesse et allaitement :**

Il n'y a pas d'étude de tératogénèse disponible chez l'animal.

En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé, n'a pas révélé d'effet malformatif ou foetotoxique.

- **Interactions avec d'autres médicaments et d'autres formes d'interactions :**

Associations contre-indiquées :

Liée à la présence de pyridoxine (vit B6) :

+ Lévodopa : Inhibition de l'activité de la lévodopa lorsqu'elle est utilisée sans inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique. Eviter tout apport de pyridoxine en l'absence d'inhibiteur de dopadécarboxylase.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Liée à la présence de Fer et/ou de Calcium : On constate une diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre les sels de fer à distance des autres médicaments. Espacer la prise de ce médicament de plus de 2 heures si possible avec les cyclines, les biphosphonates, les fluoroquinolones, la penicillamine, la thyroxine, les topiques gastro-intestinaux.

Liée à la présence de Calcium : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

- **Effets indésirables (liés à la présence de fer) :**

Coloration noire des selles.

Troubles digestifs (nausées, constipation, diarrhées)

- **Précautions particulières de conservation :**

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

- **Date d'octroi de l'AMM :** 23/07/2014

- **Laboratoire :** BAYER HEALTHCARE SAS.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Obésité et surpoids. Aide mémoire n°311.* www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/. (Consulté le 13 novembre 2017).
2. Charles MA. *Epidémiologie des obésités de l'adulte.* Endocrinologie-Nutrition. 2015, 12(3):1-9 [Article 10-506-B-20]
3. *ObEpi 2012 : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité.* http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf. (consulté le 11 mai 2017)
4. BASDEVANT A. *Traité de Médecine et chirurgie de l'obésité.* Lavoisier, 2011. pp. 3-6.
5. *Les mécanismes du poids.* <https://www.planetesante.ch/Magazine/Alimentation-et-nutrition/Regimes2/Les-mecanismes-du-poids>. (consulté le 25 avril 2018)
6. PARENT C, PIGEYRE M, PLEUVRET A. *Infertilité : moment clé pour entreprendre une prise en charge nutritionnelle médicale. Expérience lilloise sur 78 patientes.* Gynecologie Obstétrique Fertilité. 2016, 44(4): 218-224.
7. CIANGURA, C et POITOU-BERNERT, C. *Complications des obésités.* Endocrinologie-Nutrition. 2011 :1-12[Article 10-506-E-10]
8. BRAY , GA. *Complications of obesity.* Annals of Internal Medicine. 1985, 103(6): 1052-62.
9. GALINIER M, PATHAK A, RONCALLI J, MASSABUAU P *Coeur et obésité.* Cardiologie. 2006: 1-7.
10. COTTIN, Y. *Obésité et risque cardio-vasculaire : les facteurs de risque, le paradoxe et l'impact de la perte de poids.* Archives des maladies du coeur et des vaisseaux Pratique. 2013, 19 (217): 27-31.
11. ZAAMOUCHE A, LAKHAL A, BENLATRECHE C, MEHDIQUI H, ROULA D. *Obésité et diabète de type 2 : l'obésité morbide est-elle protectrice contre le diabète de type 2?* Diabetes et metabolism. 2013, 39(1): 120.
12. OPPERT, J-M. *Traitement des complications de l'obésité.* Cahiers de nutrition et de diététique. 1998, 33(3): 144.
13. BIHEN H, CHOLEAU C, COHEN R, REACH G. *Obésité, insulino-résistance et complications métaboliques : ce que l'obésité morbide apprend au médecin.* La Presse Médicale. 2007, 36(12): 1983-1897.
14. SCHLIENGER J-L. *Conséquences pathologiques de l'obésité.* La Presse Médicale. 2010, 39(9): 913-920.
15. LAABAN J-P. *Le pneumologue et l'obésité.* Revue de Pneumologie Clinique.. 2002, 58(2): 61.
16. LAABAN J-P. *Syndrome d'apnées du sommeil et obésité.* Revue de pneumologie clinique. 2002, 58(2): 91-98.
17. CIANGURA C, LUCAS-MARTINI L, TORCIVIA A. *Chirurgie de l'obésité : conditions, intérêts et limites.* Traité de Médecine (AKOS). 2014, 9(3): 1-8.

18. BARON D, BERTHELOT JM, CHERIN P, CHAPURLAT R, CORTET B, DUPONT P, et al. *Obésité et rhumatologie*. *Réflexions Rhumatologiques*. 2010, 14(126): 7-20.
19. LE GOFF S, LÉDÉ N, BADER G. *Obésité et reproduction : revue de littérature*. *Gynécologie, obstétrique et fertilité*. 2008, 36(5): 543-550.
20. BRETAULT M., CARLIER A., BARSAMIAN C, CARETTE C, LEVY R, BOUILLOT JL. et al. *Obésité, chirurgie bariatrique et fertilité*. *La revue de médecine interne*. 2015, 37(1): 1-4.
21. LE BARZIC M. *Aspects psychologiques de l'obésité*. *Endocrinologie-Nutrition*. 2010: 1-9[Article 10-506-G-10].
22. FOURNIS G, DENES D, MESU C, BRIÈRE M, GARRE JB, GOHIER B. *Obésité et bypass gastrique, impact sur la qualité de vie et le risque suicidaire : revue de la littérature*. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2014, 172(2).
23. LAVILLE M. *Conséquences rénales et obésité*. *Néphrologie et thérapeutique*. 2011, 7(2): 80-85.
24. SACKS FM, BRAY GA, CAREY VJ, SMITH SR, RYAN DH, ANTON SD, et al. *Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates*. *New England Journal of Medicine*. 2009, 360(9): 859-873.
25. GIROUX I. *Chirurgie bariatrique : que doit savoir un pharmacien?* *Pharmactuel*. 2010, 43(1): 25-38.
26. CHABOISSIER A, RODDE M. *Sibutramine (Sibutral®) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché-Communiqué*. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Sibutramine-Sibutral-R-Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Communiqué>. (Consulté le 6 février 2018).
- fév27. LANNELLI A, PICHE T, DAHMAN M, et al. *Chirurgie bariatrique : techniques et résultats*. *Hepato gastro*. 2005, 12(2).
28. MSIKA S, LEDOUX S. *Chirurgie de l'obésité morbide de l'adulte*. *Endocrinologie-Nutrition*. 2006 [Article 10-506-H-30].
29. SCHAAF C, LANNELLI A, GUGENHEIM J. *Etat actuel de la chirurgie bariatrique en France*. http://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005_2015_14_2_104x107.pdf. (Consulté le 27 juin 2017).
30. *Analyse des pratiques de chirurgie bariatrique chez les jeunes et les adultes*. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Analyse_des_pratiques_de_chirurgie_bariatrique_chez_les_jeunes_et_les_adultes.pdf. (Consulté le 25 avril 2018)
31. AMOUYAL C, ANDREELLI F. *Chirurgie métabolique du diabète de type 2*. *Médecines des maladies métaboliques*. 2015, 9(5): 473-480.
32. MENCIA-HUERTA M, LINDENMAYER C. *De la bouche au nez : les effets psychiques des techniques de chirurgie bariatrique*. *L'évolution psychiatrique*. 2018, 83(2): 275-286.
33. *Technique de l'anneau gastrique ajustable*. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_anneau_gastrique_080909.pdf. (Consulté le 23 juin 2017).

34. MOSZKOWICZ D, VYCHNEVSKAIA K, BRETAULT M, BARSAMIAN C, NAUDE AJ, CARETTE C *Chirurgie de l'obésité morbide chez l'adulte*. Endocrinologie-Nutrition. 2016, 13(1): 1-10.
35. GENSER L, BARRAT C. *Obésité : prise en charge, indications et méthodes du traitement endoscopique et chirurgical*. Gastroentérologie. 2016, 11(1): 1-17.
36. *Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte*.
https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2 clics_obesite_adulte_chirurgie.pdf. (Consulté le 26 avril 2017)
37. MSIKA, S. *La chirurgie de l'obésité morbide de l'adulte: Complications*. Journal de Chirurgie Viscérale. 2003, 140(1): 4-21.
38. *Technique de la gastrectomie longitudinale*
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_gastrectomie_080909.pdf. (Consulté le 23 juin 2017)
39. *Technique du bypass gastrique*. www.has-sante.fr.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_bypass_080909.pdf. (Consulté le 23 juin 2017)
40. CHEVALLIER J-M, ARIENZO R. *Traitement chirurgical des complications de la chirurgie bariatrique*. Techniques chirurgicales-Appareil digestif. 2013, 8(1): 1-15.
41. QUILLIOT D, SIRVEAUX M-A, ZIEGLER G. *Carences en vitamines, minéraux et éléments traces et dénutrition après chirurgie de l'obésité*. Nutrition clinique et métabolique. 2017, 31(4): 309-320.
42. *Technique de la dérivation biliopancréatique*.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_derivation_biliopanceeatique_080909.pdf. (Consulté le 23 juin 2017)
43. LIEUTIER VIALLE C, LUCIANI J-L, VAILLANT A. *Rôle d'un pharmacien dans la prise en charge du patient en chirurgie bariatrique*. Actualités pharmaceutiques. 2018, 57(573): 50-53.
44. MILLER A, SMITH K. *Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery*. American Journal of Health-System Pharmacy. 2006, 63(19).
45. SCHLATTER J. *Oral Contraceptives after Bariatric Surgery*. Obesity Facts. 2017, 10(2): 118-126.
46. *Reflux gastro-oesophagien (RGO)*.
<https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo#qa61>. (Consulté le 2 avril 2018).
47. *GAVISCON susp buv en sachet*.
<https://evidal.vidal.fr/recherche.html?q=GAVISCON%20SUSP%20BUV%20EN%20SACHET>. (Consulté le 16 avril 2018).
48. VEYRIE N, SERVAJEAN S, BERGER, et al *Complications vésiculaires après chirurgie bariatrique*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2007, 31(4): 378-384.
49. ARMENGOL G, MIRANDA, LE CAM-DUCHEZ V. *Intérêt d'une thromboprophylaxie adaptée au poids chez le patient obèse hospitalisé : étude*

comparative de deux schémas posologiques d'énoxaparine (étude Itohenox). La Revue de Médecine Interne. 2016, 37(2): 133.

50. GABORIT B, MOULIN PA, BEGE T, BOULLU S, VINCENELLI C, EMUNGANIA O. *Lean body weight is the best scale for venous thromboprophylaxis algorithm in severely obese patients undergoing bariatric surgery*. Pharmacological Research. 2018, 17(3).

51. SAMAMA B, GAFSOU B, JEANDEL T. *Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011: Texte court*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2011, 30(12): 947-951.

52. DARMON P, EISINGER M, BOULLU S. *Carences nutritionnelles après sleeve gastrectomie et bypass gastrique*. Médecine des Maladies Métaboliques. 2016, 10(3).

53. JAKOBSEN GS, SKOTTHEIM JB, SANDBU R. *Long-term effects of gastric bypass and duodenal switch on systemic exposure of atorvastatin*. Surgical Endoscopy. 2013, 27(6): 2094-2101.

54. *Le suivi nutritionnel après bypass*. <https://www.abcd-chirurgie.fr/patients/chirurgie-de-l-obesite/le-suivi-post-operatoire/le-suivi-nutritionnel.html>. (Consulté le 20 mai 2017)

55. BLACKBURN AN, HAJNAL A, LEGGIO L. *The gut in brain : the effects of bariatric surgery on alcohol consumption*. Addiction Biology. 2017, 22(6): 1540-1553.

56. EDWARDS A, ENSOM HH M. *Pharmacokinetic effects of bariatric surgery*. The annals of pharmacotherapy. 2012, 46(1): 131-135.

57. STEIN J, STIER C, RAAB H. *Review article : the nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery*. Alimentary pharmacology and therapeutics. 2014, 14(6): 582-609.

58. HENOUN-LANKILI N, ANDRES E. *Vitamine B12 chez l'adulte : du métabolisme aux carences*. Annales d'Endocrinologie. 2003, 64(5): 376-382.

59. ANDRES E. *Syndrome de maldigestion des cobalamines alimentaires - Carences en vitamine B12 - Metformine*. Médecine des maladies métaboliques. 2016, 10(3): 226-230.

60. FOLOPE V, PETIT A, TAMION F. *Prise en charge nutritionnelle après la chirurgie bariatrique*. Nutrition clinique et métabolisme. 2012, 26(2): 47-56.

61. LE GUENNO G, QUILLIOT D. *Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine)*. Nutrition clinique et métabolisme. 2014, 28(2): 130-134.

62. QUILLIOT D, MICHOT N, BRUNAUD L, MALGRAS A. *Déficit en vitamine B1 : comment prévenir et traiter?* Nutrition clinique et métabolisme. 2017, 31(3): 176-180.

63. DeFLINES J, BRUWIER L, DeROOVER A, PAQUOT N. *Obésité et carences pré-opératoires*. Nutrition clinique et métabolisme. 2013, 27(2): 82-86.

64. FOLOPE V, COËFFIER M, DECHELOTTE P. *Carence nutritionnelles liées à la chirurgie de l'obésité*. Gastroentérologie clinique et biologique. 2007, 31(4): 369-377.

65. *Vitamine A et bêta-carotène*. https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_a_betacarotene_ps. (Consulté le 25 avril 2018).

66. BOISSEAU W, STEFANIZZI S, SELLAL F, AMERI A. *Chirurgie bariatrique et carence en vitamine A*. Pratique neurologique-FMC. 2014, 6(4): 270-273.
67. VIDAILHET M. *Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D)*. *Pédiatrie*. 2010 [Article 4-002-L-25]
68. *Les vitamines : hydrosolubles et liposolubles*.
https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-generale/vie-quotidienne-et-equilibre-alimentaire/les-nutriments/les-vitamines-hydrosolubles-et-liposolubles#art_nav_1.
 (Consulté le 20 mai 2017)
69. TISSANDIE E, GUEGUEN Y, LOBACCARO JM, AIGUPERSE J, SOUIDI M. *Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées*.
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/11/medsci20062212p1095/medsci20062212p1095.html. (Consulté le 21 mai 2017)
70. SWITZER N.J, MARCIL G, PRASAD S, DEBRU E, CHURCH N, MITCHELL P et al. *Long-term hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism outcomes of the Roux-en-Y gastric bypass : a systematic review*. *Obesity Reviews*. 2017, 18(5): 560-566.
71. TONDAPU P, PROVOST D, ADAMS-HUET, B. *Comparison of the absorption of Calcium Carbonate and Calcium Citrate after Roux-en-Y Gastric Bypass*. *Obesity Surgery*. 2009, 19(9): 1256-1261.
72. *Vitamine E (tocophérols)*. <https://www.irbms.com/vitamine-e-tocopherols-sport/>.
 (Consulté le 16 avril 2018)
73. GUILLAND J-C. *Vitamines liposolubles (A,D,E et K)*. *Endocrinologie-nutrition*. 2009 : 15-17 [Article 10-540-A-10]
74. LUPOLI R, MILONE M, DIMINNO A. *Haemostatic and fibrinolytic changes in obese subjects undergoing bariatric surgery : the effect of different surgical procedures*. *Blood Transfusion*. 2015,13(3): 442-447.
75. *Fer*.
https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=fer_ps. (Consulté le 25 avril 2018).
76. *Zinc*.
https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=zinc_ps.(Consulté le 25 avril 2018).
77. PADWAL R, BROCKS D, SHARMA AM. *A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications*. *Obesity reviews*. 2010, 11(1): 41-50.
78. LIORET LINARES C, DECLEVES X, BERGMANN JF. *Pharmacocinétique des médicaments chez les sujets obèses*. *Médecine thérapeutique*. 2013, 19(3): 215-228.
79. FAURE S, GUERRIAUD M, CLERE N. *Bases fondamentales en pharmacologie. Sciences du médicament*. Elsevier Masson SAS, 2014.
80. *Etapas du devenir du médicament*.
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament/36-etapes-du-devenir-du-medicament>. (Consulté le 23 mars 2018)

81. BERNARD JP, LOMBARDO D, MAS, E. *Physiologie du pancréas exocrine*. Gastro-Entérologie. 2006 [Article 9-000-E-10]
82. NOTARI RE. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics : fourth edition*. Columbus, 1987.
83. CASATI A, PUTZU M. *Anesthesia in the obese patient : Pharmacokinetic considerations*. Journal of Clinical Anesthesia. 2005, 17(2): 134-145.
84. CLECH C, GONZALEZ F, COHEN Y. *Prise en charge des patients obèses en réanimation. Aspects physiologiques thérapeutiques*. Réanimation. 2006, 15(6): 439-444.
85. LEYKIN Y, MIOTTO L. *Pharmacokinetic considerations in the obese*. Best practice and research clinical anaesthesiology. 2011, 25(1): 27-36.
86. DIQUET B, SOUBRIE C. *Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments*. Encyclopédie Pratique de Médecine. 1998: 1-6.
87. LAUNER-VACHER V. *Bases pharmacocinétiques de la prescription médicale chez le patient insuffisant renal*. Encyclopédie Pratique de Médecine. 2003: 1-4.
88. *Absorption des médicaments à visée cardio-vasculaire après chirurgie bariatrique*. <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0011244-absorption-des-medicaments-visee-cardiovasculaire-apres-chirurgie>. (Consulté le 25 avril 2018).
89. PADWAL RS, GABR RQ, SHARMA AM, LANGKAAS LA, BIRCH BW, KARMALI S *Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin*. Diabetes care. 2011, 34(6): 1295-1300.
90. AZIAN C, WOLK O, ZUR M, FINE-SHAMIR N, SHAKED G, CZEIGER D, et al.. *Oral drug therapy following bariatric surgery : on overview of fundamentals literature and clinical recommendations*. Obesity Reviews. 2016, 17(11): 1050-1066.
91. GESQUIERE I, HENS B, VAN DER SCHUEREN B, MOLS R, DE HOON J, LANNOO M, et al. *Drug disposition before and after gastric bypass : fenofibrate and posaconazole*. British Journal of Clinical Pharmacology. 2016, 82(5): 1325-1332.
92. POUTIER A, UNG C, DELHUMEAU S, HAMIDI Y, FINEL JB. *Prise en charge des patients obèses à l'officine*. Actualités pharmaceutiques. 2017, 56(566): 30-34.
93. DE SMET J, VAN BOCXLAER J, BOUSSERY K. *The influence of bypass procedures and other anatomical changes in the gastrointestinal tract on the oral bioavailability of drugs*. The Journal of Clinical Pharmacology. 2013, 53(4): 361-376.
94. CHAN LN, LIN YS, TAY-SONTHEIMER JC, TRAWICK D, OELSCHLAGER BK, FLUM DR, et al. *Proximal Roux-en-Y Gastric Bypass alters drug absorption pattern but not systemic exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein substrates*. Pharmacotherapy. 2014, 35(4): 361-369.
95. BUCHWALD H, AVIDOR Y, BRAUNWALD E, JENSEN MD, PORIES W; FAHRBACH K; et al. *BARIATRIC SURGERY A systematic review and Meta-analysis*. Journal of the American Medical Association (JAMA). 2004, 292(14): 1724-1737.
96. SANKARALINGAM S, KIM M, PADWAL R. *The impact of obesity on the pharmacology of medications used for cardiovascular risk factor control*. Canadian Journal of Cardiology. 2015, 31(2): 167-176.

97. YSKA JP, VAN DER LINDE S, TAPPER VV, APERS JA, EMOUS M, TOTTÉ ER, et al. *Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes*. Obesity Surgery. 2013, 23(6): 819-825.
98. FAUCHIER L, CLEMENTY N, BABUTY D. *Antiarythmiques*. Cardiologie. 2013, 8(3): 1-11.
99. SORDET S, CHEVREMONT A, BOURGEOIS C, GOT I, BOHME P, ZIEGLER O. *Hyperthyroïdie clinique induite par l'amiodarone dans les suites d'un bypass gastrique : à propos d'un cas*. Annales d'Endocrinologie. 2013, 74(4): 370.
100. MEGARBARNE B, PRAT L, GOLDGRAN-TOLEDANO D. *Intoxication aiguë par le digoxine*. Médecine thérapeutique. 2002, 8(3): 152-157.
101. MARTIN KA, LEE CR, FARRELL TM, MOLL S. *Oral anticoagulant use after bariatric surgery : A literature review and clinical guidance*. The American Journal of Medicine. 2017, 130(5): 517-524.
102. SIGURET V, GOUIN-THIBAUT I. *Surveillance des traitements anticoagulants : dérivés hépariniques en antivitamine K*. Biologie médicale. 2012, 7(2): 8-10.
103. CIANGURA C, CORIGLIANO N, BASDEVANT A, MOULY S, DECLEVES X, TOURAINE P, et al. *Etonorgestrel concentrations in morbidly obese women following ROUX-en-Y gastric bypass surgery : three case reports*. Contraception. 2011, 84(6): 649-651.
104. SCHLATTER J. *Oral Contraceptives after Bariatric Surgery*. Obesity Facts. 2017, 10(2): 118-126.
105. *Fiche mémo : Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire*. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/contraception_chez_la_femme_a_risque_cardiovasculaire_-_annexe.pdf. (consulté le 27 avril 2018)
106. THORELL A, HAGSTROM-TOFT E. *Treatment of diabetes prior to and after bariatric surgery*. Journal of Diabetes Science and Technology. 2012, 6(5): 1226-1232.
107. SEGAL J, CLARK J, SHORE A, DOMINICI F, MAGNUSON T, RICHARDS TM, et al. *Prompt Reduction in Use of Medications for Comorbid Conditions After Bariatric Surgery*. Obesity Surgery. 2009, 19(12): 1646-1656.
108. GERALDO MDE S, FONSECA FL, GOUVEIA MR. *The use of drugs in patients who have undergone bariatric surgery*. International Journal of General Medicine. 2014,7: 219-224.
109. HAMAD GG, HELSEL JC, PEREL JM, KOZAK GM, McSHEA MC HUGHES C, et al. *The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of Serotonin Reuptake Inhibitors*. The American Journal of Psychiatry. 2012, 169(3): 256-263.
110. KRIEGER CA, CUNNINGHAM JL, REID JM, LANGMAN LJ, GROTHE KB, CLARK MM, 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.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : Delbende
Prénom : Caroline

Titre de la thèse : Prise en charge médicamenteuse chez le patient après chirurgie bariatrique : rôle du pharmacien.

Mots-clés : obésité, chirurgie bariatrique, carences vitaminiques, supplémentation, suivi, modifications pharmacocinétiques, adaptation posologique.

Résumé :

La prévalence de l'obésité ne cesse d'augmenter en France et dans le monde. Ainsi, de plus en plus de personnes ont recours à la chirurgie bariatrique. Malgré ses bons résultats en termes de perte de poids et d'amélioration des comorbidités, la chirurgie bariatrique n'est pas sans conséquences. La plupart des patients nécessitent un suivi médico-chirurgical à vie afin de prendre en charge d'éventuelles complications et prévenir toute carence nutritionnelle. Le pharmacien par son accessibilité, sa disponibilité et surtout la relation de confiance qu'il entretient avec ses patients se doit de les accompagner notamment en décelant d'éventuelles signes de carences nutritionnelles et en veillant à une bonne observance des suppléments vitaminiques. De plus, la modification anatomique du tube digestif peut modifier la pharmacocinétique de certains médicaments. Pour maintenir l'efficacité, une adaptation posologique ou un changement de forme ou de voie d'administration peuvent être nécessaires. Peu d'études ciblant l'adaptation posologique chez les personnes opérées ont été publiées. Une revue de la littérature permet de rassembler les résultats de ces études sous une forme ergonomique et pratique résumant les modifications pharmacocinétiques dues à la chirurgie et les recommandations à suivre quant à l'adaptation posologique.

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry DINE,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier d'Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Nicolas SIMON,
Maître de conférences, Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Lille, CHU de Lille

Assesseur(s) : Madame Héloïse HENRY,
Assistante hospitalo-universitaire, Faculté de Pharmacie de Lille, CHU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame Anne WULLENS,
Docteur en Pharmacie, Pharmacie WULLENS à Corbehem