

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 02/09/2022  
Par Mme MONCHY Céline**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de  
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Impact de la chirurgie bariatrique sur l'efficacité et les risques  
des traitements pris par voie orale**

---

**Membres du jury :**

**Président :** **Monsieur le Professeur DECAUDIN Bertrand**  
Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre  
Hospitalier Universitaire de Lille  
Professeurs des Universités, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** **Madame le Docteur BERGERON Sandrine**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier Attaché, Centre  
Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseur(s) :** **Monsieur le Professeur CAIAZZO Robert**  
Chirurgien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier  
Universitaire de Lille  
Professeur des Universités, Université de Lille  
**Monsieur le Professeur CHILLON Jean Marc**  
Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre  
Hospitalier Universitaire d'Amiens  
Professeurs des Universités, Université d'Amiens



## *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>

### **Université de Lille**

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### **UFR3S**

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### **Faculté de Pharmacie**

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### **Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## ***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 le Professeur Bertrand DECAUDIN, vous me faites l'honneur de présider cette thèse, soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO, je vous remercie de pouvoir vous compter parmi les membres de ce jury. Soyez assuré de mon respect et de mes sincères salutations.

A Madame le Docteur Sophie GAUTIER, merci de m'avoir confié ce sujet de thèse passionnant. Merci pour le temps accordé à la relecture de cette thèse, et pour tes conseils. En espérant que le résultat final réponde à tes attentes.

A Madame le Docteur Sandrine BERGERON, merci d'avoir guidé ma réflexion sur ce sujet. Je tiens également à t'adresser tous mes remerciements pour tes conseils précieux, ta patience, ton écoute et ta bienveillance. Ce fut un plaisir de travailler avec toi sur ce projet.

A l'équipe du CRPV, avec qui mon internat a commencé il y a 4 ans. Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacovigilance.

A tous les pharmaciens qui m'ont encadré durant mon internat, merci pour tout ce que vous m'avez appris.



A mes amis,  
A ma famille,  
A Erwan ♥



# Table des matières

Table des matières.....	17
Liste des abréviations .....	19
Index des tableaux .....	21
Index des figures .....	21
I. Introduction .....	23
A. Epidémiologie de l'obésité .....	23
B. Pharmacocinétique du sujet obèse.....	24
1. Généralités .....	24
2. L'absorption.....	25
3. Distribution.....	25
4. Métabolisme .....	25
5. Elimination.....	26
C. Les chirurgies bariatriques et leur impact sur la pharmacocinétique.....	26
1. Les chirurgies restrictives .....	26
a) Anneau gastrique .....	26
b) La sleeve .....	27
2. Les chirurgies malabsorptives et restrictives .....	27
a) By-pass gastrique.....	27
b) La dérivation biliopancréatique.....	28
3. Absorption.....	29
4. Distribution.....	30
5. Métabolisme .....	30
D. Complications de la chirurgie bariatrique .....	31
II. Objectif de l'étude .....	33
III. Matériels et méthodes .....	34
A. Type d'étude.....	34
B. La Base Nationale de Pharmacovigilance.....	34
C. Critères de l'étude .....	35
1. Critères d'inclusion.....	35
2. Critères d'exclusion .....	35
D. Recueil des informations.....	35
IV. Résultats .....	37
A. Sélection des cas .....	37
B. Population de l'étude.....	37
C. Par classe médicamenteuse .....	40
1. Les anticoagulants .....	40
a) Les AVK .....	40

b) Les AOD .....	41
2. Les antiplaquettaires .....	41
3. Les antiépileptiques.....	41
4. Les antidiabétiques.....	42
5. Les normothymiques.....	42
6. Les antalgiques .....	43
7. Les antihypertenseurs .....	43
8. Les antiviraux.....	44
9. Autres .....	45
V. Discussion.....	47
VI. Conclusion .....	61
Bibliographie.....	63

# Liste des abréviations

**6-MP** : 6-Mercaptopurine  
**AINS** : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens  
**AAS** : Acide AcétylSalicylique  
**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
**AOD** : Anticoagulants Oraux Directs  
**ASHP** : American Society of Health-System Pharmacists  
**ATC** : Anatomique, Thérapeutique et Chimique  
**AAC** : Autorisation d'Accès Compassionnel  
**AUC** : Aire sous la Courbe  
**AVK** : AntiVitamines K  
**BNPV** : Base Nationale de Pharmacovigilance  
**BPD** : Dériveration biliopancréatique  
**CRPV** : Centres Régionaux de Pharmacovigilance  
**DHHS** : Department of Health and Human Services  
**EIM** : Effet Indésirable Médicamenteux  
**ESA** : European Society of Anesthesiology  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HBPM** : Héparines de Bas Poids Moléculaire  
**HLGT** : High Level Group Term  
**HLT** : High Level Term  
**IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**INR** : International Normalized Ratio  
**IPP** : Inhibiteurs de Pompe à Protons  
**ITK** : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase  
**IV** : Intraveineuse  
**LI** : Libération Immédiate  
**LLT** : Low Level Term  
**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique  
**LP** : Libération Prolongée  
**MedDRA** : Medical Dictionary for Regulatory Activities  
**NCT** : National Clinical Trial  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PK** : Pharmacocinétique  
**PT** : Preferred Term  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit  
**RYGB** : Roux-en-Y Gastric Bypass  
**SMOB** : Swiss Study Group for the Study of Morbid Obesity  
**SOC** : System Organ Class  
**STP** : Suivi Thérapeutique Pharmacologique  
**TDM** : Therapeutic Drug Monitoring  
**Vd** : Volume de distribution  
**VHB** : Virus de l'Hépatite B  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine



# Index des tableaux

Tableau 1 : Classification OMS selon l'IMC.....	23
Tableau 2 : Principales comorbidités.....	37
Tableau 3 : Répartition de l'IMC.....	38
Tableau 4 : Délai de survenue.....	39
Tableau 5 : Classes médicamenteuses impliquées.....	39
Tableau 6 : Répartition des cas sous AVK et AOD par type d'effet observé.....	40
Tableau 7 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les AVK.....	40
Tableau 8 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les AOD.....	41
Tableau 9 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antiplaquettaires.....	41
Tableau 10 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antiépileptiques.....	41
Tableau 11 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antidiabétiques.....	42
Tableau 12 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les normothymiques.....	42
Tableau 13 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antalgiques.....	43
Tableau 14 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antihypertenseurs.....	43
Tableau 15 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antiviraux.....	44
Tableau 16 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant différents médicaments.....	45
Tableau 17 : Site d'absorption des AOD.....	51
Tableau 18 : Modifications attendues sur la biodisponibilité des AOD.....	51
Tableau 19 : Tableau récapitulatif de la littérature et des recommandations par molécule ...	55

# Index des figures

Figure 1 : Technique de l'anneau gastrique ajustable (HAS).....	27
Figure 2 : Technique de la gastrectomie longitudinale (HAS).....	27
Figure 3 : Technique du bypass gastrique (HAS).....	28
Figure 4 : Technique de la dérivation biliopancréatique (HAS).....	28
Figure 5 : Effet théorique des diverses procédures bariatriques sur les facteurs influençant l'absorption des médicaments (adaptée de (19)).....	29
Figure 6 : Vitesse de désintégration des médicaments.....	30
Figure 7 : Flow chart de la sélection des cas de l'étude.....	37
Figure 8 : Répartition des chirurgies bariatriques.....	38
Figure 9 : Evolution et recommandation sur deux ans après intervention bariatrique.....	56



# I. Introduction

## A. Epidémiologie de l'obésité

Selon la définition de l'OMS, le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle. L'indice de masse corporelle (IMC) correspond au poids divisé par la taille au carré. Une augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> est associée à un risque de mortalité plus élevé de 30%.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classification OMS
< 16,5	Dénutrition
16,5 à 18,5	Maigreur
18,5 à 25	Valeur de référence
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
> 40	Obésité massive

Tableau 1: Classification OMS selon l'IMC

En 2020 en France, la prévalence de l'obésité (indice de masse corporelle (IMC)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) était de 17%, dont 2% de la population en obésité massive (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>). La prévalence de l'obésité s'est accrue, avec une augmentation de 13% par rapport à 2012. La région Hauts-de-France reste la plus concernée en France avec une prévalence de 22,1%. Les trois principales comorbidités retrouvées chez ces patients sont l'hypertension artérielle, le diabète et le syndrome d'apnée du sommeil.

Il existe peu de propositions thérapeutiques pour la prise en charge de l'obésité et des alternatives chirurgicales ont émergé depuis plusieurs années. Selon la Haute Autorité de Santé, la chirurgie bariatrique peut être envisagée chez les patients adultes réunissant les conditions suivantes (1) :

- Patient avec un IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> ou avec un IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie
- En deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois
- En l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids

- Patient informé au préalable et ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires
- Patient ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme
- Patient avec un risque opératoire acceptable

Actuellement, 2,8% des français ont bénéficié d'une chirurgie bariatrique (anneau gastrique, sleeve ou bypass) (2). Généralement, la perte de poids induite par cette chirurgie atteint environ 60% de l'excès pondéral 1 à 2 ans après l'intervention (3).

La France est le 3<sup>ème</sup> pays dans le monde, après les États-Unis et le Brésil, pour le nombre de gestes de chirurgie bariatrique avec 60 000 actes en 2018 (4). Ces gestes se répartissent comme suit : pose d'anneaux gastriques (5%), by-pass (> 30%) et sleeve gastrectomie (60%).

## **B. Pharmacocinétique du sujet obèse**

### **1. Généralités**

L'obésité est connue pour être un facteur de risque d'effet indésirable médicamenteux (EIM). Etant responsable d'une accumulation de tissu adipeux elle facilite le développement de comorbidités et la polymédication qui en découle. Les effets indésirables les plus retrouvés sont les troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, nausées, vomissements) et les troubles du système nerveux (sommolence, céphalée). Avec comme classes médicamenteuses les plus impliquées les médicaments des voies digestives et métabolisme (classe ATC A) et les médicaments du système cardiovasculaire (classe ATC C) (5).

De fait, les caractéristiques physiologiques du sujet obèse diffèrent du sujet non obèse sur différents points : le volume sanguin, le débit cardiaque, la libération hormonale, et la masse de tissu adipeux et non adipeux. Ces modifications physiopathologiques peuvent conduire à une modification de la pharmacocinétique (PK) des médicaments. Ainsi, l'obésité représente un vrai challenge pour les praticiens dans l'adaptation des posologies en vue d'une optimisation thérapeutique. Cela concerne de nombreuses molécules pour lesquelles aucune préconisation quant à la posologie à administrer au-delà d'un certain poids n'est précisée.

Néanmoins, devant l'épidémiologie de l'obésité, quelques recommandations commencent à apparaître pour certaines classes médicamenteuses, c'est le cas des héparines (6), des antibiotiques (7,8) et des anticancéreux (9).

## 2. L'absorption

L'étape d'absorption ne semble pas être modifiée chez le sujet obèse (5).

## 3. Distribution

Le volume de distribution (Vd) est un paramètre PK qui reflète la capacité de la molécule à quitter le sang et à parvenir aux tissus. Il est faible pour les médicaments **hydrosolubles** ou de poids moléculaire élevé, et important pour les médicaments **lipophiles** ou ayant un tropisme particulier pour un tissu donné. Chez le patient obèse, la masse adipeuse étant composée d'environ 30% d'eau, le Vd des médicaments lipophiles (et hydrophiles dans une moins mesure) pourrait augmenter (10). Il faut cependant prendre en compte la liaison du médicament aux protéines plasmatiques (influençant la fraction libre d'un médicament), facteur dont le Vd dépend également.

Chez le sujet obèse, certaines études mentionnent une augmentation de la concentration plasmatique de l'alpha-1-glycoprotéine acide, protéine à laquelle sont liés les médicaments « **bases faibles** », ce qui diminuerait leur fraction libre. A l'inverse, l'excès de triglycérides et d'acides gras libres plasmatiques entraînerait en théorie un déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques des médicaments « **acides faibles** » aboutissant à une augmentation de leur fraction libre (11).

## 4. Métabolisme

Plusieurs CYP450 ont fait l'objet d'études chez le sujet obèse. L'effet de l'obésité est spécifique pour chaque isoenzyme avec par exemple l'activité du **CYP2E1** qui augmente (12) tandis que l'importance de la stéatose et la diminution du flux sanguin hépatique expliquent la baisse d'activité du **CYP3A4** (13). D'autres études suggèrent une augmentation des réactions de glucuroconjugaison et de sulfatation (14). De

plus, l'obésité abdominale ou viscérale entraîne des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires qui sont connues pour diminuer l'expression de certaines enzymes du métabolisme et protéines de transport (3).

## **5. Elimination**

La clairance correspond au volume de sang ou de plasma épuré du médicament par unité de temps. Il n'existe pas de formule permettant d'estimer correctement la clairance de la créatinine chez le sujet obèse. Cependant, des études montrent une tendance à la hausse de la clairance rénale avec une augmentation de la sécrétion tubulaire et une réduction de la réabsorption tubulaire (10).

### **C. Les chirurgies bariatriques et leur impact sur la pharmacocinétique**

Selon le type de chirurgie, un impact direct sur la pharmacocinétique des médicaments est possible.

L'intestin grêle (700 cm) est composé du duodénum (20-25 cm), du jéjunum (500-600 cm) et de l'iléon (120 cm). La majeure partie de l'absorption des médicaments a lieu au niveau du duodénum et du jéjunum proximal (15). Un médicament soluble en pH acide sera absorbé au niveau de l'estomac, tandis qu'un médicament soluble en milieu alcalin sera absorbé au niveau de l'intestin (16). Le côlon a un rôle minime dans l'absorption des médicaments, principalement réservé aux formes à libération prolongée et aux médicaments dont l'effet principal a lieu au niveau du côlon (17).

On distingue plusieurs procédures qui peuvent être regroupées en deux types de chirurgie bariatrique :

#### **1. Les chirurgies restrictives**

##### **a) Anneau gastrique**

Cette intervention correspond à un anneau placé autour de l'estomac proximal qui ralentit physiquement le passage des aliments dans l'estomac. La capacité gastrique est réduite à 15-20 mL.

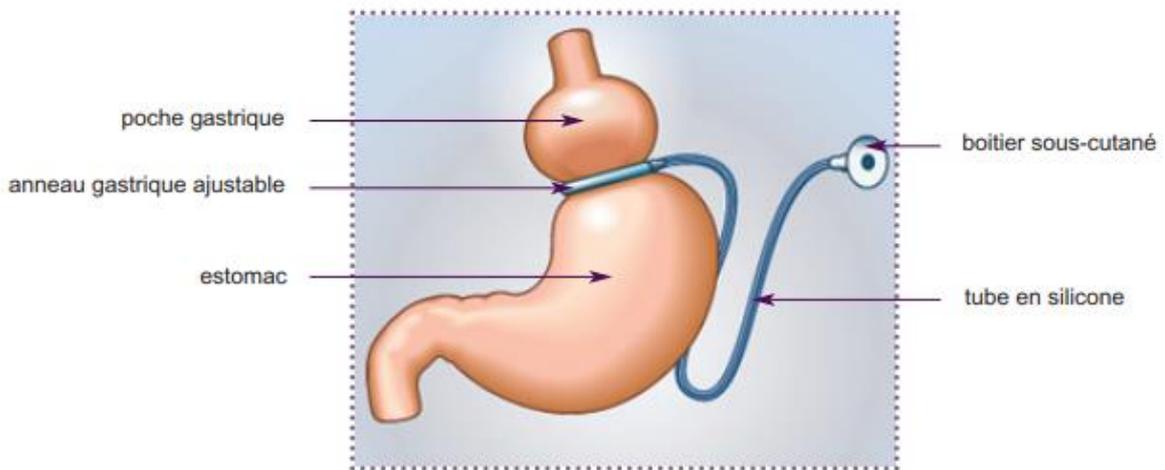


Figure 1 : Technique de l'anneau gastrique ajustable (HAS)

### b) La sleeve

Pour la gastrectomie longitudinale, 80% de l'estomac est retiré, laissant un estomac de forme longitudinale de plus petite taille. Cela diminue l'aire de surface de l'estomac, avec une capacité de 60-80 mL.

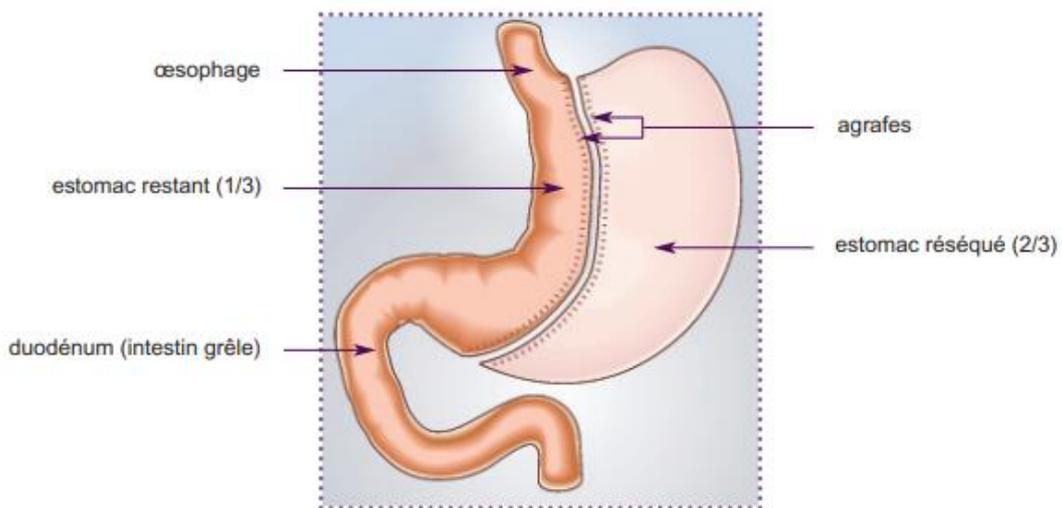


Figure 2 : Technique de la gastrectomie longitudinale (HAS)

## 2. Les chirurgies malabsorptives et restrictives

### a) By-pass gastrique

La dérivation gastrique de Roux-en-Y délimite un sac en haut de l'estomac de 15-30 mL le long de la petite courbure de l'estomac qui est isolé du reste et directement raccordé au jéjunum ce qui permet aux aliments de contourner la majorité de

l'estomac, 50-70 cm du jéjunum et la totalité du duodénum. Cela diminue l'aire de surface de l'estomac et de l'intestin. Ainsi, le mélange gastrique, important dans le processus de désintégration, est réduit (2). Chez le patient qui a recours au RYGB, les sécrétions biliaires sont retardées et mélangées avec le contenu du côlon uniquement dans le canal commun à la partie inférieure de l'intestin grêle. Il est donc possible que la dissolution des médicaments lipophiles soit retardée ou altérée.

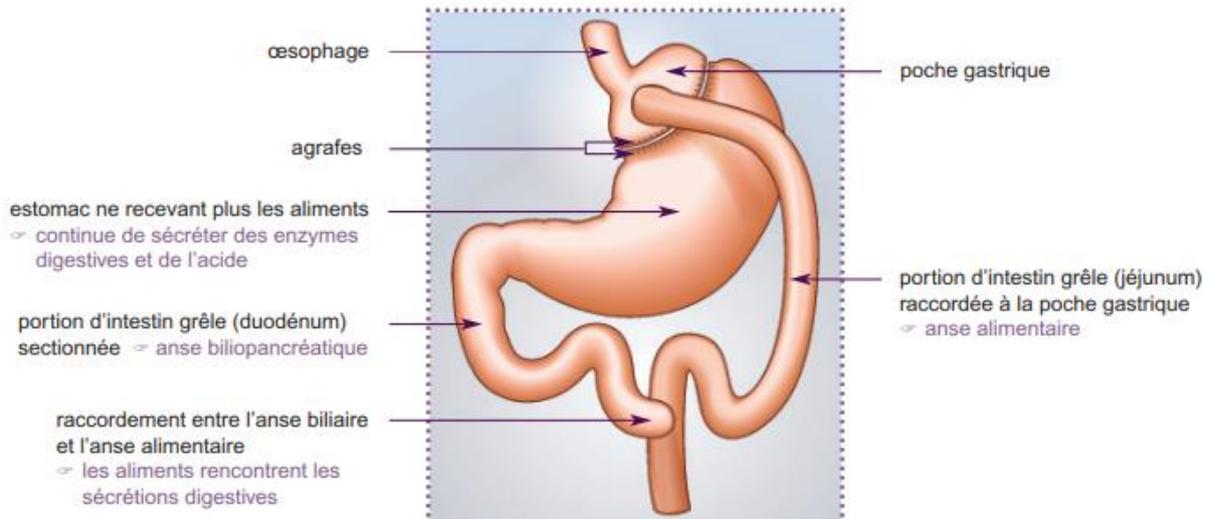


Figure 3 : Technique du bypass gastrique (HAS)

#### b) La dérivation biliopancréatique

Pour la dérivation biliopancréatique (BPD), l'entièreté du jéjunum et du duodénum sont court-circuités et l'estomac est directement connecté à l'iléon distal (15). Le volume gastrique est réduit à 100-175 mL par gastrectomie. En raison des préoccupations liées à l'absorption des nutriments lors de la BPD, elle est rarement pratiquée aujourd'hui.

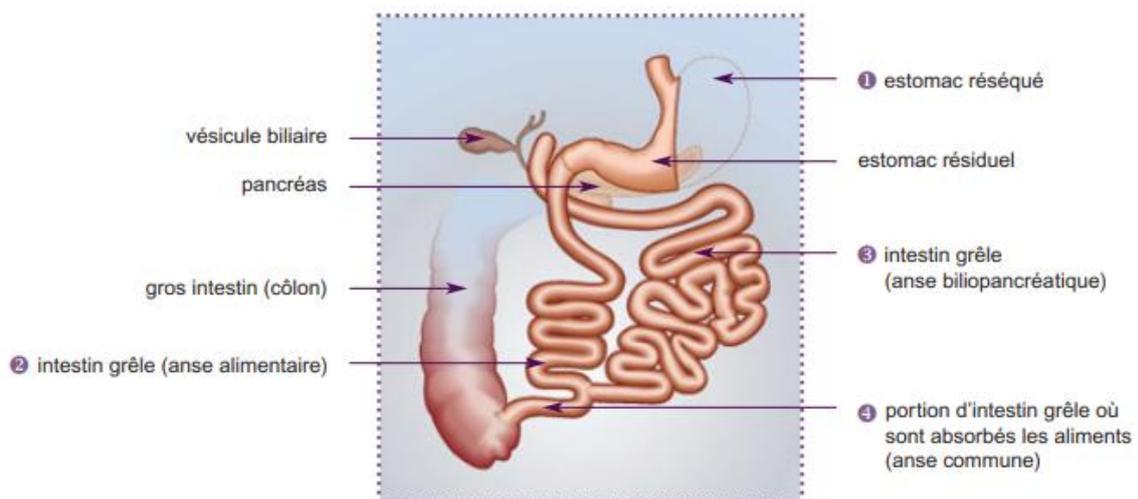


Figure 4 : Technique de la dérivation biliopancréatique (HAS)

Dans les chirurgies restrictives, trois paramètres pharmacocinétiques sont altérés :

- La motilité gastrique
- Le volume gastrique (réduit)
- Le pH gastrique (augmenté)

Pour les chirurgies également malabsorptives, la longueur intestinale diminue. Cela implique une diminution du contact avec les acides biliaires, les transporteurs de protéine et les isoenzymes CYP3A4 (18). Les chirurgies uniquement restrictives entraîneraient donc, théoriquement, moins de modifications pharmacocinétiques. Les différentes modifications pharmacocinétiques sont présentées dans la Figure 5.

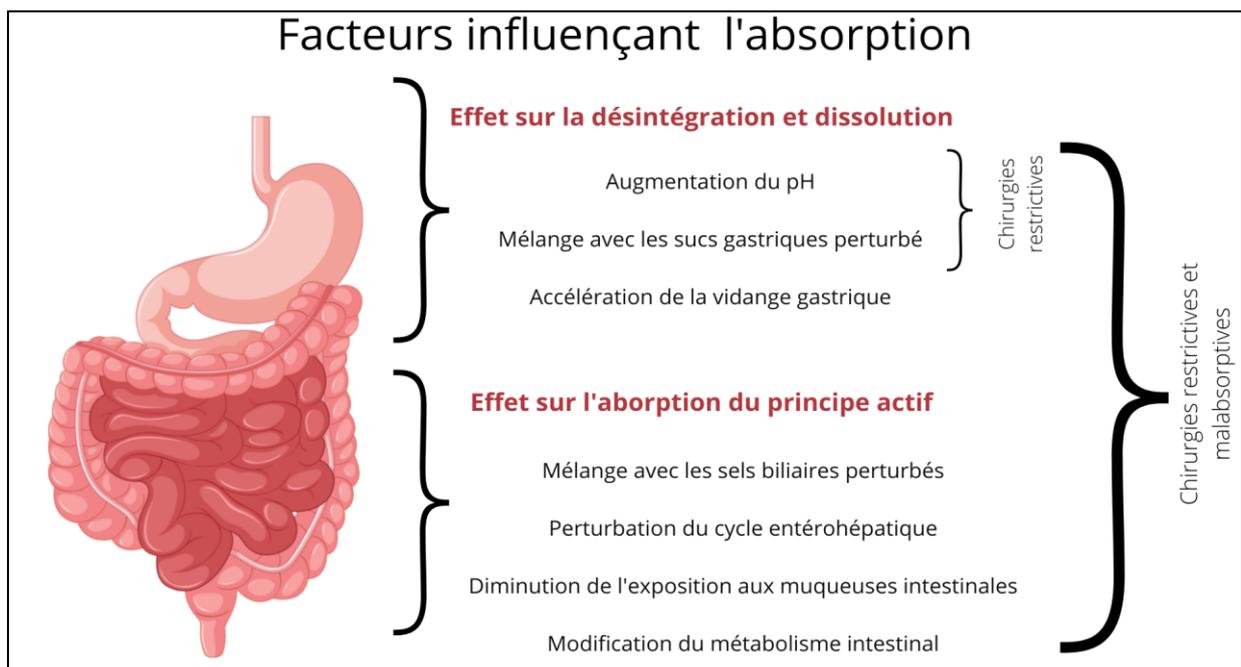


Figure 5 : Effet théorique des diverses procédures bariatriques sur les facteurs influençant l'absorption des médicaments (adaptée de (19))

### 3. Absorption

L'absorption comprend plusieurs étapes avec tout d'abord la désintégration et dissolution du médicament. Ces deux étapes dépendent du pH, du remplissage et de la motilité gastrique (20).

La phase de désintégration est souvent l'étape limitante pour l'absorption d'une molécule (21). Sa vitesse dépend de la procédure de fabrication du médicament, du

pH gastrique et de la capacité à obtenir un mélange gastrique. La vitesse de désintégration selon la forme galénique est représentée dans la Figure 6.

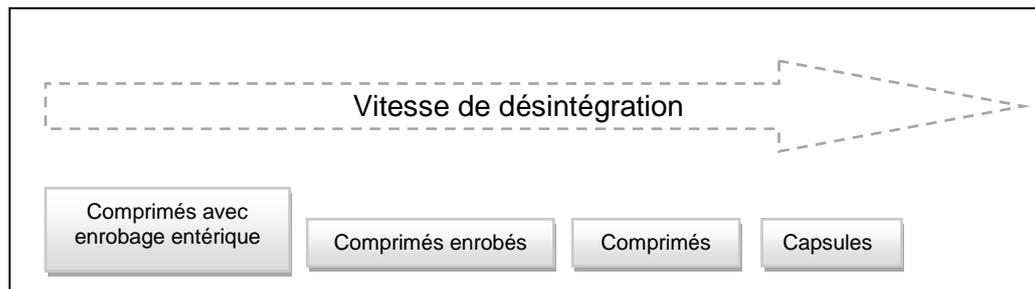


Figure 6 : Vitesse de désintégration des médicaments selon leur procédé de fabrication (adaptée de (21))

Depuis l'estomac, la molécule est ensuite transférée dans l'intestin grêle. La réduction de la longueur intestinale est susceptible d'entraîner une absorption incomplète ou modifiée des formes orales, et principalement les formes LP ou enrobées.

#### 4. Distribution

Avec la perte de poids, une modification de certains paramètres de distribution est attendue, comprenant des Vd diminués secondairement à la réduction des tissus adipeux et du volume sanguin. Cela concerne principalement les médicaments lipophiles.

#### 5. Métabolisme

L'intestin grêle contient de nombreuses enzymes impliquées dans le métabolisme (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5 et P-gp).

L'expression de la P-gp augmente à partir de l'intestin proximal jusqu'à l'intestin grêle distal. Inversement, l'expression du CYP3A4 diminue du jéjunum vers l'iléon (22). Les procédures contournent une partie de l'intestin riche en enzymes métaboliques donc peuvent hypothétiquement changer la biodisponibilité de certaines molécules. Il pourrait cependant y avoir une adaptation intestinale à plus long terme et une régulation positive des enzymes CYP 3A4 qui sont contournées (23).

Le processus de biodisponibilité peut être divisée en 3 parties : (24)

- La fraction de la drogue absorbée par le tractus gastro-intestinal ( $F_A$ )
- La fraction de la drogue qui échappe au métabolisme de la paroi intestinale ( $F_G$ )
- La fraction de la drogue qui échappe au métabolisme hépatique ( $F_H$ )

Les modifications anatomiques vont plutôt affecter les fractions  $F_A$  et  $F_G$ , tandis que la perte de poids affectera les fractions  $F_G$  et  $F_H$ .

Les changements pharmacocinétiques peuvent être permanents ou temporaires. Ils disparaissent partiellement ou complètement à mesure que l'organisme s'adapte aux altérations effectuées durant la chirurgie. En effet, la partie proximale de l'intestin grêle représente la surface d'échange la plus importante par unité de longueur, et, en son absence, il a été décrit un phénomène d'adaptation de l'intestin (anse commune) par hypertrophie de la muqueuse permettant d'augmenter les surfaces d'échange dans l'intestin restant (21) pour une absorption adéquate. Ce mécanisme compensatoire n'a pas été étudié jusqu'à présent. Globalement, la diminution de l'absorption de certains médicaments en raison d'une modification de l'anatomie du tractus gastro-intestinal serait plutôt initiale tandis que l'augmentation de concentration de certains médicaments en raison d'une diminution du  $V_d$  résultant d'une perte de poids serait plutôt différée.

#### **D. Complications de la chirurgie bariatrique**

Les complications à court terme comprennent l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse, la fuite anastomotique, l'infection de plaie, la hernie incisionnelle, les vomissements, le dumping-syndrome, l'obstruction gastro-intestinale supérieure et l'hypoglycémie hyperinsulinémique endogène (25).

A long terme, une malnutrition protéino-calorique, une maladie osseuse métabolique, des troubles hépatiques, des carences en calcium, fer, vitamine B1, vitamine B9, B12 et D peuvent être observés (26).

Aucune étude ne décrit l'épidémiologie du risque iatrogène dans cette population.

Une étude réalisée au Royaume-Uni a répertorié les molécules les plus prescrites avant une chirurgie bariatrique comprenant les statines, les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP), les anti-H2 et la metformine et les molécules les plus prescrites après la chirurgie bariatrique qui sont le paracétamol, les opioïdes, les IPP et anti-H2, l'héparine et les antibiotiques (27). La consommation d'antidiabétiques, hypolipémiants et antihypertenseurs est en effet réduite après la chirurgie, avec une amélioration des comorbidités associées. En revanche, la consommation de supplémentation vitaminique et de médicaments à visée digestive augmente (28).

Une prophylaxie à base d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) est prescrite d'emblée pour une durée de 3 à 6 mois en raison des risques d'ulcères (16). Pour réduire le risque thrombotique, des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont prescrites. Les dernières recommandations européennes de la société européenne d'anesthésiologie (ESA, *European Society of Anesthesiology*) sur la prévention du risque thromboembolique en post-chirurgie bariatrique chez l'obèse ont été publiées en 2018 à partir d'une revue de la littérature (29):

- En cas de risque thromboembolique faible, une HBPM est recommandée à une dose de 3000 à 4000 UI/12h
- En cas de risque thromboembolique élevé, la dose de l'HBPM pourra être augmentée à une dose de 4000 à 6000 UI/12h

Dans la mesure où la chirurgie bariatrique peut avoir un impact sur la biodisponibilité et le métabolisme des médicaments per os en modifiant l'absorption, le métabolisme hépatique et intestinal et l'activité des transporteurs d'efflux, il est possible qu'elle puisse entraîner un risque de diminution de l'efficacité, une inefficacité ou une toxicité médicamenteuse. L'impact clinique de ces modifications reste en grande partie inconnu (30).

## **II. Objectif de l'étude**

L'objectif de ce travail est de décrire les cas d'effets indésirables médicamenteux survenus dans un contexte de chirurgie bariatrique à partir des cas de notifications spontanées recensés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) afin d'identifier les classes médicamenteuses impliquées et le type de risque associé, en fonction du type de chirurgie.

### **III. Matériels et méthodes**

#### **A. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective des cas recensés dans la BNPV depuis sa création à juin 2021. Tous les cas contenant dans les antécédents du patient ou dans le narratif les mots clefs « bariatrique », « by-pass », « bypass », « sleeve », « anneau gastrique », et « gastrectomie longitudinale » ont été extraits.

#### **B. La Base Nationale de Pharmacovigilance**

Le système de pharmacovigilance regroupe 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui recueillent, documentent, analysent et enregistrent les déclarations provenant de notifications spontanées des professionnels de santé et des patients. Ces CRPV sont pilotés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui centralise les EIM sous forme anonymisée dans la BNPV. Un EIM est défini comme une « Réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) » (31).

Tous les effets indésirables des cas sont codés dans la BNPV grâce à une classification hiérarchique (MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities) de termes regroupés par SOC (System Organ Class). Quatre niveaux hiérarchiques sont appliqués : les groupes de termes de haut niveau : HLG (High Level Group Term), les groupes de termes de bas niveau : HLT (High Level Term), les termes préférentiels : PT (Preferred Term) et les termes de plus bas niveau : LLT (Low Level Term). Cela permet une extraction de cas avec des termes similaires.

## **C. Critères de l'étude**

### **1. Critères d'inclusion**

Les cas inclus dans cette étude sont les cas avec impact de la chirurgie bariatrique sur le traitement du patient en termes :

- D'inefficacité
- De toxicité/surdosage
- De déséquilibre de traitement

### **2. Critères d'exclusion**

Les cas exclus de cette étude sont les cas avec :

- Administration médicamenteuse par voie injectable.
- Chirurgie bariatrique comme antécédent du patient mais sans relation avec l'EIM déclaré.
- Chronologie incompatible ou autre étiologie plus évidente à la manifestation observée (allergie...)
- Données insuffisantes pour conclure sur un rôle de la chirurgie dans la survenue de l'EIM.

## **D. Recueil des informations**

Pour chaque cas, les données recueillies sont :

- Concernant le patient :
  - o Antécédents
  - o Sexe, âge
  - o Taille, poids, IMC
  - o Type de chirurgie bariatrique
- Concernant l'effet indésirable observé :
  - o Type d'effet : surdosage, inefficacité ou déséquilibre
  - o Délai de survenue de l'effet
  - o Médicament(s) suspecté(s) (et forme galénique)

- Voie d'administration du médicament
- Classe thérapeutique des médicaments suspects
- Nombre de médicaments suspectés
- Médicaments concomitants

Les effets déclarés ont été classés en deux catégories :

- Direct (lorsque la chirurgie bariatrique entraîne directement un impact sur la pharmacocinétique du médicament)
- Indirect (lorsque la chirurgie bariatrique entraîne un effet indésirable qui entraîne lui-même un impact sur la pharmacocinétique ou l'action du médicament)

## IV. Résultats

### A. Sélection des cas

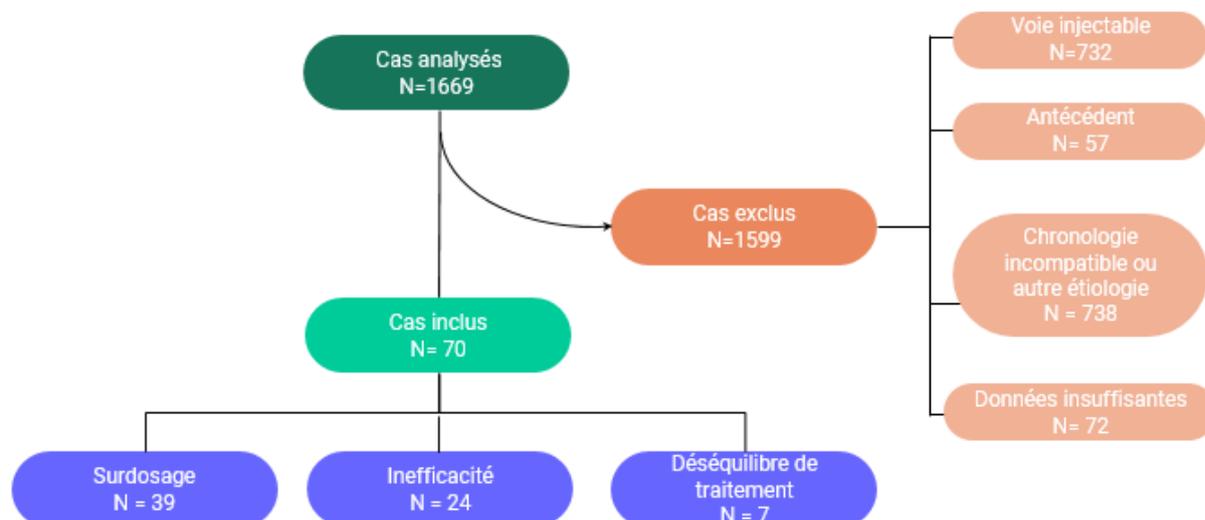


Figure 7 : Flow chart de la sélection des cas de l'étude

### B. Population de l'étude

Soixante-dix patients ont présenté un effet indésirable médicamenteux après une modification de la pharmacocinétique de leur traitement per os suite à une chirurgie bariatrique. La moyenne d'âge des patients était de 53,3 ans. Les femmes étaient plus représentées que les hommes avec une proportion de 58,6% (n= 41).

Dans les antécédents, les principales comorbidités retrouvées étaient :

Comorbidité	Nombre de patients
Hypertension artérielle	20
Diabète	17
Syndrome d'apnée du sommeil	11

Tableau 2 : Principales comorbidités

Concernant le type de chirurgie bariatrique, il s'agissait d'un bypass gastrique dans 46 % des cas, suivi de la sleeve (24%) et de l'anneau gastrique (19%) :

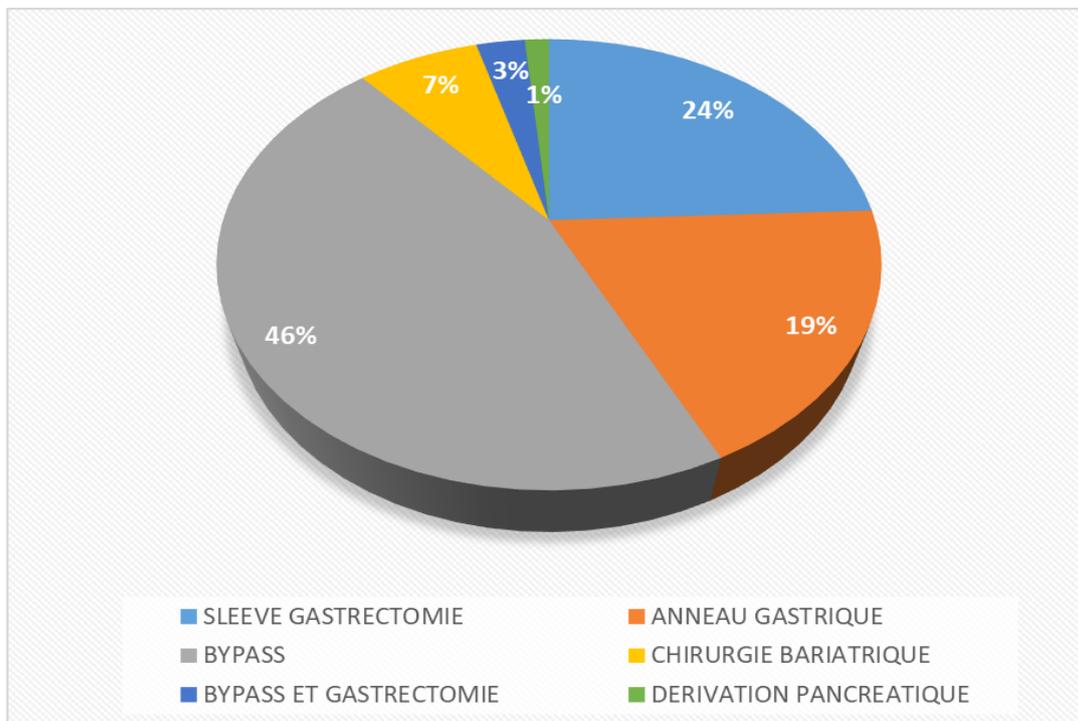


Figure 8 : Répartition des chirurgies bariatriques

Concernant l'IMC, sur 36 patients (information manquante dans 49% des cas), les patients étaient répartis tel que :

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	% de patients
< 16,5	0%
16,5 – 18,5	5,6%
18,5 – 25	13,9%
25 – 30	22,2%
30 – 35	2,8%
35 – 40	33,3%
>40	22,2%

Tableau 3 : Répartition de l'IMC

Ainsi, les EIM rapportés surviennent dans une très grande majorité des cas chez des patients encore obèses (58,3%) ou en surpoids (22,2%).

La répartition des cas inclus se divise en 3 groupes :

- Surdosage
- Inefficacité
- Déséquilibre de traitement

Le délai de survenue est réparti de la façon suivante :

<b>Délai de survenue après la chirurgie</b>	<b>Nombre de cas</b>
<b>&lt; 1 mois</b>	18
<b>1 – 6 mois</b>	6
<b>6 mois – 1 an</b>	4
<b>1 an – 5 ans</b>	17
<b>&gt;5 ans</b>	11
<b>NA</b>	14

Tableau 4 : Délai de survenue

Cela suggère que les deux périodes les plus à risque d'EIM se situent plutôt précocement après la chirurgie ou dans les années qui suivent.

Concernant les effets déclarés, il s'agissait d'un effet direct de la chirurgie bariatrique dans 67 cas et d'un effet indirect dans 3 cas. La répartition des 14 classes médicamenteuses retrouvées impliquées dans les cas inclus est indiquée dans le tableau ci-dessous :

<b>Classes médicamenteuses</b>	<b>Nombre de cas recensés</b>
<b>Anticoagulants</b>	31
<b>Antiplaquettaires</b>	12
<b>Antiépileptiques</b>	4
<b>Antidiabétiques</b>	3
<b>Normothymiques</b>	3
<b>Antalgiques</b>	2
<b>Anti-hypertenseurs</b>	2
<b>Antiviraux</b>	2
<b>Statines</b>	1
<b>Antidépresseurs</b>	1
<b>Antibiotiques</b>	1
<b>Immunosuppresseurs</b>	1
<b>Corticoïdes</b>	1
<b>Autres</b>	5

Tableau 5 : Classes médicamenteuses impliquées

## C. Par classe médicamenteuse

### 1. Les anticoagulants

C'est la classe la plus représentée avec 31 cas. On retrouve 18 cas avec les Antivitamines K (AVK) et 13 cas avec les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) :

	Surdosage	Inefficacité	Déséquilibre
<b>AVK</b>	12	0	6
<b>AOD</b>	3	10	0

Tableau 6 : Répartition des cas sous AVK et AOD par type d'effet observé

#### a) Les AVK

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>Previscan®</b> (fluindione)	Anneau gastrique	3	Surdosage	Direct
		2	Déséquilibre	Direct
	Sleeve gastrectomie	1	Déséquilibre	Direct
		1	Surdosage	Direct
	Bypass	1	Déséquilibre	Direct
		4	Surdosage	Direct
Chirurgie bariatrique	1	Surdosage	Direct	
<b>Sintrom®</b> (acénocoumarol)	Sleeve gastrectomie	1	Surdosage	Direct
				Direct
<b>Coumadine®</b> (warfarine)	Sleeve gastrectomie	1	Déséquilibre	Direct
	Bypass	1	Déséquilibre	Direct
		1	Surdosage	Direct
	Chirurgie bariatrique	1	Surdosage	Direct

Tableau 7 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les AVK

Dans la plupart des cas, un rôle indirect de la dénutrition comme suite de la chirurgie bariatrique sur l'efficacité du traitement est possible. Le manque d'apport en vitamine K peut en effet se surajouter à l'effet direct de la chirurgie sur la PK des AVK et entraîner une addition des effets toxiques et un déséquilibre durant plusieurs semaines.

## b) Les AOD

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>Xarelto®</b> (rivaroxaban)	Sleeve gastrectomie	2	Inefficacité	Direct
		2	Surdosage	Direct
	Anneau gastrique	1	Inefficacité	Direct
	Chirurgie bariatrique	1	Inefficacité	Direct
<b>Pradaxa®</b> (dabigatran)	Anneau gastrique	2	Inefficacité	Direct
	Chirurgie bariatrique	1	Inefficacité	Direct
<b>Eliquis®</b> (apixaban)	Sleeve gastrectomie	1	Inefficacité	Direct
	Anneau gastrique	1	Surdosage	Direct
	Bypass	2	Inefficacité	Direct

Tableau 8 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les AOD

## 2. Les antiplaquettaires

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>clopidogrel</b>	Sleeve gastrectomie	2	Surdosage	Direct
<b>acide acétylsalicylate de lysine</b>	Bypass	5	Surdosage	Direct
	Anneau gastrique	2	Surdosage	Direct
	Chirurgie bariatrique	1	Surdosage	Direct
<b>clopidogrel + acide acétylsalicylate de lysine</b>	Sleeve gastrectomie	2	Surdosage	Direct

Tableau 9 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antiplaquettaires

## 3. Les antiépileptiques

Trois molécules différentes ont été impliquées :

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>lamotrigine</b>	Sleeve gastrectomie	1	Inefficacité	Direct
	Bypass	1	Surdosage	Direct
<b>valpromide</b>	Bypass	1	Inefficacité	Direct
<b>oxcarbazépine</b>	Bypass	1	Surdosage	Direct

Tableau 10 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antiépileptiques

Le cas de surdosage à la lamotrigine concerne une patiente traitée pour une épilepsie généralisée idiopathique sévère. Un dosage de ses traitements antiépileptiques retrouve une concentration de 21 µg/mL pour une norme comprise entre 2 et 15, sans notion de modification récente du traitement.

Le cas d'inefficacité au valpromide est découvert devant des concentrations sériques faibles. Une augmentation de la posologie n'a pas permis, dans ce cas, d'augmenter les concentrations sériques.

#### 4. Les antidiabétiques

Trois cas impliquant des antidiabétiques ont été rapportés :

molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>metformine</b>	Sleeve gastrectomie	2	Surdosage	<b>Indirect</b>
<b>dapagliflozine</b>	Bypass	1	Inefficacité	Direct

Tableau 11 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antidiabétiques

Les deux cas de surdosage à la metformine surviennent par effet indirect de la sleeve gastrectomie sur l'élimination du médicament. Dans les deux cas, le surdosage est survenu suite aux vomissements post-chirurgie ayant entraîné une déshydratation puis une insuffisance rénale aiguë. L'accumulation de metformine a engendré une acidose lactique pour ces deux patients.

#### 5. Les normothymiques

Nous décrivons trois cas avec le lithium :

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>lithium</b>	Bypass	1	Surdosage	Direct
		1	Inefficacité	Direct
	Sleeve gastrectomie	1	Surdosage	<b>Indirect</b>

Tableau 12 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les normothymiques

Le cas d'inefficacité survient avec la forme LP du Teralithe®. Malgré l'augmentation progressive des doses, la lithiémie n'a pas augmenté et est restée infra-thérapeutique sur plusieurs contrôles. La patiente ne présente pas de problèmes d'observance.

Le cas de surdosage indirect est causé par défaut d'apport hydrique suite à la chirurgie (modification d'apport de sodium et de liquides). La déshydratation a engendré une insuffisance rénale aiguë avec intoxication au lithium.

## 6. Les antalgiques

Cela concerne des antalgiques de palier III :

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>Actiskenan®</b> (morphine sulfate)	Bypass	1	Surdosage	Direct
<b>Oxycontin®</b> (oxycodone)	Bypass	1	Inefficacité	Direct

Tableau 13 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antalgiques

Dans le cas de surdosage, le patient a présenté une myoclonie et une encéphalopathie. La réduction de posologie a permis un rétablissement.

## 7. Les antihypertenseurs

Dans ces cas, plusieurs molécules sont suspectées :

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>Burinex®</b> (bumétanide) <b>Exforge®</b> (amlodipine/valsartan)	Sleeve gastrectomie	1	Déséquilibre	Direct
<b>Rasilez Hct®</b> (aliskiren/hydrochlorothiazide) <b>Phyiotens®</b> (moxonidine) <b>Bisoprolol</b>	Bypass et sleeve gastrectomie	1	Surdosage	Direct

Tableau 14 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antihypertenseurs

Dans le premier cas, 9 jours après la chirurgie, le patient présente une insuffisance rénale aiguë et une hypotension. La réhydratation, la diminution de posologie de bumétanide et l'arrêt de l'Exforge® permettent une amélioration.

Dans le deuxième cas, les mêmes effets sont survenus un mois après la chirurgie. L'arrêt des traitements suspectés a permis un rétablissement.

## 8. Les antiviraux

Parmi les cas inclus, deux cas impliquent des antiviraux : un avec un anti-VHB (analogue nucléosidique) et un anti-VIH (anti-protéase) :

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>Baraclude®</b> (entécavir)	Bypass	1	Inefficacité	Direct
<b>Prezista®</b> (darunavir)	Anneau gastrique	1	Inefficacité	Direct

Tableau 15 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant les antiviraux

Le premier cas s'est manifesté par une réactivation virale post-bypass. L'observance était bonne et la recherche de mutation et de résistance était négative. La prise de la forme buvable du Baraclude® avec une augmentation de posologie a permis d'obtenir des taux sanguins significatifs.

Le deuxième cas concerne l'apparition d'une charge virale détectable après la pose de l'anneau gastrique. Le dosage des autres molécules était dans les normes. La posologie du Prezista® a été augmentée pour rendre la charge virale indétectable.

## 9. Autres

Molécule	Type de chirurgie	Nombre de cas	Impact de la chirurgie	Type d'effet
<b>STATINES</b>				
<b>atorvastatine</b>	Bypass	1	Surdosage	Direct
<b>ANTIDEPRESSEURS</b>				
<b>venlafaxine LP</b>	Bypass	1	Inefficacité	Direct
<b>ANTIBIOTIQUES</b>				
<b>dalacine amoxicilline</b>	Bypass	1	Inefficacité	Direct
<b>IMMUNOSUPPESSEURS</b>				
<b>azathioprine</b>	Dérivation biliopancréatique avec switch duodéal	1	Inefficacité	Direct
<b>CORTICOIDES</b>				
<b>prednisone</b>	Bypass	1	Inefficacité	Direct
<b>MYORELAXANT</b>				
<b>mexiletine</b>	Bypass	1	Surdosage	Direct
<b>INHIBITEUR DE TYROSINE KINASE</b>				
<b>imatinib dasatinib</b>	Sleeve gastrectomie	1	Inefficacité	Direct
<b>LAXATIF</b>				
<b>Moviprep® (polyéthylène glycol)</b>	Bypass	1	Inefficacité	Direct
<b>PSYCHOSTIMULANT</b>				
<b>Concerta® LP (méthylphénidate)</b>	Bypass	1	Inefficacité	Direct
<b>ANTI-PARASITAIRE</b>				
<b>métronidazole</b>	Bypass	1	Surdosage	Direct
<b>ANTI-TUBERCULEUX</b>				
<b>Rifinah® (rifampicine, isoniazide)</b>	Sleeve gastrectomie	1	Surdosage	Direct

Tableau 16 : Impact et type d'effet en fonction du type de chirurgie pour les cas impliquant différents médicaments

Parmi ces cas, certains illustrent bien les problématiques qui peuvent être rencontrées après une chirurgie bariatrique. Par exemple, le cas de surdosage en mexiletine est le reflet du problème de dissolution des médicaments suite à la chirurgie : un bézoard s'est formé avec l'accumulation des comprimés non dissouts. Le cas impliquant le Moviprep® reflète les troubles de la vidange gastrique suite à la

chirurgie ayant entraîné une inefficacité du produit pour la coloscopie programmée. Enfin, on peut citer le cas du patient traité pour une LMC qui a présenté une inefficacité à plusieurs lignes de traitement par ITK, tout d'abord à l'imatinib puis au dasatinib avec dans les deux cas une absence de réponse optimale. Une 3<sup>ème</sup> ligne par ponatinib a finalement été instaurée avec une tolérance correcte et une efficacité à 3 et 6 mois (BCR-ABL = 0,67% et BCR-ABL = 0,58%).

## V. Discussion

Cette étude rétrospective des cas issus de la BNPV a permis d'analyser 70 observations d'effets indésirables survenus dans un contexte de chirurgie bariatrique. Il s'agissait dans la grande majorité des cas d'un effet direct de la chirurgie à l'origine de surdosage (39 cas), d'inefficacité de traitement (24 cas), ou de difficultés à équilibrer un traitement (7 cas) avec un délai de survenue pouvant être assez précoce après la chirurgie (dans ¼ des cas). Dans 26% des cas, l'effet est survenu dans le premier mois après la chirurgie et dans 24% des cas il est survenu plus de 5 ans après. Les cas exclus étaient majoritaires avec 732 cas d'administration par voie injectable (intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée...), 57 cas où la chirurgie bariatrique est un des antécédents du patient mais sans relation avec l'effet déclaré, 738 cas où la chronologie n'est pas compatible ou une autre étiologie est mise en évidence et 72 cas où les données étaient insuffisantes pour conclure sur un rôle de la chirurgie dans la survenue de l'EIM. La chirurgie bariatrique la plus représentée dans nos cas était le bypass gastrique avec 46% des cas. Les classes médicamenteuses les plus concernées étaient les anticoagulants (44%), les anti-plaquettaires (17%) et les anti-épileptiques (6%).

Cette étude, réalisée à partir des cas recensés dans la BNPV, a permis d'appréhender et de décrire les événements indésirables iatrogènes en « vie réelle » dans cette population de patients pour lesquels ce type de données est très rare. Cela constitue une première approche fournissant des informations pratiques qui peuvent être utiles au clinicien et pharmacien pour la prescription, la connaissance et la surveillance des risques liés à une classe de médicament donnée, le suivi thérapeutique pharmacologique à mettre en œuvre...

Cependant, cette étude ne comprend qu'un petit nombre de cas par classe médicamenteuse. La sous-notification et les informations manquantes constituent des limites bien décrites dans ce type d'étude. De plus, la manière de renseigner les cas et de décrire ou coder une situation clinique peut parfois être hétérogène d'un pharmacovigilant à l'autre. Cela rend l'extraction des cas compliquée et nécessite un lourd travail de tri qui aboutit à peu de cas retenus en finalité. Ainsi, d'autres mots clefs auraient peut-être permis d'extraire et donc d'inclure plus de cas. Les mots clefs « dérivation de l'intestin », « réduction de l'estomac », « chirurgie malabsorptive »,

« chirurgie restrictive », « chirurgie de l'obésité », « chirurgie de perte de poids », « chirurgie métabolique » ou encore « gastrectomie » auraient pu être utilisés.

Ainsi, à ce stade, cette étude ne permet pas d'apporter des preuves sur des liens de causalité et de définir une conduite à tenir mais bien de relever la réalité de ce risque, même s'il est compliqué de distinguer l'impact spécifique de chaque chirurgie.

De plus, d'autres facteurs peuvent entrer en ligne de compte dans ces EIM : l'influence de l'âge, l'utilisation concomitante d'autres médicaments (inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques), ainsi que les fonctions rénales et hépatiques qui ne sont pas toujours évaluées ou renseignées et qui peuvent être modifiées par la prise en charge chirurgicale. Tous ces facteurs peuvent affecter la PK des médicaments et potentiellement biaiser les résultats de l'étude.

Enfin, certaines informations manquent pour interpréter plus précisément les résultats :

- IMC avant ET après la chirurgie
- Dosage du médicament ou bilan biologique avant ET après la chirurgie (nous n'avons pas toujours l'information)
- Suivi régulier à 3, 6 et 12 mois non réalisé/précisé
- Pas de données pharmacocinétiques mesurées : C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC, C<sub>min</sub> (la C<sub>min</sub> évalue l'inobservance et +/- la malabsorption intestinale)

De manière générale, les changements pharmacocinétiques observés sont médicament-dépendant, chirurgie-dépendant et patient-dépendant. Ils dépendent à la fois des propriétés physicochimiques de la molécule (pKa, poids moléculaire, solubilité) mais également des propriétés du tractus gastro-intestinal (pH, débit sanguin, temps de transit intestinal et surface d'absorption) (32) et du patient (poids, comorbidités, composition corporelle). Les variations sont à la fois inter- et intra-individuelles. Il est alors difficile de prévoir, à l'échelle de l'individu, l'évolution des concentrations plasmatiques d'un médicament suite à une chirurgie. Il est complexe de différencier l'impact de la chirurgie bariatrique (modification anatomique) et de la perte de poids sur la PK du médicament. Assez peu d'informations sur le site d'absorption précis des médicaments sont disponibles. La plupart des informations relatives aux sites d'absorption se trouvent en théorie dans les monographies des

médicaments. Toutefois, cette information y est rarement mentionnée et, dans la littérature, les informations sont parfois discordantes ou imprécises. L'absorption n'est pas le seul paramètre à prendre en compte, la variation de la biodisponibilité est à considérer. Il ne s'agit pas systématiquement de diminution de l'absorption, cependant, la notion d'augmentation de l'absorption semble assez contre-intuitive puisque l'on shunte une partie de l'appareil digestif. Cela pourrait s'expliquer par la diminution du temps de transit intestinal qui entraînerait dans certains cas une absorption plus rapide du médicament (23). Pour une même molécule, une combinaison de facteurs peut entrer en jeu et se contrebalancer. Par exemple, une augmentation du pH gastrique peut diminuer l'absorption d'une molécule au niveau de l'estomac mais une diminution du métabolisme intestinal de cette molécule pourrait augmenter sa concentration dans le sang, avec, in fine un impact clinique difficile à anticiper.

Il existe assez peu de données dans la littérature sur la iatrogénie suite à une chirurgie bariatrique. Très souvent, il s'agit surtout de données issues de cas rapportés et d'études rétrospectives qui peuvent impliquer quelques difficultés d'interprétation liées notamment à la polymédication des patients et à de possibles interactions médicamenteuses assez peu évoquées sans oublier les éventuelles interactions nutriments-médicaments. Toutefois, dans les données de la littérature, les EIM surviennent, comme dans notre étude de manière plutôt variable après la chirurgie. Le premier mois post-chirurgie reste la période la plus à risque avec nécessité d'adaptation des traitements et de surveillance clinique et pharmacologique.

Cette étude a permis de mettre en évidence une représentation importante de la classe des anticoagulants. En effet, les complications thromboemboliques représentent la principale cause de morbidité et 50% de la mortalité après chirurgie bariatrique (33). Les facteurs de risque, en plus de l'obésité elle-même, sont les antécédents thromboemboliques, l'âge avancé, le tabagisme, le syndrome d'apnée du sommeil, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, la thrombophilie et la contraception orale. De nombreuses études indiquent un risque prolongé d'événements thrombotiques, notamment en raison de la prise alimentaire imprévisible chez certains patients, nécessitant un traitement de 3-4 semaines. Les

anticoagulants représentent donc une classe médicamenteuse très importante et très utilisée chez ces patients à risque.

Comme attendu au vu des données de la littérature, cette étude a démontré un impact des chirurgies bariatriques sur cette classe de médicaments. Cet impact n'est pas anodin avec un risque d'EIM potentiellement graves en lien avec une inefficacité (thrombose) ou avec un surdosage (hémorragie). Concernant les AVK, pour lesquels le suivi de l'INR est assez simple à mettre en œuvre, les cas impliquant la warfarine sont les plus fréquemment retrouvés dans la littérature. Selon plusieurs cas publiés (34), il semblerait que la warfarine soit absorbée au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle proximal. Après une chirurgie bariatrique, son absorption semble variable (20). En effet, nous retrouvons le cas d'une patiente traitée et équilibrée par warfarine pour fibrillation atriale. Trois mois après la chirurgie, l'INR était retrouvé à 1,3 (35), suggérant une diminution de l'efficacité dans les premiers mois suivant la chirurgie. Dans une autre étude rétrospective, les doses nécessaires pour les patients après un bypass sont d'abord diminuées puis se normalisent après 6 mois suggérant une meilleure réponse à la warfarine (36). Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer cette variabilité :

- L'augmentation du pH dans l'estomac augmenterait le taux de warfarine dés-ionisée et donc son absorption passive
- Le régime alimentaire pauvre en vitamine K en période post-opératoire
- L'absorption de la vitamine K altérée par les modifications anatomiques

Les modifications observées seraient alors en partie liées à la pharmacocinétique du médicament et en partie liées à son mécanisme d'action.

Ainsi, après plusieurs mois (au moins 6), les diverses modifications anatomiques, les éventuels mécanismes compensatoires, les paramètres pharmacocinétiques et le régime alimentaire semblent atteindre un état d'équilibre. La stabilisation post-chirurgie est difficile et cela nécessite un suivi et des ajustements réguliers. Une des alternatives qui pourrait être proposée serait la forme buvable de Warfarine (AAC Autorisation d'Accès Compassionnel), les formes liquides étant préférables aux formes solides afin de shunter l'étape de dissolution (37). La supplémentation en vitamine K semble également indispensable dans cette situation. Cela devrait être évalué au cas par cas pour garantir une anticoagulation optimale.

Pour les AOD, les données disponibles concernant leurs sites d'absorption sont reprises dans le tableau ci-dessous (32) :

Molécule	Site d'absorption	Nature	Influence de l'alimentation
<b>Rivaroxaban</b>	Estomac Intestin grêle proximal	Peu hydrosoluble Très perméable	Augmentation de la biodisponibilité
<b>Apixaban</b>	Estomac Intestin grêle proximal	Très hydrosoluble Peu perméable	Pas d'impact
<b>Dabigatran</b>	Estomac proximal Duodénum	Peu hydrosoluble Très perméable	Pas d'impact

Tableau 17 : Site d'absorption des AOD

L'absorption du rivaroxaban dépendant de l'alimentation, un régime post-chirurgie peut potentiellement impacter sa biodisponibilité.

La disruption de la continuité gastro-intestinale après chirurgie bariatrique est donc susceptible de modifier l'absorption des AOD. Les modifications attendues sur la biodisponibilité des AOD sont reprises dans le tableau ci-dessous (38) :

Molécule	Sleeve gastrectomie	Bypass
<b>Rivaroxaban</b>	Réduction possible	Réduction possible
<b>Apixaban</b>	Improbable	Improbable
<b>Dabigatran</b>	Réduction possible	Réduction possible

Tableau 18 : Modifications attendues sur la biodisponibilité des AOD

Plusieurs études ou cas rapportés décrivent des concentrations diminuées d'AOD suite à une chirurgie bariatrique. Une étude rétrospective cas-témoin menée sur 18 patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique et traités par AOD montre une concentration plasmatique diminuée chez les patients sous **rivaroxaban** en post-sleeve ou anneau gastrique (39). L'absorption du dabigatran est pH-dépendante, sa formulation galénique associe d'ailleurs de l'acide tartrique afin de majorer l'absorption de la molécule. Nous retrouvons le cas d'une patiente présentant des concentrations infra-thérapeutiques de **dabigatran** suite au bypass (40). Nous retrouvons également le cas d'une patiente traitée par **apixaban** 4 ans après une sleeve gastrectomie. Au bout de 8 jours de prise, la patiente a présenté une thrombose. Bien que l'absorption de l'apixaban ne dépende pas du pH et ne soit pas modifiée par l'alimentation, la chirurgie semble tout de même avoir une incidence sur sa pharmacocinétique. Par ailleurs, des cas de saignement sous AOD sont aussi

décrits dans la littérature impliquant l'apixaban et le dabigatran. Dans les deux cas, les molécules étaient associées à de l'aspirine (41). Toutefois, l'impact de la chirurgie sur le métabolisme des AOD n'est pas encore bien défini (32). Les observations impliquant les AOD issues de notre étude reflètent aussi cette incertitude avec une grande majorité de cas d'inefficacité et quelques cas de surdosage.

Quelques recommandations existent concernant l'anticoagulation après une chirurgie bariatrique avec la warfarine comme anticoagulant de choix. Si le patient prend déjà ce traitement avant la chirurgie, les doses sont réduites immédiatement après puis augmentées plus tard, selon l'INR (42). En effet, le patient ingère moins de vitamine K dans la semaine qui suit l'opération, en raison du régime liquide (43). Si le patient est déjà sous anticoagulant oral direct (apixaban ou rivaroxaban), aucun ajustement de dose n'est à prévoir. La surveillance des concentrations sériques est tout de même recommandée (44).

Concernant les antiplaquettaires, tous les cas décrits dans cette étude sont des cas de surdosage caractérisés par des saignements (hémorragie, méléna, hématome ou hématomèse). Les deux molécules mises en cause sont le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). Le clopidogrel est une prodrogue absorbée à 50% par l'intestin. Son absorption est dépendante de la P-gp (45). Le clopidogrel est connu pour augmenter le risque de saignements suite à une chirurgie bariatrique (46). L'AAS est également une prodrogue, absorbée par diffusion passive au niveau de l'estomac sous forme désionisée et au niveau du duodénum sous forme ionisée. Dans une étude évaluant l'absorption de l'AAS avant et après bypass, une élévation de l'AUC et de la Cmax suggèrent également une absorption dans le jéjunum (47). Ces différents éléments peuvent expliquer que l'on ait plus facilement des surdosages avec ces molécules. Une étude de 2021 conclut que, même si l'activation plaquettaire est accrue chez les sujets obèses, une augmentation de posologie des antiplaquettaires n'est pas nécessaire (48).

Le tableau ci-dessous présente, pour chaque classe médicamenteuse impliquée, les données de la littérature et les recommandations, lorsqu'elles existent, pour la prise en charge après une chirurgie bariatrique.

Classe	Molécule	Type d'effet	Littérature/RCP	Recommandations/ Propositions
Anti-épileptiques	lamotrigine	Inefficacité	Diminution de l'efficacité suite à une chirurgie bariatrique (37).	Surveillance concentrations sériques pré et post-chirurgie (49).
		Surdosage	Absence de données.	
	valpromide	Inefficacité	Prodrogue métabolisée en acide valproïque. Cas de résistance au valpromide suite à une résection du grêle. (50).	Relais par acide valproïque.
	oxcarbazépine	Surdosage	Diminution de la filtration glomérulaire suite à la perte de poids (51).	Dose plus faible.
Anti-diabétiques	metformine	Surdosage	Augmentation de la concentration systémique de la metformine suite au RYGB (52).	Si dose maximale de metformine reçue, diminuer la dose car absorption accrue (20).
Normothymiques	lithium	Surdosage	Déshydratation post-RYGB : lithémie élevée (53).  Autres arguments (54) : -Changement d'alimentation (régime liquide) -Augmentation de l'absorption par augmentation du taux de dissolution du lithium (par augmentation du pH gastrique) -Diminution du Vd lié à la perte de poids -Modification du métabolisme hépatique -Modification de la concentration en protéines plasmatiques lié au lithium	<u>Préopératoire</u> : -Dosage préopératoire de la lithémie (valeur de base) -Evaluation clinique de l'humeur -Remplacer forme LP par forme LI -Dosage hebdomadaire dès le début du régime liquide -Diminution de la dose dès que le taux plasmatique approche 1,2 mmol/L  <u>Post-opératoire</u> : -Eduquer le patient à boire 2-3 L d'eau par jour -En cas de symptômes intestinaux post-opératoires (nausées/vomissements, diarrhées), doser lithémie et fonction rénale -Evaluation clinique de l'humeur -Diminution de la dose dès que le taux plasmatique approche 1,2 mmol/L - A partir de 6 semaines post-chirurgie, dosage mensuel (54)
		Inefficacité	Sous-dosage possible (55).	
Antalgiques	morphine sulfate	Surdosage	Augmentation du taux d'absorption de morphine (pics plasmatiques précoces et élevés) (56).	Fractionner la dose des formes à libération immédiate de morphine orale (57).
	oxycodone	Inefficacité	Diminution de l'absorption de l'oxycodone dans le syndrome du grêle court (58).	Patch de fentanyl en alternative (17).

<b>Anti-hypertenseurs</b>	bumétanide, amlodipine, valsartan	Déséquilibre	Diurétiques et diminution des apports hydriques (diminution de la sensation de soif et petite poche gastrique limitant la prise alimentaire et hydrique) : favorise une déshydratation voire une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (59).	Réévaluer les traitements anti-hypertenseurs après la chirurgie.
	aliskiren, hydrochlorothiazide	Surdosage	Cas de survenue d'insuffisance rénale aiguë après un bypass, facilitée par la prise d'anti-hypertenseurs type sartans ou IEC en période pré-opératoire (60).	Surveiller la tension chaque semaine le premier mois après la chirurgie puis mensuellement pendant trois mois.  Une réduction de la posologie des diurétiques est conseillée (59).
<b>Antiviraux</b>	entécavir	Inefficacité	Absence de données.	Absence de recommandations.
	darunavir	Inefficacité	Quelques cas de diminution transitoire de concentration de darunavir post-chirurgie avec un retour à la normale dans les semaines qui suivent (61).	Prendre le darunavir avec de la nourriture pour obtenir une réponse optimale (ce qui peut être difficile pour les patients ayant une petite poche gastrique) (62).
<b>Statines</b>	atorvastatine	Surdosage	Absorption variable de l'atorvastatine suite au bypass (20,63).	Pravastatine candidate idéale en post-chirurgie car hydrophile et non métabolisée par les CYP450 (64).  Après chirurgie : titrer les patients avec la plus petite dose possible de statine, tout en surveillant le bilan lipidique.
<b>Antidépresseurs</b>	venlafaxine	Inefficacité	Faible diminution de la concentration plasmatique de venlafaxine (non significative) (49).	Suivi thérapeutique pharmacologique (19). Utiliser la forme à libération immédiate (LI).
<b>Antibiotiques</b>	amoxicilline	Inefficacité	Cas d'une patiente (post-bypass) présentant une infection urinaire avec un échec des antibiotiques par voie orale, dont l'amoxicilline, malgré la bonne observance du traitement et la sensibilité aux antibiotiques. Seul un traitement anti-infectieux par voie IV a permis de traiter l'infection (65).	Absence de recommandations.

<b>Immunosuppresseurs</b>	azathioprine	Inefficacité	Prodrogue métabolisée en 6-mercaptopurine (6-MP). AUC du 6-MP plus faible lorsque l'azathioprine est absorbé uniquement au niveau du colon (66) (lors d'un court-circuit duodéno-jéjunal par exemple).	Suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs (10).
<b>Corticoïdes</b>	prednisone	Inefficacité	Deux cas d'inefficacité de la <i>dexaméthasone</i> : comprimés non dissouts à temps pour une résorption adéquate (67). Pas de cas avec la prednisone.	Absence de recommandations.
<b>Inhibiteurs de tyrosine kinase</b>	imatinib, dasatinib	Inefficacité	Plusieurs cas d'échec d'ITK après gastrectomie : un cas avec l'imatinib (68), un avec le nilotinib (69) et un avec le dasatinib (70).	Surveillance étroite de la réponse aux traitements par ITK dans cette population de patients (68–70).
<b>Myorelaxant</b>	mexilétine	Surdosage	Formation des bézoards favorisée par le ralentissement du transit digestif quelle qu'en soit la cause : libération retardée, intermittente du médicament avec de possibles effets pharmacologiques <sup>1</sup> .	Absence de recommandations.
<b>Laxatif</b>	polyéthylène glycol	Inefficacité	Absorption au niveau de l'intestin grêle qui est contournée lors de la chirurgie.	Absence de recommandations.
<b>Psychostimulant</b>	méthylphénidate	Inefficacité	Cas de diminution d'efficacité du méthylphénidate suite au bypass (alors que l'anneau gastrique posé auparavant n'avait eu aucun effet sur la biodisponibilité). (71).	Utilisation d'un patch transdermique de méthylphénidate. Dosage non recommandé (19).
<b>Anti-parasitaire</b>	métronidazole	Surdosage	Patients porteurs d'une iléostomie : absorption plus rapide du métronidazole avec des taux sériques plus élevés que les volontaires sains (72).	Absence de recommandations.
<b>Anti-tuberculeux</b>	rifampicine, isoniazide	Surdosage	Absorption d'isoniazide diminuée en cas d'altération de la surface d'absorption ou modification de la vidange gastrique (73). Plusieurs cas de diminution de l'absorption de rifampicine (74). Pas de cas de surdosage.	Absence de recommandations.

Tableau 19 : Tableau récapitulatif de la littérature et des recommandations par molécule

<sup>1</sup> <https://www.pharmacorama.com/2002/02/bezoard-pharmacobezoard/> consulté le 13/07/2022

De manière intéressante, ce travail a permis de révéler, en vie réelle, un possible impact de la chirurgie bariatrique sur des classes médicamenteuses moins attendues. Certains cas nous ont semblé particulièrement marquants en raison notamment des conséquences cliniques potentielles et du peu, voire de l'absence, de recommandations les concernant. Parmi eux, on peut citer les cas impliquant les antiviraux avec une charge virale redevenue détectable en post-chirurgie et les ITK avec une inefficacité clinique de plusieurs lignes de traitement en post-chirurgie.

Des recommandations commencent à apparaître dans la littérature concernant certaines classes médicamenteuses. C'est le cas des psychotropes pour lesquels un dosage plasmatique (TDM : Therapeutic Drug Monitoring ou STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique) pré- et post-opératoire est recommandé par le *Swiss Study Group for the Study of Morbid Obesity (SMOB)* (19):

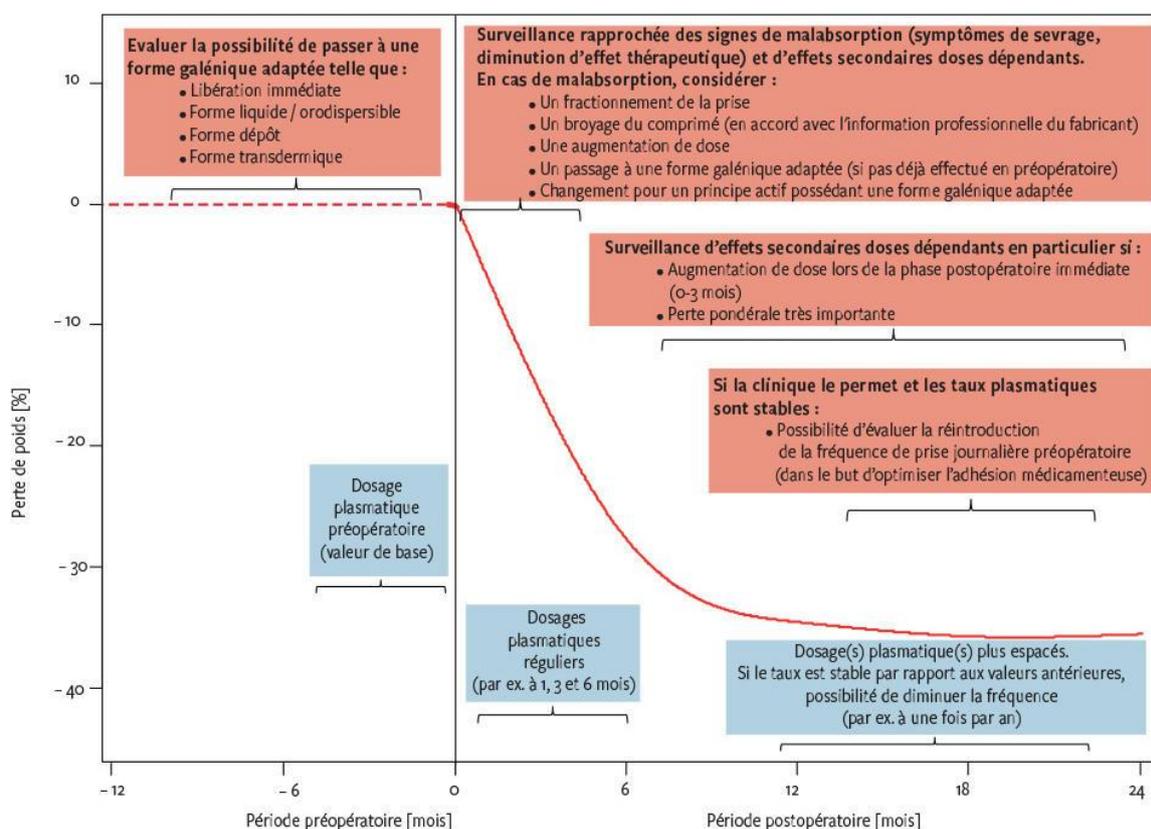


Figure 9 : Evolution et recommandation sur deux ans après intervention bariatrique

Ce schéma peut s'appliquer à plusieurs traitements au long cours tels que les antipsychotiques, antidépresseurs ou antiépileptiques, voire à toutes molécules pour lesquelles un dosage plasmatique est possible.

Le dosage plasmatique est également possible pour les anti-VIH lorsque la charge virale apparaît détectable. En effet, les directives de la DHHS (Department of Health and Human Services) recommandent une consultation avec un pharmacien clinicien ou pharmacologue et un STP peut être envisagé. L'évolution de la concentration de l'antirétroviral doit prendre en compte plusieurs facteurs avant d'incriminer la chirurgie bariatrique : observance médicamenteuse, interactions médicamenteuses, historique médicamenteux antiviral et résistance virale (75).

La classe des anticancéreux est vaste et en pleine expansion. Certaines molécules nécessitent la prise d'un repas, d'autres d'être à jeun. La plupart de ces agents sont associés à des troubles gastro-intestinaux. Les stratégies pour éviter ces troubles ne sont pas forcément en adéquation avec le régime post-chirurgie, c'est pourquoi une consultation avec un diététicien et un pharmacien clinicien est recommandé. Le STP est également recommandé pour cette classe médicamenteuse. Cependant, cette approche présente de nombreuses contraintes : financière, disponibilité des tests et interprétation des tests par des experts. Une autre stratégie possible consiste à adapter les doses en cas de toxicité (76).

D'autres classes médicamenteuses bien connues, non retrouvées dans nos cas, sont associées à des recommandations suite à la chirurgie. C'est le cas des AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) et salicylés qui doivent être évités après la chirurgie car ils augmentent le risque d'ulcères gastriques (37). Il y a également un risque théorique de diminution de l'absorption de la contraception orale après chirurgie bariatrique, avec un risque potentiel de tomber enceinte. Or, il est recommandé de ne pas tomber enceinte dans les 12-24 mois après chirurgie bariatrique (77). Cela représente la période où la majorité du poids est perdu et où les complications post-opératoires surviennent (78). En 2009, la HAS a recommandé l'utilisation d'une autre méthode de contraception (préservatif, stérilet) (79). De plus, la contraception hormonale majorerait le risque thromboembolique déjà élevé chez une patiente obèse et en postopératoire.

La chirurgie bariatrique est également à risque de fractures osseuses. Si un traitement anti-ostéoporotique est nécessaire, l'acide zolédronique est recommandé en première ligne (80) . La forme IV est à privilégier car les biphosphonates per os

sont à risque d'ulcères gastro-intestinaux et pourraient causer des œsophagites de contact chez ces patients déjà à risque d'ulcères (16).

Pour faciliter l'absorption des médicaments, l'ASHP (American Society of Health-System Pharmacists) recommande de :

- Passer des formes solides (comprimés, gélules) aux formes liquides (sirop, suspension buvable), écrasables ou dissoutes pour shunter l'étape de dissolution.
- Utiliser, lorsque cela est possible, une autre voie d'administration (sublinguale, intranasale, rectale, sous-cutanée, transdermique).
- Passer des formes galéniques à libération prolongée aux formes à libération immédiate avec augmentation de la fréquence de prises.
- Passer à des médicaments qui subissent un métabolisme de premier passage moins important.

Plusieurs associations américaines rajoutent également d'autres recommandations (81) :

- Dosages sanguins à réaliser continuellement avant et après la chirurgie
- Informer le patient des modifications de ses traitements après la chirurgie
- Utiliser la forme buvable pendant au moins 2 mois après la chirurgie (attention aux sucres non absorbables dans les sirops, à risque de « dumping syndrome »)
- Eviter les médicaments à risque de calculs biliaires (ex : octréotide)
- Eviter les formes enrobées et LP au-delà des 2 mois

Il faut également prendre en compte que les patients opérés sont placés sous régime liquide 1 à 2 semaines avant et après la chirurgie. Ce régime peut impacter, de façon temporaire, les molécules qui nécessitent une prise de nourriture pour améliorer leur biodisponibilité. C'est le cas par exemple des AVK avec un régime pauvre en vitamine K (légumes verts) ou encore des antiviraux qui nécessitent un repas riche en graisse.

A ce jour, la littérature ne comprend qu'un nombre très limité d'études de bonne qualité et de recommandations claires quant aux stratégies à adopter après chirurgie bariatrique. En l'absence d'études, des données indirectes, comme la localisation de

l'absorption de la molécule, peuvent être utilisées pour essayer de prédire l'impact de la chirurgie. Cela souligne également l'importance du suivi de pharmacovigilance qui permet une analyse de ces cas en vie réelle, une détection de signal avec potentiellement une remontée au niveau national des cas marquants de surdosage ou d'inefficacité avec une possible évolution au niveau du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Devant le manque de données et de recommandations, et au vu de l'importante variabilité inter-individuelle, quelques mesures pourraient être mises en œuvre au niveau de chaque établissement concerné. Ainsi, une réévaluation médicamenteuse systématique (adaptations de doses, du schéma thérapeutique et de la voie d'administration...) pourrait être proposée pour chaque patient en pré et post-opératoire dans chaque centre hospitalier réalisant ce type de chirurgie, avec une collaboration du chirurgien, du pharmacien clinicien, du pharmacologue, et du médecin généraliste. Les modifications pharmacocinétiques et physiologiques variant dans le temps, apparaissant quelques jours voire quelques mois après la chirurgie bariatrique, un suivi périodique pourrait être mis en place pour détecter rapidement les variations. Notamment, l'utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique, qui permet d'ajuster les doses au cas par cas, pourrait être intensifiée, surtout pour les molécules à fenêtre thérapeutique étroite. Cependant, l'absence de corrélation directe entre les taux sanguins de certaines molécules et leur effet pharmacologique présente un réel défi en pré- et post-opératoire (15).

Cette population croissante de patients et leur prise en charge médicamenteuse nécessite la réalisation d'études pharmacocinétiques dédiées, en priorité en l'absence de données mesurables. Devant le peu de données disponibles sur le sujet, plusieurs essais cliniques sont en cours : NCT02406885 (pharmacocinétique de l'apixaban chez les patients avec chirurgie bariatrique), NCT03497143 (chirurgie bariatrique et pharmacocinétique de la lamotrigine), NCT02005107 (pharmacocinétique de la venlafaxine après chirurgie bariatrique)...

Une étude visant à quantifier le nombre de ré-hospitalisations post-chirurgie bariatrique pour cause iatrogène serait également d'un grand intérêt.

Enfin, de nouvelles techniques de chirurgie bariatrique sont en expansion ces dernières années (SADI-Sleeve, endosleeve, gastrectomie longitudinale avec bipartition du transit) et pourraient nous amener à rechercher et caractériser leur impact (inefficacité/toxicité) sur les médicaments.

## **VI. Conclusion**

L'impact de la chirurgie bariatrique sur l'efficacité et les risques médicamenteux est imprévisible. Les modifications de la PK du médicament en période post-opératoire est très variable selon les patients pour un même médicament ou la même classe thérapeutique. Cela démontre l'interaction complexe entre les caractéristiques (anatomiques, métaboliques, environnementales...) du patient, le médicament et les facteurs chirurgicaux. Certaines recommandations peuvent aider à la prise en charge post-chirurgicale du patient mais la meilleure option semble vraisemblablement la prise en charge personnalisée avec un suivi régulier des signes cliniques et biologiques d'inefficacité/toxicité des traitements.



# Bibliographie

1. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
2. Fontbonne A, Tounian P, Nocca D. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [Internet]. Odoxa. 2020 [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.odoxa.fr>
3. Brocks DR, Ben-Eltriki M, Gabr RQ, Padwal RS. The effects of gastric bypass surgery on drug absorption and pharmacokinetics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2012;8(12):1505-19.
4. Halimi S. Chirurgie bariatrique : état des lieux en France en 2019. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2019;13(8):677-86.
5. Modesto ACF, Silveira EA, Santos AS e A de C, Rodrigues AP dos S, Lima DM, Provin MP, et al. Prevalence of Adverse Drug Events in Severely Obese Adults and Associated Factors: Clinical Trial Baseline Results. *Scientia Pharmaceutica*. 2020;88(4):41.
6. Giroux I, Châteauvert N, Taillon I, Méthot J. Guide de l'usage optimal des héparines de faible poids moléculaire pour les patients obèses et les patients insuffisants rénaux. Québec: Fédération des médecins spécialistes du Québec; 2017 p. 1-59.
7. Mellon G. Obésité et antibiothérapie. *Obes*. 2016;11(3):200-5.
8. Lemaitre F, Antignac M, Fernandez C, Farinotti R. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids. *Mise au point*. 2011;XXVI(4):140-4.
9. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 2012;30(13):1553-61.
10. Barreau M, Saint-Marcoux F, Woillard JB, Marquet P. Modifications pharmacocinétiques chez les sujets obèses ou ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique : application aux immunosuppresseurs. *Le Courrier de la transplantation*. 2016;XVI(3):126-36.
11. Boulameryvelly A, Simon N, Bruguerolle B. Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse. *Réanimation*. 2006;15(6):427-32.
12. Lucas D, Farez C, Bardou L, Vaisse J, Attali J, Valensi P. Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 1998;12(5):553-8.
13. Linares CL, Declèves X, Bergmann JF. Pharmacocinétique des médicaments chez les sujets obèses. *mt*. 2013;19(3):215-28.

14. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. *Clinical Pharmacokinetics*. 2010;49(2):71-87.
15. Voelker M, Foster TG. Nursing Challenges in the Administration of Oral Antidepressant Medications in Gastric Bypass Patients. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2007;22(2):108-24.
16. Giroux I. Chirurgie bariatrique : que doit savoir un pharmacien? *Pharmactuel*. 2010;43(1):25-38.
17. Sood S, Tanner F, Testro A. Prescribing for a patient with reduced intestinal length. *Aust Prescr*. 2013;36(4):136-8.
18. Lorico S, Colton B. Gestion des médicaments et changements pharmacocinétiques après la chirurgie bariatrique. *Can Fam Physician*. 2020;66(6):e171-9.
19. Vandenberghe F, Corminboeuf Y, Favre L. Chirurgie bariatrique et psychotropes: où en sommes-nous? *Revue Médicale Suisse*. 2019;15(643):631-5.
20. Azran C, Wolk O, Zur M, Fine-Shamir N, Shaked G, Czeiger D, et al. Oral drug therapy following bariatric surgery: an overview of fundamentals, literature and clinical recommendations. *Obesity Reviews*. 2016;17(11):1050-66.
21. Saint-Marcoux F. Absorption médicamenteuse et chirurgie bariatrique. *Obes*. 2011;6(1):20-2.
22. Berggren S, Gall C, Wollnitz N, Ekelund M, Karlbom U, Hoogstraate J, et al. Gene and Protein Expression of P-Glycoprotein, MRP1, MRP2, and CYP3A4 in the Small and Large Human Intestine. *Mol Pharmaceutics*. 2007;4(2):252-7.
23. McLachlan LA, Chaar BB, Um IS. Pharmacokinetic changes post-bariatric surgery: A scoping review. *Obes Rev*. 2020;21(5):e12988.
24. Angeles PC, Robertsen I, Seeberg LT, Krogstad V, Skattebu J, Sandbu R, et al. The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: A systematic review. *Obesity Reviews*. 2019;20(9):1299-311.
25. Salameh JR. Bariatric Surgery: Past and Present. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2006;331(4):194-200.
26. Bult MJF, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(2):135-45.
27. Darwich AS, Henderson K, Burgin A, Ward N, Whittam J, Ammori BJ, et al. Trends in oral drug bioavailability following bariatric surgery: examining the variable extent of impact on exposure of different drug classes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;74(5):774-87.
28. Backes CF, Lopes E, Tetelbom A, Heineck I. Medication and nutritional supplement use before and after bariatric surgery. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(6):491-500.

29. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018;35(2):77-83.
30. Guigui A, Bétry C, Khouri C, Borel AL. Impact of Bariatric Surgery on Medication Efficacy: an Analysis of World Health Organization Pharmacovigilance Data. *Obes Surg*. 2021;31(6):2823-30.
31. Ministère de la santé et de la prévention. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2022 [cité 21 juill 2022] p. 1. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
32. 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):517-24.
33. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016;40(9):2065-83.
34. Quintal S, Culley CL, Hayashi A. Warfarin Absorption in Short Bowel Syndrome. *J Pharm Technol*. 2019;35(1):43-4.
35. Sobieraj DM, Wang F, Kirton OC. Warfarin Resistance After Total Gastrectomy and Roux-en-Y Esophagojejunostomy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1537-41.
36. Irwin AN, McCool KH, Delate T, Witt DM. Assessment of Warfarin Dosing Requirements After Bariatric Surgery in Patients Requiring Long-Term Warfarin Therapy. *Pharmacotherapy*. 2013;33(11):1175-83.
37. Miller AD, Smith KM. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(19):1852-7.
38. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):343-51.
39. Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, Raccah BH, Kalish Y. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. *Thrombosis Research*. 2018;163:190-5.
40. Lee D, DeFilipp Z, Judson K, Kennedy M. Subtherapeutic anticoagulation with dabigatran following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Journal of Cardiology Cases*. 2013;8(1):e49-50.
41. Hanarz M, Gołąb A, Plicner D, Undas A. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation following bariatric surgery: A single center experience. *Kardiol Pol*. 2021;79(12):1378-81.

42. Strong A, Sharma G, Hanipah ZN, Cetin D, Brethauer S, Schauer P, et al. Adjustments To Warfarin Dosing Following Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018;14(5):700-6.
43. Bechtel P, Boorse R, Rovito P, Harrison TD, Hong J. Warfarin Users Prone to Coagulopathy in First 30 Days After Hospital Discharge from Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2013;23(10):1515-9.
44. Moore KT, Kröll D. Influences of Obesity and Bariatric Surgery on the Clinical and Pharmacologic Profile of Rivaroxaban. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(9):1024-32.
45. Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(2):147-66.
46. Caruana JA, McCabe MN, Smith AD, Panemanglore VP, Sette Camara D. Risk of massive upper gastrointestinal bleeding in gastric bypass patients taking clopidogrel. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2007;3(4):443-5.
47. Mitrov-Winkelmolen L, van Buul-Gast MCW, Swank DJ, Overdiek HWPM, van Schaik RHN, Touw DJ. The Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients on Pharmacokinetics of (Acetyl)Salicylic Acid and Omeprazole: the ERY-PAO Study. *Obes Surg*. 2016;26(9):2051-8.
48. Kingma JS, Burgers DMT, Montpellier VM, Wiezer MJ, Blussé van Oud-Alblas HJ, Vaughns JD, et al. Oral drug dosing following bariatric surgery: General concepts and specific dosing advice. *Brit J Clinical Pharma*. 2021;87(12):4560-76.
49. Wallerstedt SM, Nylén K, Axelsson MAB. Serum concentrations of antidepressants, antipsychotics, and antiepileptics over the bariatric surgery procedure. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(12):1875-85.
50. Benjelloun G, Blandin K, Fossati P. Traitement d'une dépression résistante par substitution du Dépamide® par la Dépakine® chez une patiente avec résection du grêle. *L'Encéphale*. 2004;30(4):400-3.
51. McAlpine D. How to adjust drug dosing after bariatric surgery. *Current Psychiatry*. 2006;5(1):27-28.
52. Vinarov Z, Abdallah M, Agundez JAG, Allegaert K, Basit AW, Braeckmans M, et al. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;162:105812.
53. Walsh K, Volling J. Lithium Toxicity Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care*. 2014;9(2):77-80.
54. Niessen R. Intoxication au lithium après chirurgie bariatrique. *Revue médicale de Liège*. 2018;73(2):82-7.

55. Bingham KS, Thoma J, Hawa R, Sockalingam S. Perioperative Lithium Use in Bariatric Surgery: A Case Series and Literature Review. *Psychosomatics*. 2016;57(6):638-44.
56. Kharasch E. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003;74(6):543-54.
57. Lloret-Linares C, Hirt D, Bardin C, Bouillot JL, Oppert JM, Poitou C, et al. Effect of a Roux-en-Y Gastric Bypass on the Pharmacokinetics of Oral Morphine Using a Population Approach. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(10):919-30.
58. Ladebo L, Vinter-Jensen L, Hestvang J, Mikkelsen MS, Rasmussen HH, Christrup LL, et al. Oral absorption of oxycodone in patients with short bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021;56(9):1023-9.
59. Bernard É, Charpiat B, Mabrut JY, Dode X, Garcia S, Le Duff M, et al. Chirurgie bariatrique, stomies et autres réductions du tube digestif: trop peu de données et de recommandations pour l'adaptation des thérapeutiques médicamenteuses. *La Presse Médicale*. 2015;44(11):1162-8.
60. Thakar CV, Kharat V, Blanck S, Leonard AC. Acute Kidney Injury after Gastric Bypass Surgery. *CJASN*. 2007;2(3):426-30.
61. Baettig V, Courlet P, Delko T, Battegay M, Marzolini C. Boosted darunavir, emtricitabine and tenofovir pharmacokinetics in the early and late postgastric bypass surgery periods. *AIDS*. 2018;32(13):1903-5.
62. Zino L, Kingma JS, Marzolini C, Richel O, Burger DM, Colbers A. Implications of Bariatric Surgery on the Pharmacokinetics of Antiretrovirals in People Living with HIV. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(5):619-35.
63. Skottheim IB, Stormark K, Christensen H, Jakobsen GS, Hjelmæsæth J, Jenssen T, et al. Significantly Altered Systemic Exposure to Atorvastatin Acid Following Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(3):311-8.
64. 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. *Obes Surg*. 2013;23(6):819-25.
65. Magee SR, Shih G, Hume A. Malabsorption of Oral Antibiotics in Pregnancy after Gastric Bypass Surgery. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2007;20(3):310-3.
66. Gervasio JM, Brown RO, Lima J, Tabbaa MG, Abell T, Werkman R, et al. Sequential group trial to determine gastrointestinal site of absorption and systemic exposure of azathioprine. *Digestive Diseases and Sciences*. 2000;45(8):1601-7.
67. Humpert PM, Samigullin A, Lindner A, Weihrauch J, Oikonomou D, Metzner C, et al. Impaired dexamethasone resorption in two patients with pseudo-Cushing after bariatric surgery: Implications for immunosuppressive treatment. *Clin Obes*. 2020;10(5):12383.

68. Pavlovsky C, Egorin MJ, Shah DD, Beumer JH, Rogel S, Pavlovsky S. Imatinib mesylate pharmacokinetics before and after sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(9):1152-6.
69. Kim K pyo, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Choi DR, Chang HM, et al. Nilotinib in patients with GIST who failed imatinib and sunitinib: importance of prior surgery on drug bioavailability. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(2):285-91.
70. Yassin MA, Nashwan A, Kassem N. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors As Upfront Therapy in the Era of Sleeve Gastrectomy Does It Work? *Chronic myeloid leukemia : therapy*. 2017;130(1):5260.
71. Azran C, Langguth P, Dahan A. Impaired oral absorption of methylphenidate after Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13(7):1245-7.
72. Ralph ED. Clinical Pharmacokinetics of Metronidazole. *Clinical Pharmacokinetics*. 1983;8(1):43-62.
73. Holdiness MR. Clinical Pharmacokinetics of the Antituberculosis Drugs. *Clinical Pharmacokinetics*. 1984;9(6):511-44.
74. 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.
75. Cimino C, Binkley A, Swisher R, Short WR. Antiretroviral considerations in HIV-infected patients undergoing bariatric surgery. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(6):757-67.
76. Bland CM, Quidley AM, Love BL, Yeager C, McMichael B, Bookstaver PB. Long-term pharmacotherapy considerations in the bariatric surgery patient. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016;73(16):1230-42.
77. Ginstman C, Frisk J, Ottosson J, Brynhildsen J. Contraceptive Use Before and After Gastric Bypass: a Questionnaire Study. *Obes Surg*. 2015;25(11):2066-70.
78. Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception*. 2010;82(1):86-94.
79. Haute Autorité de Santé. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte [Internet]. Saint-Denis-La Plaine: HAS; 2009 [cité 11 juill 2022] p. 21. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>
80. Paccou J, Genser L, Lespessailles É, Bertin É, Javier RM, Duclos M, et al. French recommendations on the prevention and treatment of osteoporosis secondary to bariatric surgery. *Joint Bone Spine*. 2022;105443.
81. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, M Joffe A, KII J. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical

Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. 2019;25(12):1346-59.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom :** MONCHY

**Prénom :** Céline

**Titre de la thèse :** Impact de la chirurgie bariatrique sur l'efficacité et les risques des traitements pris par voie orale

**Mots-clés :** chirurgie bariatrique, risque iatrogène, pharmacovigilance

---

**Résumé :**

La chirurgie bariatrique est le traitement de l'obésité avec les meilleurs résultats à long terme. En modifiant l'anatomie de l'appareil digestif, un impact sur la pharmacocinétique des médicaments est à prévoir et donc potentiellement sur leur efficacité. L'objectif de cette étude est de décrire les cas d'effets indésirables médicamenteux survenus dans un contexte de chirurgie bariatrique à partir des cas recensés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective des cas recensés dans la BNPV depuis sa création à juin 2021. Tous les cas contenant dans les antécédents du patient ou dans le narratif les mots clefs « bariatrique », « by-pass », « bypass », « sleeve », « anneau gastrique », et « gastrectomie longitudinale » ont été extraits. Les cas présentant un surdosage, une inefficacité ou un effet indésirable ont été sélectionnés et analysés.

Cette étude a permis d'analyser 70 observations d'effets indésirables survenus dans un contexte de chirurgie bariatrique. Il s'agissait dans la grande majorité des cas d'un effet direct de la chirurgie à l'origine de surdosage (39 cas), d'inefficacité de traitement (24 cas), ou de difficultés à équilibrer un traitement (7 cas) avec un délai de survenue généralement assez précoce après la chirurgie (dans ¼ des cas). Dans 26% des cas, l'effet est survenu dans le premier mois après la chirurgie et dans 24% des cas il est survenu plus de 5 ans après. La chirurgie bariatrique la plus représentée dans nos cas était le bypass gastrique avec 46% des cas. Les classes médicamenteuses les plus concernées étaient les anticoagulants (44%), les anti-plaquettaires (17%) et les anti-épileptiques (6%).

L'impact de la chirurgie bariatrique sur l'efficacité et les risques médicamenteux est imprévisible. Elle est à la fois molécule-dépendante, chirurgie-dépendante et patient-dépendant. Certaines recommandations peuvent aider à la prise en charge du patient mais la meilleure option semble vraisemblablement la prise en charge personnalisée avec un monitoring régulier des signes cliniques et biologiques d'inefficacité/toxicité des traitements.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur DECAUDIN Bertrand. Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Professeurs des Universités, Université de Lille.

**Assesseur(s) :** Madame le Docteur BERGERON Sandrine. Pharmacien, Praticien Hospitalier Attaché, Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

**Monsieur le Docteur CAIAZZO Robert.** Chirurgien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Professeur des Universités, Université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur le Professeur CHILLON Jean Marc. Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens. Professeurs des Universités, Université d'Amiens