

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° 65

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

JOIRE Cécile

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE Mercredi 25 août 2021

Thérapeutique chez le patient obèse post chirurgie bariatrique

JURY

Président : Mme Véronique MAUPOIL, Professeur, UFR Pharmacie - Tours

Membres :

Mr Xavier POURRAT, Praticien Hospitalier, CHU Tours

Mme Alice ARTUS, Chef de Clinique Assistant, CHU Tours

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

| | | |
|---------------------|--------------|--|
| ALLOUCHI | Hassan | CHIMIE PHYSIQUE |
| BRAND | Denys | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER | Stéphane | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| CHOURPA | Igor | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| CLASTRE | Marc | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| DIMIER-POISSON | Isabelle | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MAHEO | Karine | PHYSIOLOGIE |
| MAUPOIL-DAVID | Veronique | PHARMACOLOGIE |
| VIAUD-MASSUARD | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE |

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------|----------|--|
| ANTIER | Daniel | PHARMACIE CLINIQUE |
| EMOND | Patrick | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| GIRAudeau | Bruno | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| LANOTTE | Philippe | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| POUPLARD | Claire | HEMATOLOGIE |
| THIBAUT | Gilles | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

2 PROFESSEURS ÉMERITES

| | | |
|------------|---------|--|
| GUILLOTEAU | Denis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| BARIN | Francis | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|--------------------|----------------|--|
| ALLARD-VANNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| AUBREY | Nicolas | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| BAKRI | Françoise | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE |
| BESSON | Pierre | PHYSIOLOGIE |
| BIRER-WILLIAMS | Caroline | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| BONNIER | Franck | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| BORDY | Romain | PHARMACOLOGIE |
| BOUDESOCQUE-DELAJE | Leslie | PHARMACOGNOSIE |
| BOUVIN-PLEY | Mélanie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT | Martine | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX | Pierre | PHARMACOLOGIE |
| DAVID | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| DELAJE | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DENEVAULT | Caroline | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DOUZIECH-EYROLLES | Laurence | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA |
| DUMAS | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE |
| GERMON | Stéphanie | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| GLEVAREC | Gaëlle | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| HERVE-AUBERT | Katel | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| JUSTE | Matthieu | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| LAJOIE | Laurie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

| | | |
|---------------|--------------|---|
| LANOUE | Arnaud | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| MARC | Jillian | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES |
| MARCHAIS | Hervé | PHARMACIE GALENIQUE |
| MAVEL | Sylvie | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MUNNIER | Emilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| OMBETTA-GOKA | Jean-Edouard | CHIMIE ORGANIQUE |
| ODIN | Audrey | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| PASQUALIN | Côme | PHARMACOLOGIE |
| PRIE | Gildas | CHIMIE ORGANIQUE |
| SOUCE | Martin | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| TAUBER | Clovis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VELGE-ROUSSEL | Florence | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| VERCOILLIE | Johnny | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VERGOTE | Jackie | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA |
| VIERRON | Emilie | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| ZHANG | Bei-Li | PHARMACOLOGIE |

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-------------------|---------|--------------------------------|
| ARLICOT | Nicolas | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura | PHARMACIE CLINIQUE |
| RESPAUD | Renaud | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

| | | |
|--------|---------|-----------------------------|
| VANIER | Antoine | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
|--------|---------|-----------------------------|

1 PRAG

| | | |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

| | | |
|---------|--------------|-------|
| MEVELEC | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE | Nathalie | INRAE |

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

| | | |
|--------|---------|-------------------|
| JOYEUX | VINCENT | Filière Pharmacie |
|--------|---------|-------------------|

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

| | | |
|----------|--------|--|
| FOUCAULT | Amélie | HEMATOLOGIE |
| MARLET | Julien | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

| | | |
|-----------------|-----------------|--|
| HEREDIA-MARQUEZ | Arturo Vladimir | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
|-----------------|-----------------|--|



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 25 Août 2021

L'étudiant

M^{me} JOIRE Cécile

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Véronique Maupoil. Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider le jury de cette thèse.

Je vous en remercie.

A Monsieur le Docteur Xavier Pourrat. Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et je vous en remercie.

Je vous suis sincèrement reconnaissante pour l'enseignement que vous m'avez transmis, la disponibilité et la bienveillance dont vous avez fait preuve.

A Madame le Docteur Alice Artus. Vous êtes juge de ce travail, c'est pour moi un honneur.

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse, je vous en suis reconnaissante.

A mes différents maîtres de stage qui m'ont beaucoup appris, je vous remercie.

Merci à mes amis pour leur soutien ainsi que pour tous ces moments passés ensemble.

A mes parents, pour leur soutien sans faille dans tous mes projets passés et dans ceux à venir, je vous suis infiniment reconnaissante.

A ma famille, malgré mon manque de disponibilité vous m'avez toujours soutenue. Je vous en remercie.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| I. Introduction | 14 |
| II. L'obésité..... | 15 |
| 1. Prévalence de l'obésité..... | 15 |
| 1.1. Prévalence dans le monde | 15 |
| 1.2. Prévalence en France | 16 |
| 2. Physiopathologie | 16 |
| 2.1. Diagnostic | 17 |
| 2.2. Différents types d'obésité | 17 |
| 2.3. Les conséquences sur l'organisme de l'obésité..... | 18 |
| 2.3.1. Les conséquences cardiovasculaires | 18 |
| 2.3.2. Les conséquences métaboliques..... | 18 |
| 2.3.3. Les conséquences respiratoires | 19 |
| 2.3.4. Complications ostéo-articulaires..... | 19 |
| 2.3.5. Complications psycho-sociales..... | 19 |
| 2.3.6. Autres complications..... | 19 |
| 2.4. Evaluation du poids et de l'obésité | 20 |
| 2.4.1. Mesure directe de la composition corporelle | 20 |
| 2.4.1.1. L'hydrodensitométrie..... | 20 |
| 2.4.1.2. La mesure du pli cutané | 20 |
| 2.4.1.3. L'analyse de l'impédance bioélectrique ou impédancemétrie | 20 |
| 2.4.1.4. L'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) | 21 |
| 2.4.2. Mesure indirecte de la composition corporelle | 21 |
| 2.4.2.1. L'indice de masse corporelle (IMC) | 21 |
| 2.4.2.2. La surface corporelle ou Body Surface Area (BSA)..... | 21 |
| 2.4.2.3. Le poids idéal ou Ideal Body Weight (IBW) | 21 |
| 2.4.2.4. Le poids corporel ajusté | 22 |
| 2.4.2.5. Le poids maigre ou Lean Body Weight (LBW) | 22 |
| 3. Les traitements | 22 |
| 3.1. La stratégie préventive de l'obésité | 22 |
| 3.2. La stratégie curative de l'obésité | 22 |
| 3.2.1. Objectif pondéral..... | 22 |
| 3.2.2. Alimentation adaptée..... | 23 |
| 3.2.3. Activité physique | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.4. La part psychologique | 23 |
| 3.2.5. La stratégie médicamenteuse | 23 |
| 3.3. La stratégie chirurgicale : chirurgie bariatrique | 25 |
| 3.3.1. Le parcours du patient avant la chirurgie..... | 25 |
| 3.3.2. Conditions requises selon les recommandations de l'HAS | 26 |
| 3.3.3. Contre-indications à la chirurgie | 26 |
| 3.3.4. Les différentes chirurgies | 27 |
| 3.3.4.1. Les techniques restrictives | 27 |
| 3.3.4.1.1. L'anneau gastrique ajustable | 27 |
| 3.3.4.1.2. Gastrectomie longitudinale..... | 27 |
| 3.3.4.2. Les techniques malabsorptives et mixtes | 28 |
| 3.3.4.2.1. Le bypass gastrique | 28 |
| 3.3.4.2.2. La dérivation biliopancréatique | 29 |
| III. Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans l'obésité..... | 29 |
| 1. Modifications pharmacocinétiques dans l'obésité..... | 29 |
| 1.1. Absorption..... | 30 |
| 1.2. Distribution..... | 32 |
| 1.2.1. Perfusion sanguine tissulaire..... | 32 |
| 1.2.2. Volume de distribution..... | 33 |
| 1.2.3. Liaison aux protéines plasmatiques | 34 |
| 1.3. Métabolisme..... | 35 |
| 1.3.1. Les réactions de phase I | 35 |
| 1.3.2. Les réactions de phase II | 36 |
| 1.4. Elimination..... | 37 |
| 1.4.1. Influence de l'obésité sur la clairance hépatique..... | 37 |
| 1.4.2. Influence de l'obésité sur la clairance rénale | 38 |
| 2. Modifications pharmacodynamiques dans l'obésité | 39 |
| IV. Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques à la suite d'une chirurgie bariatrique | 42 |
| 1. Modifications pharmacocinétiques à la suite d'une chirurgie bariatrique | 42 |
| 1.1. Absorption | 42 |
| 1.2. Distribution | 48 |
| 1.3. Métabolisme..... | 48 |
| 1.4. Elimination..... | 51 |
| 2. Modifications pharmacodynamiques à la suite d'une chirurgie bariatrique | 52 |
| V. Supplémentation à la suite d'une chirurgie bariatrique | 54 |

| | |
|--|-----------|
| 1. Des carences préexistantes | 54 |
| 2. Les carences à la suite de la chirurgie et leurs supplémentations associées..... | 54 |
| 2.1. Dénutrition protéique | 54 |
| 2.2. Anémies à la suite d'une carence | 55 |
| 2.2.1. Carence en fer | 55 |
| 2.2.2. Carence en vitamine B12..... | 56 |
| 2.2.3. Carence en vitamine B9..... | 56 |
| 2.3. Carence en vitamine B1..... | 57 |
| 2.4. Carences en vitamines liposolubles..... | 58 |
| 2.4.1. Carence en vitamine A..... | 58 |
| 2.4.2. Carence en vitamine E | 59 |
| 2.4.3. Carence en vitamine K..... | 59 |
| 2.4.4. Carence en vitamine D | 59 |
| 2.4.5. Carence en calcium..... | 60 |
| 2.4.6. Carence en phosphate..... | 61 |
| 2.4.7. Carence en magnésium | 61 |
| 2.4.8. Carence en sélénium | 61 |
| 2.4.9. Carence en vitamine C..... | 61 |
| 2.4.10. Carence en zinc..... | 62 |
| 2.4.11. Carence en cuivre | 62 |
| 3. Le suivi post chirurgical | 65 |
| VI. Le rôle du pharmacien | 67 |
| Conclusion | 69 |

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Anneau gastrique Ajustable
AAG : Alpha 1 Glycoprotéine Acide
AD3C : Antidépresseurs Tricycliques
AGB : Ajustable Gastric Banding
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMBS : American Society for Metabolic and Bariatric Surgery
AUC/ASC : Area Under Curve/Aire Sous la Courbe
AVK : Anti-Vitamine K
BPD/DBP : Biliopancreatic Diversion/Dérivation Biliopancréatique
BPD-DS : Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch
BSA : Body Surface Area ou surface corporelle
CBC : Complete Blood Cell
CL : Clairance
CV : Coefficient of Variation
DEXA : Dual-Energy X-ray Absorptiometry
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DMO : Densité Minérale Osseuse
ETP : Education Thérapeutique du Patient
FFM : Fat Free Mass
FI : Facteur Intrinsèque
GBP : Gastric Bypass
HAS : Haute Autorité de Santé
HCl : Chlorure d'Hydrogène (acide chlorhydrique)
HTA : Hypertension Artérielle
IBW : Ideal Body Weight
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IPTH : Intact Parathyroid Hormone

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IV : Intraveineux

JIB : Jejunoileal Bypass

LBW : Lean Body Weight

LP : Libération Prolongée

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MRC : Maladie Rénale Chronique

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NME : New Molecular Entity

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : Pharmacocinétique

PD : Pharmacodynamie

PDR : Physician's Desk Reference

PTH : Parathormone

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

RYGB : Roux en Y Gastric Bypass

SAHOS : Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

SG : Sleeve Gastrectomy

SOH : Syndrome d'Obésité-Hypoventilation

SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

T_{1/2} : Demi-vie

TBW : Total Body Water

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone

UI : Unité Internationale

Vd : Volume de distribution

VGM : Volume Globulaire Moyen

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 Prévalence de l'obésité dans le monde chez les hommes adultes en 2013 (source : slate.fr) d'après (« Le classement des pays qui comptent le plus d'obèses va vous surprendre Slate.fr » s. d.) | 15 |
| Figure 2 : Prévalence de l'obésité dans le monde chez les femmes adultes en 2013 (source : slate.fr) d'après (« Le classement des pays qui comptent le plus d'obèses va vous surprendre Slate.fr » s. d.) | 16 |
| Figure 3 : Classification du surpoids et de l'obésité par l'IMC selon l'OMS (HAS s. d.) | 17 |
| Figure 4 : Différentes localisations de la masse adipeuse (9) | 17 |
| Figure 5 : Résumé des caractéristiques d'Orlistat (Poutier et al. 2017) | 24 |
| Figure 6 : Parcours du patient candidat à la chirurgie bariatrique (HAS s. d.) | 25 |
| Figure 7 : Schéma de la technique de l'anneau gastrique ajustable (Poutier et al. 2017) | 27 |
| Figure 8 : Schéma de la technique de la gastrectomie longitudinale (15) | 27 |
| Figure 9 : Schéma de la technique du bypass gastrique (Poutier et al. 2017) | 28 |
| Figure 10 : Schéma de la technique de dérivation biliopancréatique (15) | 29 |
| Figure 11 : Modifications physiologiques observées chez les patients obèses pouvant modifier la pharmacocinétique des médicaments (Lloret-Linares et Hachon 2015) | 30 |
| Figure 12 : protéines de liaisons des médicaments prédominantes > 70% liées aux protéines plasmatiques (Macgregor et Boggs 1996) | 34 |
| Figure 13 : effet de l'obésité sur l'activité des enzymes de phases I et II (Lloret-Linares et Hachon 2015) | 36 |
| Figure 14 : résumé d'étiquetage sur l'obésité décrit comme un facteur de PC, de DP, d'efficacité ou de sécurité dans le PDR (Jain et al. 2011) | 40 |
| Figure 15 : exemple de la liste de médicaments NMT 2004-2010 comportant des recommandations de dosage basées sur le poids (Jain et al. 2011) | 41 |
| Figure 16 : médicaments pouvant théoriquement présenter une diminution de leur absorption à la suite d'une chirurgie bariatrique (Giroux 2010) | 42 |
| Figure 17 : Agents sélectionnés présentant un potentiel de diminution de l'absorption chez les patients qui ont subi une chirurgie bariatrique (Miller et Smith 2006) | 44 |
| Figure 18 : résumé des études cliniques sur la chirurgie bariatrique (Edwards et Ensom 2012) | 45 |
| Figure 19 : essais contrôlés sur la biodisponibilité des médicaments après la chirurgie de l'obésité (Stein et al. 2014) | 47 |
| Figure 20 : résumé des altérations des paramètres physiologiques suite à la chirurgie de l'obésité affectant la biodisponibilité des médicaments (Stein et al. 2014) | 49 |
| Figure 21 : Fréquence des déficits en vitamines et minéraux après chirurgie bariatrique d'après (Poitou et Ciangura 2008) | 64 |
| Figure 22 : Surveillance des patients avant et après une chirurgie bariatrique selon la technique utilisée d'après (Stein et al. 2014) | 66 |
| Figure 23 : Suite, surveillance des patients avant et après une chirurgie bariatrique selon la technique utilisée d'après (Stein et al. 2014) | 66 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Modifications des biodisponibilités, taux d'absorption et Tmax en cas d'obésité pour certains médicaments | 31 |
| Tableau 2 : Modification de la distribution de la Ciprofloxacine et de la Céfazoline chez le patient obèse | 32 |
| Tableau 3 : Modification du Vd pour certains médicaments chez le patient obèse | 33 |
| Tableau 4 : Modification de la clairance pour certains médicaments chez le patient obèse | 38 |
| Tableau 5 : Modification des biodisponibilités de certains médicaments à la suite d'une chirurgie bariatrique..... | 46 |
| Tableau 6 : Modification de l'absorption de certains médicaments à la suite d'une chirurgie bariatrique..... | 46 |
| Tableau 7 : Modifications enzymatiques suite à une chirurgie de l'obésité d'après Angeles et al. 2019 | 50 |
| Tableau 8 : Evolution de la consommation de certains médicaments à la suite d'une chirurgie bariatrique..... | 52 |
| Tableau 9 : traitement des carences induites par la chirurgie bariatrique | 64 |

I. Introduction

L'obésité est un problème mondial de santé publique retrouvée majoritairement dans les pays industrialisés. La prévalence de l'obésité est en augmentation depuis plusieurs années.

En 2012, une enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité a été menée. Cette enquête appelée ObEpi 2012 (« Obepi Roche, Recherche Médicale, Maladie Cardio Vasculaire - Roche.fr » s. d.) a montré que 32.3% des Français adultes sont en surpoids ($25 \leq$ Indice de Masse Corporelle (IMC) $< 30 \text{ kg/m}^2$) et 15% présentent une obésité ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). La prévalence de l'obésité féminine tend à augmenter plus rapidement que l'obésité masculine. En région Centre la prévalence de l'obésité a subi une augmentation de + 72.4% entre 1997 et 2012, passant de 9.8% à 14.9%. Des disparités régionales sont constatées.

L'obésité est un facteur de risques de maladies cardiovasculaires, de maladies métaboliques, de maladies respiratoires, de maladies digestives, de troubles articulaires et osseux. Elle génère un mal être psychologique ce qui engendre une dégradation de la vie sociale des patients.

En première intention le traitement de l'obésité repose sur l'introduction des règles hygiéno-diététiques avec une alimentation équilibrée associée à une activité physique adaptée.

Les traitements médicamenteux pour lutter contre l'obésité sont peu présents sur le marché. La chirurgie est le plus souvent proposée lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes et si le patient remplit plusieurs critères. La chirurgie bariatrique donne de très bons résultats notamment si les patients sont bien observant et motivés. Il existe de plus plusieurs techniques chirurgicales.

Dans les situations d'obésité la pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisme, élimination et la pharmacodynamie des médicaments se trouvent modifiées.

La chirurgie bariatrique va aussi modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de plusieurs médicaments. Ces modifications seront dépendantes de la technique chirurgicale pratiquée. En effet selon le type de chirurgie les altérations seront plus ou moins significatives. Ces modifications nécessiteront donc des adaptations posologiques.

Le pharmacien a un rôle important dans la prise en charge des patients subissant une chirurgie de l'obésité. Cette prise en charge pluriprofessionnelle laisse une place au pharmacien dans l'accompagnement des patients.

II. L'obésité

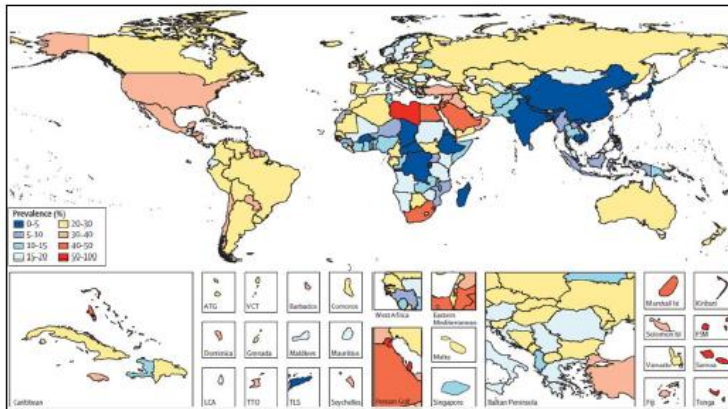


Figure 2 : Prévalence de l'obésité dans le monde chez les femmes adultes en 2013 (source : slate.fr) d'après (« Le classement des pays qui comptent le plus d'obèses va vous surprendre | Slate.fr » s. d.)

1.2. Prévalence en France

En France, la prévalence de l'obésité est également en augmentation : 8,5 % en 1997 (Halimi 2019) contre 17% en 2019 de la population adulte ce qui représente plus de 8 millions de personnes (« Le classement des pays qui comptent le plus d'obèses va vous surprendre | Slate.fr » s. d.). Cependant un ralentissement de cette progression pour les deux sexes depuis le milieu des années 2000 est constaté. Les hommes sont autant touchés que les femmes (Halimi 2019; FISCHER-GHANASSIA 2017).

Une augmentation de la proportion des personnes évoluant vers une obésité très sévère est constatée, elle correspond à un indice de masse corporelle IMC > 40 kg/m². En effet, en 2016, 2 % des femmes (1,3 % en 2006) relevaient de l'obésité sévère et 1 % des hommes (0,7 % en 2006), soit plus de 500 000 personnes adultes (« Le classement des pays qui comptent le plus d'obèses va vous surprendre | Slate.fr » s. d.).

L'obésité est surtout présente dans le Nord et l'Est de la France (Halimi 2019; FISCHER-GHANASSIA 2017). Il existe des disparités en fonction de l'âge avec, selon des données de 2014, en France, 7 % pour les 18-24 ans, 10 % des 25-39 ans, 13 à 18 % entre 40 et 64 ans, et 22,5 % entre 65 et 74 ans (Halimi 2019).

Le recours à la chirurgie de l'obésité est en plein accroissement ; 4,5 fois plus en 10 ans. 68.000 personnes ont été opérées en 2017 alors qu'elles étaient 15.000 en 2006 (« Le classement des pays qui comptent le plus d'obèses va vous surprendre | Slate.fr » s. d.).

2. Physiopathologie

L'obésité correspond à un excès de poids corporel et de masse grasse. Elle est reconnue par l'OMS en 1997 comme une maladie. C'est une maladie d'évolution chronique. Elle s'exprime par une surcharge pondérale par excès de tissu adipeux.

2.1. Diagnostic

Le diagnostic est réalisé avec le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Ce calcul se réalise en divisant le poids par la taille au carré (poids/taille²) (Faucher et Poitou 2016).

| Classification du surpoids et de l'obésité par l'IMC* | | |
|---|---------------------|--------------------------|
| | Classe de l'obésité | IMC (kg/m ²) |
| Poids normal | | 18,5 - 24,9 |
| Surpoids | | 25,0 - 29,9 |
| Obésité | I. modérée | 30,0 - 34,9 |
| | II. sévère | 35,0 - 39,9 |
| | III. morbide | ≥ 40 |

* Organisation mondiale de la santé. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS. Série de Rapports techniques 2003 ; (894).

Figure 3 : Classification du surpoids et de l'obésité par l'IMC selon l'OMS (HAS s. d.)

Dans l'obésité sont retrouvées différentes classes : modérée, sévère, et morbide (Faucher et Poitou 2016).

L'obésité est également définie par un pourcentage de masse grasse supérieur à 30% (Binnert et Tappy 2001).

2.2. Différents types d'obésité

Il existe deux types d'obésité que l'on distingue par le rapport du tour de taille sur le tour de hanche :

- obésité androïde (>0.8 femme et >0.95 homme). Il y a une prédominance des graisses sur la partie supérieure du corps. C'est un pronostic plus sévère car c'est une obésité associée à des complications métaboliques et cardiovasculaires. D'autres groupes d'études recommandent de n'utiliser que TT>94cm (homme) et 80 cm (femme) (FISCHER-GHANASSIA 2017).
- obésité gynoïde (<0.8 femme et <0.95 homme). Il y a une prédominance des graisses sur la partie inférieure du corps. Ce type d'obésité est d'avantage associé à des complications mécaniques (FISCHER-GHANASSIA 2017).



Figure 4 : Différentes localisations de la masse adipeuse (9)

Les obésités secondaires sont très rares et découlent d'endocrinopathies : hypothyroïdie, syndrome de Cushing, hyperinsulinisme organique, lésion hypothalamique. Elles sont aussi une conséquence de prises médicamenteuses : psychotropes (lithium, antidépresseurs, neuroleptiques), corticoïdes, oestro-progestatifs, androgènes, antidiabétiques. Une obésité secondaire résulte aussi d'altérations génétiques : monogéniques (déficit en leptine ou en MC4R,...) ou syndromiques (Prader-Willi, Laurence-Moon, Cohen, Bardet-Biedl,...) (FISCHER-GHANASSIA 2017).

2.3. Les conséquences sur l'organisme de l'obésité

2.3.1. *Les conséquences cardiovasculaires*

L'obésité est un facteur de risque d'athérome notamment en cas d'obésité androïde. Elle provoque également un syndrome métabolique ainsi qu'une insulino-résistance qui induisent des complications métaboliques comme le diabète de type 2 et l'hypertriglycéridémie qui sont elles-mêmes athérogènes.

L'obésité est aussi un facteur d'insuffisance veineuse. En effet dans l'obésité il est retrouvé une stase veineuse et une altération capillaire. Il en résulte des œdèmes chroniques, un risque majoré d'érysipèle ainsi qu'un risque de thrombose veineuse (Schlienger 2010).

L'obésité est un facteur majeur de risque coronarien. Plusieurs études (Manson et al. 1990; Rabkin, Mathewson, et Hsu 1977), ont mis en évidence une corrélation entre l'obésité et la mort subite, l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance coronaire.

L'hypertension artérielle (HTA) est plus fréquente dans la population obèse. Sa prévalence augmente avec l'IMC. L'HTA est le plus souvent associée à une obésité androïde (Goubaux 2004).

2.3.2. *Les conséquences métaboliques*

L'obésité est à l'origine d'une insulino-résistance et d'un hyperinsulinisme et s'intègre dans un tableau de syndrome métabolique (FISCHER-GHANASSIA 2017).

L'obésité expose un grand nombre de patients à un diabète de type 2 dont la prévalence est étroitement liée à l'IMC (Goubaux 2004) ainsi qu'à des dyslipidémies qui sont deux fois plus fréquentes chez les patients obèses (Goubaux 2004). Chez la femme un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est à redouter (FISCHER-GHANASSIA 2017). Elle est également à l'origine d'une hyperuricémie avec des crises de gouttes ou des complications chroniques comme des arthropathies, un tophus goutteux et des lithiases rénales (FISCHER-GHANASSIA 2017).

Chez les sujets obèses une fréquence élevée de reflux gastrooesophagien (RGO) et de hernie hiatale est retrouvée.

Des complications hépatobiliaires telles qu'une stéatose, ou une fibrose ou encore des lithiases biliaires sont retrouvées chez environ 80% des patients (Goubaux 2004).

2.3.3. Les conséquences respiratoires (FISCHER-GHANASSIA 2017)

Les conséquences respiratoires sont essentiellement d'origine mécanique. Elles mènent dans de nombreux cas à une insuffisance respiratoire chronique.

Une autre conséquence est le syndrome d'obésité-hypoventilation (SOH) qui correspond à une insuffisance respiratoire chronique avec hypoventilation alvéolaire (hypoxie chronique, hypercapnie chronique).

L'insuffisance respiratoire chronique entraîne des troubles cardiaques du fait de l'hypoventilation alvéolaire, réalisant au maximum le cœur pulmonaire chronique.

Les dépôts adipeux dans les muscles intercostaux, le diaphragme et l'abdomen réduisent les compliances pulmonaires induisant une respiration rapide et superficielle. (Goubaux 2004)

Les patients obèses souffrent également pour certains d'entre eux d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Le diagnostic s'effectue par l'identification de signes cliniques diurnes comme une somnolence, des céphalées matinales ainsi que des signes nocturnes comme des ronflements, des apnées, des éveils. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

2.3.4. Complications ostéo-articulaires

Ces complications sont d'origine mécanique. Cela réduit la mobilité et l'activité physique alors que cette dernière est nécessaire pour l'amélioration du patient.

La complication principale est l'arthrose et l'obésité rend plus difficile la chirurgie orthopédique. Une autre complication possible est l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

2.3.5. Complications psycho-sociales

Les complications psycho-sociales retrouvées sont : un syndrome dépressif ou des troubles du comportement alimentaire secondaires aux régimes. Ainsi sont observés des restrictions cognitives, une ségrégation sociale ainsi que des dépenses accrues pour l'amincissement. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

2.3.6. Autres complications

Dans les situations d'obésité des complications cutanées apparaissent comme des infections des plis (mycoses), ou un érysipèle.

Les complications opératoires sont possibles avec une hausse de la morbi-mortalité per et post opératoire cardiovasculaire.

Sur le plan carcinologique, une hausse des cancers hormonodépendants (seins, endomètre) est retrouvée. Les cancers les plus souvent observés sont ceux du côlon et de la prostate, de l'utérus, et des ovaires.

Au niveau du rein des glomérulopathies sont observées.

Les complications pendant la grossesse sont un risque de malformations, de diabète gestationnel, d'hypertension gravidique et de pré-éclampsie. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

2.4. Evaluation du poids et de l'obésité

2.4.1. *Mesure directe de la composition corporelle*

Si la quantification directe de la masse grasse reste difficile, elle semble être définie indirectement comme la différence entre le poids d'un individu et sa masse sans graisse (FFM fat-free mass). (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.1.1. L'hydrodensitométrie

Pour cette technique, le sujet est complètement submergé dans l'eau et le poids et/ou le volume qui en résulte l'eau déplacée est enregistré. Ces informations sont ensuite combinées avec le poids "hors de l'eau" de l'individu pour calculer la densité du corps entier du sujet. En supposant une densité constante pour les tissus adipeux et non adipeux, la fraction du poids corporel qui est composé de graisse est alors déterminée. (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.1.2. La mesure du pli cutané

La mesure du pli de peau s'appuie sur le fait que la majorité de la graisse corporelle totale est corrélée à la quantité de graisse sous-cutanée à certains sites anatomiques. La mesure de ce pli se réalise au niveau du triceps, du biceps, de la région sous scapulaire et de la région supra-iliaque pour évaluer l'épaisseur à l'aide d'un compas (Collège des enseignants de nutrition 2010).

2.4.1.3. L'analyse de l'impédance bioélectrique ou impédancemétrie

Cette technique consiste à poser quatre électrodes sur le patient et un courant électrique passe par deux d'entre elles. L'autre paire d'électrodes enregistre le changement de tension lorsque le courant circule dans le corps. Alors que la graisse corporelle et les os entravent la circulation du courant, la masse maigre contenant de l'eau conduit facilement le courant. (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.1.4. L'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA)

Cette méthode est basée sur les différentes propriétés d'atténuation des rayons X des os, des tissus maigres et des graisses pour évaluer la composition corporelle. Le corps est traversé par deux faisceaux de rayons X d'énergies différentes. Le rapport d'atténuation est utilisé pour déduire la quantité d'os et de tissus mous présents sur le trajet du faisceau. (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.2. *Mesure indirecte de la composition corporelle*

Les mesures indirectes de la composition corporelle reposent sur ce que l'on mesure facilement sur le patient : taille, poids et sexe. (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.2.1. L'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC est calculé en divisant le poids total du corps en kilogrammes par le carré de la taille en mètres (kg/m²). Sa limite est son incapacité à différencier le tissu adipeux du muscle. (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.2.2. La surface corporelle ou Body Surface Area (BSA)

La mesure de la BSA est basée sur le poids et la taille, et ne tient pas compte du sexe. La formule utilisée est : $BSA (m^2) = \sqrt{(\text{poids} \times \text{taille})/3600}$. Cependant, l'utilité de la BSA dans le dosage des patients obèses est encore incertaine. (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.2.3. Le poids idéal ou Ideal Body Weight (IBW)

Pour la mesure du poids idéal, le sexe de l'individu entre en compte dans le calcul.

En tant qu'échelle de dosage, l'IBW n'est pas une mesure optimale, puisque tous les patients de même sexe et de même taille recevraient la même dose, quelle que soit la composition du corps. (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.2.4. Le poids corporel ajusté

Le poids corporel ajusté tente de surmonter cette limitation en ajoutant à l'IBW une certaine proportion de la différence entre le poids total du corps et l'IBW à des fins de dosage. (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010)

2.4.2.5. Le poids maigre ou Lean Body Weight (LBW)

La mesure du poids maigre objective le poids dépourvu de presque tout tissu adipeux (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010).

3. Les traitements

L'obésité nécessite une prise en charge globale. Cette dernière doit être la plus précoce possible.

Sa prévention est primordiale pour le traitement de l'obésité. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

3.1. La stratégie préventive de l'obésité

Le traitement préventif de l'obésité passe par plusieurs mesures.

1/ la promotion de l'activité physique ;

2/ l'alimentation avec l'éducation dès le plus jeune âge, des campagnes vers les sujets à sensibiliser (jeunes, milieu défavorisé).

3/ l'aspect psychologique. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

3.2. La stratégie curative de l'obésité

3.2.1. Objectif pondéral

Dans un premier temps il faut définir un objectif pondéral modéré et réaliste : une perte de 5 à 15% du poids maximum sur une durée de six à douze mois avec un maintien à long terme de ce poids. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

3.2.2. Alimentation adaptée

Une instauration d'une alimentation hypocalorique est nécessaire. Elle se doit d'être adaptée à chaque patient. Seule compte la restriction calorique, aucun aliment n'est interdit sauf en cas de contre-indication. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

3.2.3. Activité physique

L'activité physique doit faire partie intégrante du programme pour la perte de poids. Une activité en endurance au moins trois fois par semaine pendant 45 minutes est recommandée. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

3.2.4. La part psychologique

L'aspect psychologique est primordial et ne doit surtout pas être négligé. La mise en place de plusieurs prises en charge thérapeutiques est très bénéfique, comme une psychothérapie de soutien ou des thérapies cognitives et comportementales luttant contre les troubles du comportement alimentaire (TCA). (FISCHER-GHANASSIA 2017)

3.2.5. La stratégie médicamenteuse

Un des autres moyens pour traiter l'obésité est la prise de médicaments.

L'Orlistat est actuellement le seul traitement médicamenteux disponible sur prescription pour la prise en charge de l'obésité massive. Cependant, son remboursement n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie.

L'Orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales qui réduit l'absorption des graisses alimentaires et permettant ainsi l'augmentation de l'élimination des graisses dans les selles. Ce médicament possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou du surpoids ($\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) associé à des facteurs de risque.

Sa prise doit être arrêtée après 12 semaines si le patient n'a pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement médicamenteux. (Poutier et al. 2017)

| Posologie | Effets Indésirables | Contre-Indications | Interactions médicamenteuses | Conseils d'administration |
|---|---|--|--|---|
| Une gélule 120 mg trois fois par jour | Troubles gastro-intestinaux Syndromes grippaux Céphalées Hypoglycémies (si présence d'un diabète de type 2) | Hypersensibilité au principe actif Syndrome de malabsorption chronique Cholestase Allaitement | PE : amiodarone, antivitamine K (AVK) APEC : antidépresseurs imipraminiques, hormones thyroïdiennes, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), lithium, neuroleptiques, vitamine D AD : ciclosporine | Avant, pendant ou jusqu'à une heure après chaque repas Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisse : supprimer la prise |

AD : association déconseillée ; APEC : à prendre en compte ; PE : précaution d'emploi

Figure 5 : Résumé des caractéristiques d'Orlistat (Poutier et al. 2017)

Il est nécessaire de prévenir les patients sur l'apparition fréquente de diarrhées graisseuses.

Cependant aucun médicament n'a vraiment fait preuve de son efficacité à long terme.
La chirurgie est le seul traitement à ce jour efficace à long terme. (FISCHER-GHANASSIA 2017)

3.3. La stratégie chirurgicale : chirurgie bariatrique

3.3.1. Le parcours du patient avant la chirurgie

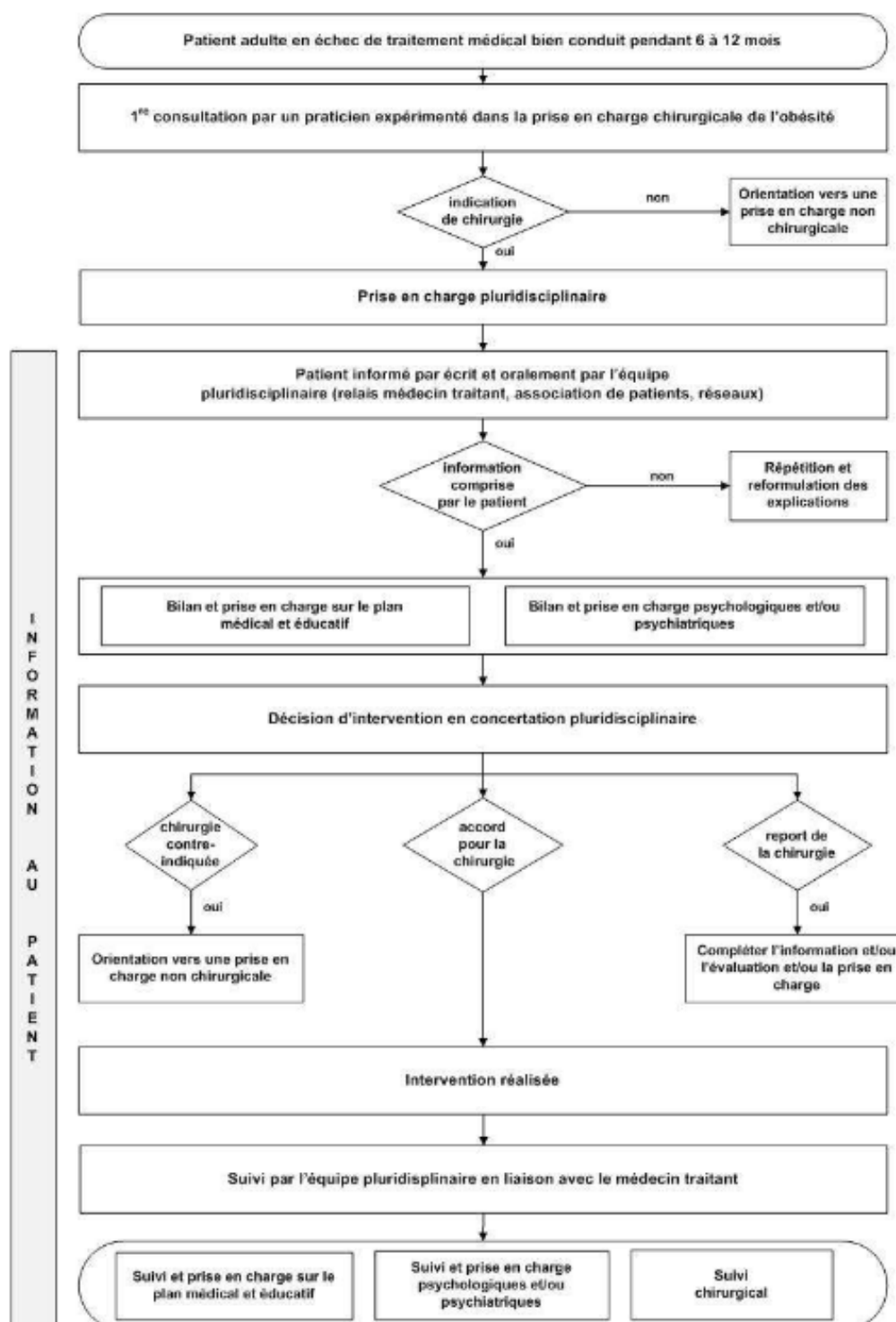


Figure 6 : Parcours du patient candidat à la chirurgie bariatrique (HAS s. d.)

3.3.2. Conditions requises selon les recommandations de l'HAS

La chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale, prise après discussion et en réunion de concertation pluridisciplinaire RCP (accord professionnel), chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- patients avec un IMC ≥ 40 kg/m² ou bien avec un IMC ≥ 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment hypertension artérielle, syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) et autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique)
- en deuxième intention après l'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
- patients bien informés au préalable, ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoires pluridisciplinaires
- patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme
- risque opératoire acceptable (HAS s. d.)

3.3.3. Contre-indications à la chirurgie

La HAS mentionne plusieurs contre-indications : (HAS s. d.)

- patients incapables de participer à suivi médical prolongé
- patients souffrant de troubles mentaux ou cognitifs non stabilisés ou encore de troubles sévères du comportement alimentaire
- patient présentant une addiction
- une absence de prise en charge médicale préalable
- une contre-indication à l'anesthésie générale
- patient présentant une pathologie menaçant son pronostic vital à court et moyen terme

3.3.4. Les différentes chirurgies

3.3.4.1. Les techniques restrictives

3.3.4.1.1. L'anneau gastrique ajustable

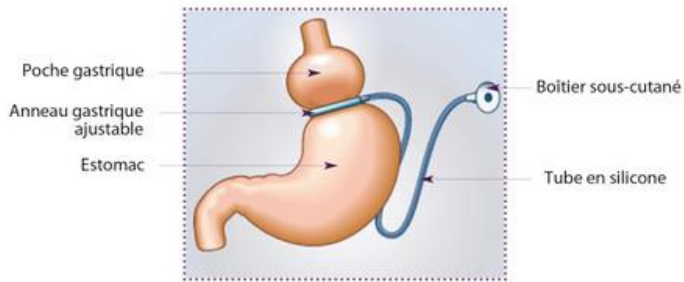


Figure 7 : Schéma de la technique de l'anneau gastrique ajustable (Poutier et al. 2017)

L'anneau gastrique ajustable est la procédure la moins agressive (Poutier et al. 2017). Un anneau en silicone gonflable va être posé sur la partie supérieure de l'estomac et l'entourer créant une poche gastrique dont le volume sera réduit à 15-20mL (Folope, Petit, et Tamion 2012) et qui sera dilatée lors de l'arrivée du bol alimentaire et déclenchera un réflexe de satiété précoce et durable (Poutier et al. 2017). Le diamètre intérieur de l'anneau est ajustable par l'intermédiaire d'une chambre sous cutanée (Folope, Petit, et Tamion 2012).

Cette technique est abandonnée à cause de nombreux effets indésirables.

3.3.4.1.2. Gastrectomie longitudinale

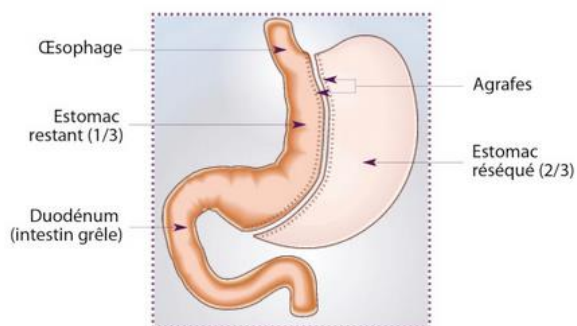


Figure 8 : Schéma de la technique de la gastrectomie longitudinale (15)

La technique de gastrectomie longitudinale est également appelée *sleeve gastrectomy* (Poutier et al. 2017) ou gastrectomie en manchon (Folope, Petit, et Tamion 2012). Cette chirurgie consiste en une résection verticale de la grande courbure de l'estomac où l'estomac est « tubulisé » (Folope, Petit, et Tamion 2012). Cette technique va amener rapidement une sensation de satiété avec une faible perturbation de la digestion.

L'inconvénient de cette technique est le risque de complications : ulcères, dilatation de l'estomac, RGO, fuite ou rétrécissement au niveau de l'estomac restant.

3.3.4.2. Les techniques malabsorptives et mixtes

3.3.4.2.1. Le bypass gastrique

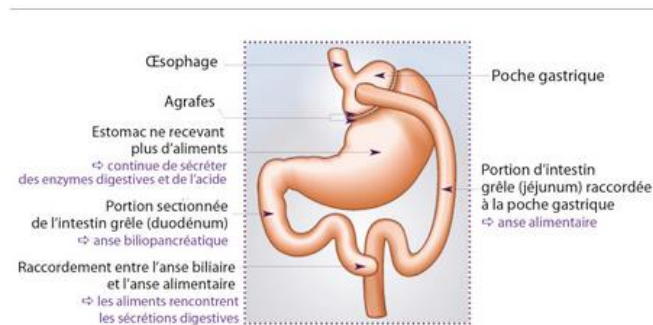


Figure 9 : Schéma de la technique du bypass gastrique (Poutier et al. 2017)

Il y a la création d'une néo-poche gastrique proximale ce qui correspond à la restriction (Poutier et al. 2017; Folope 2007) donnant une sensation de satiété précoce (Poutier et al. 2017). L'estomac est donc scindé en deux parties inégales (Poutier et al. 2017). La petite poche produit moins d'acide gastrique et a un pH plus élevé que l'ensemble de l'estomac (Miller et Smith 2006).

Ensuite une portion de l'intestin grêle est reliée à la poche gastrique, cela s'appelle l'anse alimentaire appelée aussi l'anse de Roux. La portion sectionnée de l'intestin grêle est appelée anse biliopancréatique (Miller et Smith 2006).

L'anse biliopancréatique et l'anse alimentaire se rejoignent pour ensuite former l'anse commune (Miller et Smith 2006). La digestion et l'absorption de beaucoup de nutriments sont dégradées car les aliments ingérés et les enzymes sont mis en contact tardivement dans cette portion d'intestin ce qui correspond à la malabsorption (Folope, Petit, et Tamion 2012; Folope 2007). La malabsorption est également due à la réduction de la surface d'absorption des nutriments (Folope, Petit, et Tamion 2012).

Le bypass gastrique est la deuxième technique la plus utilisée après la gastrectomie longitudinale (FISCHER-GHANASSIA 2017).

3.3.4.2.2. La dérivation biliopancréatique

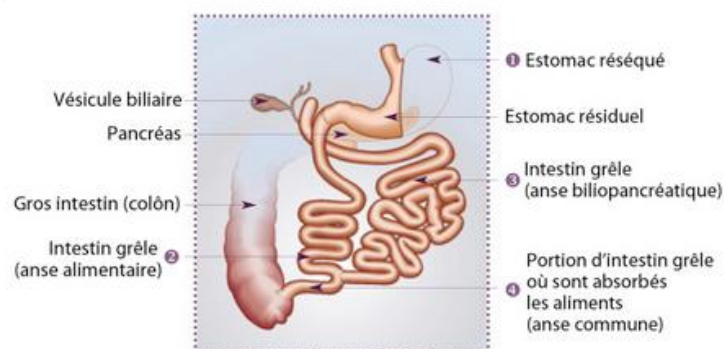


Figure 10 : Schéma de la technique de dérivation biliopancréatique (15)

L'estomac subit une gastrectomie correspondant à l'aspect restrictif de cette chirurgie. Cela va restreindre la capacité de l'estomac à produire de l'acide.

L'intestin grêle est scindé en deux parties : l'estomac est raccordé à la première partie appelée anse alimentaire pour véhiculer les aliments jusqu'au gros côlon. La seconde partie est appelée l'anse biliopancréatique. La réunion de l'anse biliopancréatique et de l'anse alimentaire forme l'anse commune. La nourriture est assimilée dans l'anse commune ce qui est une courte portion. Cela correspond à l'aspect malabsorptif de cette chirurgie (Poutier et al. 2017; Giroux 2010).

III. Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans l'obésité

1. Modifications pharmacocinétiques dans l'obésité

La chirurgie bariatrique risque d'influencer la pharmacocinétique des médicaments ce qui amène des modifications de la pharmacothérapie (Yska et al. 2013)

Dans le cas de l'obésité, la perméabilité de la paroi intestinale ainsi que la vidange gastrique sont accélérées. Pour fournir des nutriments et de l'oxygène aux tissus en excès, le volume sanguin, le flux capillaire et le débit cardiaque augmentent également chez les patients obèses. En raison d'une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) entraînant une stéatose ou une stéato-hépatite (NASH) associée à un rétrécissement sinusoidal, le débit sanguin du foie diminue avec le temps, en particulier chez les personnes souffrant d'obésité morbide (Smit et al. 2018).

L'effet de l'obésité sur la fonction rénale semble ambigu, puisque certaines études font état d'une augmentation du taux de filtration glomérulaire (DFG), tandis que d'autres montrent qu'une surcharge pondérale sévère est fortement corrélée à une maladie rénale chronique (MRC). Il est maintenant généralement admis qu'au cours de la vie d'un patient obèse, la clairance rénale est initialement améliorée par une hyperfiltration et une hyperperfusion compensatoires, mais qu'elle finit par diminuer en raison d'une pression intra-glomérulaire constamment élevée associée aux complications cardiovasculaires (Smit et al. 2018).

| Modifications physiologiques | Conséquences |
|--|---|
| Composition corporelle Augmentation de la masse maigre, de la masse grasse, du volume sanguin circulant du volume des organes (rein notamment) | Augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles et hydrosolubles Augmentation de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire : clairance rénale de médicaments filtrés et sécrétés |
| Modifications cardiovasculaires Augmentation de la volémie, du débit cardiaque | Augmentation de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire : clairance rénale de médicaments filtrés et sécrétés |
| Modifications du métabolisme hépatique Augmentation du débit sanguin, infiltration graisseuse, et inflammation locale ; fibrose périportale et zones de nécrose | Diminution de la clairance de médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé Modification variable des réactions de phase I |
| Fixation aux protéines Stable, mais dyslipidémies associées | Augmentation de la clairance des médicaments glucuronconjugués et sulfoconjugués |
| Modifications digestives Vitesse de vidange gastrique et mobilité Prise associée de médicaments (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique) avec modification du PH digestif | Augmentation de la fraction libre de certains médicaments (opiacés et anesthésiques locaux) Variabilité de l'absorption et de la vitesse d'absorption des médicaments |

Figure 11 : Modifications physiologiques observées chez les patients obèses pouvant modifier la pharmacocinétique des médicaments (Lloret-Linares et Hachon 2015)

1.1. Absorption

Il faut tenir compte de l'impact de l'obésité sur l'absorption des médicaments avec des voies d'administration sous cutanée et transdermique (Miller et Smith 2006).

Après l'ingestion orale d'un médicament, l'absorption intestinale est déterminée par le taux d'absorption (k_a) et la quantité totale de médicament absorbée (biodisponibilité, ou F). Le F dépend de la fraction absorbée (F_a) et du métabolisme intestinal et hépatique (premier passage) (F_g et F_h). Or dans l'obésité la vidange gastrique est plus rapide, la perméabilité intestinale est majorée alors que le métabolisme digestif est affecté. Ceci explique que l'obésité modifie l'absorption. Le régime alimentaire va aussi être un facteur important dans l'absorption (Smit et al. 2018).

| Médicaments | Biodisponibilité | Taux d'absorption | Tmax |
|--|--|--------------------------------------|-----------------------------|
| Cyclosporine dexfenfluramine midazolam moxifloxacin | Aucune différence (Smit et al. 2018) | Aucune différence (Smit et al. 2018) | |
| propranolol | Augmentation (clairance orale plus faible, clairance intraveineuse identique (Knibbe et al. 2015)) | | |
| midazolam | Augmentation (Smit et al. 2018) | Diminué (Knibbe et al. 2015) | |
| morphine | Similaire (Smit et al. 2018) | | |
| Lévothyroxine acétaminophène | | | Rallongé (Smit et al. 2018) |
| enoxaparine | Aucune différence (Smit et al. 2018) Une autre étude évoque une absorption ralentie (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010) | | |
| insuline rapide | résultats contradictoires (Jain et al. 2011; Smit et al. 2018) | | |

Tableau 1 : Modifications des biodisponibilités, taux d'absorption et Tmax en cas d'obésité pour certains médicaments

Pour déterminer F, plusieurs méthodes sont utilisées. Tout d'abord un médicament est administré chez des patients par voies orale et intraveineuse (Smit et al. 2018).

La seconde méthode est l'utilisation d'un modèle d'administration (Knibbe et al. 2015) semi-simultanée dans lequel F peut être étudiée en une seule fois (Smit et al. 2018).

Cependant le temps d'atteinte de la concentration maximale (Tmax) est aussi influencé par la clairance et n'est donc pas uniquement représentatif de l'absorption. Ces études n'ont malheureusement pas utilisé la voie intraveineuse ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus (Smit et al. 2018).

Dans une étude (Sparreboom et al. 2007), les auteurs ont effectué une analyse des données pharmacocinétiques obtenues à partir de sous-ensembles de patients adultes traités avec certains anticancéreux. D'après ces études l'obésité altère la pharmacocinétique de certains de ces médicaments. L'adaptation posologique doit se faire au cas par cas selon l'agent prescrit. D'autres études sont de plus nécessaires pour préciser ces altérations pharmacocinétiques (Hanley, Abernethy, et Greenblatt 2010).

Pour conclure, la majorité de ces études ne montre pas de différence significative d'absorption chez les personnes obèses. Cependant le nombre limité d'études n'autorise pas de conclure. D'autres études avec les autres voies d'administration sont nécessaires (Jain et al. 2011).

1.2. Distribution

La distribution tissulaire des médicaments varie selon plusieurs facteurs qui sont (Lloret-Linares et Hachon 2015):

- la perfusion sanguine tissulaire ;
- la diffusion tissulaire qui dépend des caractéristiques physicochimiques du médicament (degré de lipophilie) et des mécanismes de passage transmembranaire via des transporteurs membranaires généralement. En effet, le cerveau et la barrière hématoencéphalique ont une paroi vasculaire composée de capillaires continus qui sont difficiles à franchir;
- la liaison aux protéines plasmatiques ;
- l'élimination éventuelle du médicament par le tissu considéré.

1.2.1. *Perfusion sanguine tissulaire*

Les modifications de l'hémodynamique et des flux sanguins font aussi varier la distribution tissulaire. En effet les tissus gras reçoivent 5% du débit cardiaque, les organes 73% et les tissus maigres 22%. Le débit cardiaque et le volume sanguin total sont augmentés mais le flux sanguin par gramme de tissu adipeux est inférieur par rapport à celui d'un sujet de poids normal. Cela peut limiter la diffusion tissulaire des médicaments lipophiles. De plus la réduction de la perfusion tissulaire peut aussi être provoquée par la diminution des performances cardiaques chez le patient obèse (Boulameryvelly, Simon, et Bruguerolle 2006).

| Médicaments | Résultats |
|--------------------------------------|---|
| Ciprofloxacine (Smit et al. 2018) | concentrations plasmatiques augmentées diminution de la pénétration tissulaire nécessitant des doses plus importantes ou l'augmentation de la fréquence d'administration |
| Céfazoline (Smit et al. 2018) | concentrations dans le liquide interstitiel du tissu sous cutané inférieures diminution de la pénétration tissulaire nécessitant des doses plus importantes ou l'augmentation de la fréquence d'administration |

Tableau 2 : Modification de la distribution de la Ciprofloxacine et de la Céfazoline chez le patient obèse

1.2.2. Volume de distribution

Le volume apparent de distribution est un concept qui décrit l'étendue de la distribution des médicaments. En général, le volume de distribution (Vd) relie la quantité de médicament dans l'organisme à la concentration plasmatique (Macgregor et Boggs 1996). Le volume de distribution est influencé par les modifications de la composition corporelle retrouvées dans l'obésité. Dans l'obésité cela conduit à une augmentation du volume du compartiment central. Certains médicaments selon l'affinité de la molécule pour les différents tissus doivent donc être administrés à des doses plus importantes pour un même effet pharmacologique (Lloret-Linares et Hachon 2015).

En général, les composés liposolubles ont des Vd plus élevés que les composés hydrosolubles, qui sont moins susceptibles d'être influencés par l'obésité (Macgregor et Boggs 1996).

Le Vd des médicaments hydrophiles est plus faible chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses (Jain et al. 2011). Cela s'explique par le fait que les médicaments liposolubles se concentrent dans les tissus et non dans le plasma. Il existe des composés présentant des Vd à la fois grands et petits qui présentent des changements de volume incohérents en raison de leurs affinités tissulaires relatives (Macgregor et Boggs 1996).

| | Vd augmenté chez l'obèse | Vd non modifié | Vd diminué |
|------------------------|---|---|--|
| Médicaments lipophiles | Diazépam (Smit et al. 2018) Vérapamil (Jain et al. 2011) | Propofol (Smit et al. 2018) Lorazépam (Jain et al. 2011) | atracurium digoxine cyclosporine (Jain et al. 2011) |
| | Aminosides ibuprofène paracétamol (Lloret-Linares et Hachon 2015) | | |

Tableau 3 : Modification du Vd pour certains médicaments chez le patient obèse

La distribution des médicaments dans le tissu adipeux dépend de leur liposolubilité (Lloret-Linares et Hachon 2015).

La lipophilie ne doit être considérée que comme l'une des propriétés du médicament à prendre en compte pour prédire les changements de volume de distribution liés à l'obésité (Smit et al. 2018).

Les auteurs de cette étude (Green et Duffull 2004) ont conclu après l'analyse de plusieurs études que le Total Body Water (TBW) est le meilleur descripteur de Vd chez les patients obèses. Ils ont également constaté que l'inclusion de la masse grasse dans les descripteurs de taille pour les médicaments lipophiles est utile (Jain et al. 2011).

1.2.3. Liaison aux protéines plasmatiques

L'albumine est la principale protéine à laquelle les médicaments acides se lient dans le plasma (Jain et al. 2011).

L'albumine, qui représente environ 60 % des protéines plasmatiques totales, est responsable de la liaison plasmatique de la plupart des médicaments. Les concentrations d'albumine sérique et de protéines totales ne sont pratiquement pas modifiées chez les sujets modérément et morbidement obèses. La liaison aux protéines sériques des médicaments (Macgregor et Boggs 1996) (exemple du thiopental et de la phénytoïne (Jain et al. 2011)) qui se lient principalement à l'albumine semble inchangée à l'état d'obésité (Goubaux 2004; Macgregor et Boggs 1996).

Les médicaments basiques se lient eux surtout à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) dans le plasma (Jain et al. 2011). Dans la population obèse, il a été signalé une multiplication par deux de la concentration sérique d'AAG (Macgregor et Boggs 1996). Cela entraîne une diminution de la fraction libre (Lloret-Linares et Hachon 2015). Par conséquent, l'administration de médicaments qui se lient largement à l'AAG chez les patients obèses risque d'entraîner une réponse pharmacologique réduite à une concentration sérique totale donnée de médicament (Goubaux 2004; Macgregor et Boggs 1996).

Cependant dans plusieurs études les résultats sont contradictoires avec une augmentation ou une diminution des concentrations de l'AAG chez les sujets obèses (Jain et al. 2011; Smit et al. 2018; Knibbe et al. 2015).

Table 3. Predominant binding proteins of drugs > 70% bound to plasma proteins^{a,b}

| Albumin | Albumin and α -acid Glycoprotein | Albumin and Lipoprotein | Albumin, α -acid Glycoprotein and Lipoprotein |
|--------------------|--|----------------------------|--|
| Ceftriaxone (A) | Alprenolol (B) | Cyclosporin (B)b | Amitriptyline (B) |
| Clindamycin (A) | Carbamazepine (N) | Probucol (N)b | Bupivacaine (B) |
| Clofibrate (A) | Disopyramide (B)b | | Chlorpromazine (B) |
| Dexamethazone (N) | Erythromycin (B) | | Diltiazem (B) |
| Diazepam (B) | Lidocaine (B) | | Imipramine (B) |
| Diazoxide (A) | Meperidine (B) | | Nortriptyline (B) |
| Dicloxacillin (A) | Methadone (B) | | Perazine (B) |
| Digitoxin (N) | Verapamil (B) | | Propanolol (B) |
| Etoposide (N) | | | Quinidine (B) |
| Ibuprofen (A) | | | |
| Indomethacin (A) | | | |
| Nafcillin (A) | | | |
| Naproxen (A) | | | |
| Oxacillin (A) | | | |
| Phenbutazone (A) | | | |
| Phenytoin (A) | | | |
| Probenecid (A) | | | |
| Salicylic acid (A) | | | |
| Sulfisoxazole (A) | | | |
| Teniposide (A) | | | |
| Thiopental (A) | | | |
| Tolbutamide (A) | | | |
| Valproic Acid (A) | | | |
| Warfarin (A) | | | |

A = acid; B = base; N = neutral; b Albumin is a minor binding protein.
Reprinted with permission from *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 3rd edn, edited by William E Evans, Jerome J Schentag and William J Jusko, Vancouver, Washington: Applied Therapeutics, Inc., © 1992.

Figure 12: protéines de liaisons des médicaments prédominantes > 70% liées aux protéines plasmatiques (Macgregor et Boggs 1996)

1.3. Métabolisme

Les changements physiopathologiques associés à l'obésité, tels que l'infiltration de graisse, modifient le métabolisme des médicaments (Jain et al. 2011).

Bien que les tests de la fonction hépatique puissent être normaux, l'obésité est associée à des états pathologiques qui risquent de compromettre la fonction hépatique ; par exemple, les modifications graisseuses, l'inflammation portale, les lipogranulomes, l'induction et la soumission des granulomes des cellules épithélioïdes au métabolisme de phase I (c'est-à-dire l'oxydation, la réduction, l'hydrolyse) ne sont pas affectés, tandis que les réactions de phase 2 (c'est-à-dire la glucuronidation, la sulfatation) sont renforcées. L'acétylation, autre réaction de phase 2, n'est pas modifiée chez les patients obèses (Macgregor et Boggs 1996).

1.3.1. *Les réactions de phase I*

Les réactions de phase I sont réalisées par les enzymes de la famille des cytochromes P450.

Certains médicaments sont hautement métabolisés par certains cytochromes et leur pharmacocinétique informe sur leur activité. Le tableau suivant regroupe les résultats d'études pharmacocinétiques de certaines molécules chez des patients obèses concernant les possibles modifications de l'activité des enzymes.

Il est nécessaire de prendre en compte que les effectifs de patients avec une obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) étaient faibles dans ces études (Lloret-Linares et Hachon 2015).

Le CYP3A4 et le transporteur P-gp sont impliqués dans le métabolisme et l'efflux de nombreux médicaments au niveau entérocytaire et hépatocytaire. Brill et al. (Brill et al. 2012) ont montré une diminution de la clairance de plusieurs substrats du CYP3A4.

Dans une autre étude les auteurs (Ulvestad et al. 2013) ont également montré une diminution du contenu hépatique et intestinal en CYP3A4 avec l'IMC.

Le substrat spécifique de la P-gp le plus connu est la digoxine. Il semble qu'il n'y ait pas d'influence de l'obésité et de la masse grasse sur l'élimination principalement rénale de la digoxine ainsi que sur l'activité de la P-gp (Lloret-Linares et Hachon 2015).

| Tableau 2 Effet de l'obésité sur l'activité des enzymes de phases I et II | | | |
|---|---|--|---|
| Enzymes de phase I | | | |
| CYP1A2 | Caféine (n = 5) Théophylline (n = 3) | Tendance à une augmentation de la clairance des substrats | Résultats contradictoires |
| CYP2C9 | Glimépéride (n = 1) Glipizide (n = 1) Ibuprofène (n = 1) Phénytoïne (n = 1) | Légère augmentation de la clairance des substrats | Légère diminution de la clairance des substrats |
| CYP2C19 | Diazépam (n = 1) Déméthylhydiazépam (n = 1) | Résultats contradictoires | Légère diminution de la clairance |
| CYP2D6 | Dexfenfluramine (n = 2) Nébivolol (n = 1) | Tendance à une augmentation de la clairance des substrats | Absence de données |
| CYP2E1 | Chlorzoxazone (n = 5) Enflurane (n = 2) Sévoflurane (n = 2) Halothane (n = 1) | Augmentation significative de la clairance des substrats | Clairances égales ou supérieures |
| CYP3A4 | Taranabant (n = 1) Docétaxel (n = 2) Carbamazépine (n = 2) Érythromycine (n = 2) Midazolam (n = 1) Alprazolam (n = 1) Ciclosporine (n = 2) Trazodone (n = 1) Alfentanil (n = 1) | 7/13 études : diminution de la clairance des substrats 4/13 études : diminution non significative de la clairance | Diminution de la clairance des substrats |
| Xanthine oxydase | Caféine (n = 1) 6 mercaptopurine (n = 1) | Augmentation significative de la clairance des substrats | |
| Enzymes de phase II | | | |
| UGT1A9, 1A6, 2B15 | Paracétamol (n = 4) | Augmentation significative de la clairance des substrats | Clairances égales ou légèrement diminuées |
| UGT1A9, 2B7, 2B15 | Oxazépam (n = 1) | Augmentation significative de la clairance des substrats | Augmentation significative de la clairance |
| UGT sulfoconjugaison | Garénoxacine (n = 1) | Augmentation significative de la clairance des substrats | Clairances égales ou légèrement diminuées |
| n : nombre d'études rapportées avec ces substrats. | | | |

Figure 13 : effet de l'obésité sur l'activité des enzymes de phases I et II (Lloret-Linares et Hachon 2015)

Une revue systématique de la littérature a montré que l'influence de l'obésité sur le métabolisme dépend des voies métaboliques (Brill et al. 2012).

1.3.2. Les réactions de phase II

Les réactions de phase II sont réalisées par des enzymes qui catalysent des réactions de conjugaison. Lors de ces deux types de réactions le médicament perd toute activité pharmacologique. Dans certains cas le métabolisme fournit la forme active du médicament comme par exemple pour la codéine (Lloret-Linares et Hachon 2015).

Dans l'ensemble, la clairance des médicaments principalement métabolisés par l'enzyme de métabolisme de phase II uridine diphosphate glucuronosyltransférase augmenterait avec l'obésité (Knibbe et al. 2015).

L'influence de l'obésité sur les enzymes du métabolisme de la phase II a été peu étudiée. L'obésité semble augmenter préférentiellement les activités de conjugaison des médicaments par le biais de la glucuronidation et de la sulfatation (Jain et al. 2011).

En conclusion dans les situations d'obésité il semble que l'activité enzymatique de la CYP2E1 et de la phase II augmente, tandis que l'activité du CYP3A4 diminue. Concernant l'activité du CYP1A2 les résultats sont contradictoires (Smit et al. 2018). Toutefois d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de l'obésité dans le métabolisme des médicaments.

1.4. Elimination

La clairance altère la dose d'entretien des médicaments, c'est donc un paramètre pharmacocinétique important (Smit et al. 2018).

1.4.1. Influence de l'obésité sur la clairance hépatique

Les changements physiologiques associés à l'obésité, par exemple l'augmentation du volume sanguin, de la taille du cœur, du débit cardiaque et du flux sanguin splanchnique modifient le flux sanguin hépatique, la distribution du sang hépatique et donc l'élimination hépatique (Macgregor et Boggs 1996).

Ces modifications sont compensées par l'augmentation du volume plasmatique et du débit cardiaque amenant au maintien du débit sanguin hépatique.

Les agents tels que le propofol et le sufentanil servent de marqueur potentiel du flux sanguin hépatique du fait de leur dépendance au foie. La clairance du propofol est supérieure chez les patients obèses par rapport aux sujets de poids normal; en revanche lorsque la clairance est ajustée sur le poids, les clairances ne sont pas différentes. S'agissant du sufentanil, sa clairance n'est pas différente entre sujets obèses et de poids normal, mais la normalisation sur le poids révèle une diminution de celle-ci, traduisant la présence de manifestations mécaniques locales, volontiers compensées par l'augmentation des débits sanguins. Cette observation est également vraie pour le fentanyl, dont la clairance est supérieure chez les sujets obèses par rapport aux non obèses, mais inférieure lorsqu'elle est ajustée au poids (Lloret-Linares et Hachon 2015).

Le métabolisme hépatique par l'isoenzyme CYP2E1 est particulièrement important dans l'obésité en raison de sa relation avec la maladie hépatique grasse non alcoolique, une comorbidité courante de l'obésité. Le CYP2E1 intervient dans le métabolisme des acides gras, des cétones et de l'éthanol (Jain et al. 2011).

Pour les médicaments qui subissent un métabolisme de phase 1 et possèdent une faible clairance intrinsèque, le métabolisme hépatique semble inchangé (Macgregor et Boggs 1996).

Les médicaments métabolisés par le métabolisme de phase 2 présentent systématiquement une clairance accrue chez les patients obèses. Cela pourrait représenter une augmentation des enzymes de conjugaison ou une augmentation de la conjugaison extra-hépatique (Macgregor et Boggs 1996).

1.4.2. Influence de l'obésité sur la clairance rénale

Trois processus sont compris dans l'excrétion rénale de médicaments : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire.

Le taux de filtration des médicaments dépend du DFG, de la concentration plasmatique et du degré de liaison aux protéines.

La sécrétion tubulaire active dépend de l'affinité des sites de transport tubulaire pour la molécule du médicament, de la capacité du site à transporter activement les molécules dans la lumière tubulaire et du flux sanguin rénal. Les changements physiologiques associés à l'obésité (notamment l'augmentation du débit sanguin rénal, et l'augmentation de la masse rénale) peuvent modifier ces processus et influencer la clairance rénale des médicaments.

Les auteurs d'une étude ont montré que la clairance de la créatinine chez les femmes obèses était considérablement plus élevée par rapport à un groupe de témoins, ce qui était positivement corrélé à la fois avec le poids et la surface corporelle.

Les causes possibles de l'augmentation de la clairance sont une diminution de la liaison aux protéines, une diminution de l'absorption tubulaire, une augmentation de la sécrétion tubulaire et une augmentation du flux sanguin (Macgregor et Boggs 1996).

| Médicaments | Evolution de la clairance |
|--|---|
| Certains antibiotiques (gentamicine, la tobramycine notamment) et HBPM | Augmentée (Lloret-Linares et Hachon 2015; Smit et al. 2018) |
| céfazoline et fluconazole | Pas de modification (Smit et al. 2018) |
| Oseltamivir, procainamide, la metformine et la ciprofloxacine qui ont une sécrétion tubulaire active | Augmentation (semble indiquer que la sécrétion tubulaire augmente) (Smit et al. 2018) |

Tableau 4 : Modification de la clairance pour certains médicaments chez le patient obèse

Les modifications physiologiques et la masse musculaire n'augmentent pas de façon linéaire avec le poids corporel total. Ainsi, la clairance de la créatinine calculée à l'aide de l'équation de Cockcroft-Gault, directement corrélée au poids, est surestimée chez les patients obèses (Lloret-Linares et Hachon 2015).

Concernant la formule MDRD, elle prend en compte dans la formule l'âge, le sexe, la créatininémie et l'ethnie du sujet. En utilisant cette équation il y a un risque de sous-estimer l'augmentation du débit de filtration glomérulaire liée à l'obésité (Lloret-Linares et Hachon 2015).

Pour conclure, d'autres études sont nécessaires pour affirmer que l'obésité affecte la clairance. Les sujets obèses doivent également être inclus dans les études. Cette approche contribuerait à modifier de manière appropriée, si cela était nécessaire, la pratique actuelle d'ajustement de la dose en fonction du poids chez les personnes obèses.

2. Modifications pharmacodynamiques dans l'obésité

Pour certains médicaments, il est plus facile pour le médecin d'évaluer l'action pharmacodynamique, comme pour les antihypertenseurs et les hypoglycémifiants sur des critères clinico-biologiques. Cette mesure du degré d'absorption se fait de façon indirecte. Contrairement à d'autres médicaments comme les antidépresseurs, des résultats d'études pharmacocinétiques réalisées chez ce type de patients sont nécessaires au prescripteur (Bernard et al. 2015).

Le propofol, un anesthésique intraveineux, est un exemple intéressant de la pertinence des changements dans la pharmacodynamie. La clairance a augmenté, mais des concentrations similaires d'effet maximal (Emax) ou de propofol à demi-effet maximal (E50) ont été observées chez les personnes obèses par rapport aux valeurs de la littérature sur les sujets maigres. En revanche, une étude de pharmacodynamique chinoise plus récente a montré des résultats similaires sur la pharmacocinétique, avec une clairance accrue dans l'obésité morbide, mais une réduction de l'E50 pour les individus obèses. Les auteurs émettent l'hypothèse que cela pourrait être causé par une sensibilité accrue du cerveau au propofol (Smit et al. 2018).

Les auteurs d'une étude ont rapporté que l'insulinorésistance est une complication courante de l'obésité et qu'elle peut être surmontée à des concentrations supraphysiologiques d'insuline. À l'état basal et après un stimulus hyperglycémique, les patients obèses présentent une hyperinsulinémie qui est corrélée avec le degré de résistance à l'insuline. Cependant, l'hyperinsulinémie endogène ne parvient pas à compenser entièrement l'insulinorésistance, ce qui entraîne un besoin de doses plus élevées d'insuline exogène (Jain et al. 2011).

Table 3 Labeling summary about obesity described as a factor in PK, PD, efficacy, or safety in the PDR

| Description | Drugs |
|--|--|
| Obesity listed as a risk factor for cardiovascular adverse events such as CAD, hypertension, MI, and thromboembolic events | Dalteparin, estradiol, estron, follitropin, fondaparinux, frovatriptan, iloperidone, naratriptan, progesterone, rizatriptan, sumatriptan, synthetic conjugated estrogens, zolmitriptan, FDC (drospirenone/estradiol, drospirenone/ethinyl estradiol, estradiol/levonorgestrel, estradiol/dienogest, levonorgestrel/ethinyl estradiol, norelgestromin/estradiol, sumatriptan/naproxen), others (etonogestrel implant, conjugated estrogen vaginal cream, ring delivers) |
| Obesity listed as a risk factor for lactic acidosis | Abacavir, adefovir, emtricitabine, entecavir, lamivudine, metformin, tenofovir, zidovudine, FDC (abacavir/lamivudine, abacavir/lamivudine/zidovudine, lamivudine/zidovudine, pioglitazone/metformin, rosiglitazone/metformin, sitagliptin/metformin, tenofovir/emtricitabine) |
| Obesity listed as an adverse event | Atazanavir, dextansoprazole, efavirenz, fosamprenavir, paroxetine, ritonavir, FDC (crixivan/indinavir, lopinavir/ritonavir) |
| Obesity listed as a risk factor for diabetes | Acitretin, asenapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, somatropin, ziprasidone |
| Impact of obesity or BMI on PK or PK/PD | Cisatracurium, insulin aspart, insulin glulisine, FDC (quinupristin/dalfopristin, insulin lispro (MIX50/50)) |
| Obesity listed as a caution without any specifics | Oxymorphone, tapentadol |
| Obesity does not change efficacy | Atorvastatin, FDC (amlodipine/atorvastatin) |
| Obesity does not change efficacy and safety | Insulin glargine |
| Dosage and administration for obesity | Rocuronium |
| Obesity listed as a miscellaneous risk factor (i.e., respiratory depression, apnea) | Aripiprazole, buprenorphine (transdermal), somatropin |
| Obesity listed as miscellaneous information | Rosuvastatin, valsartan, levothyroxine, sibutramine, thyroid, liothyronine, octreotide |

BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; FDC, fixed-dose combination; MI, myocardial infarction; PD, pharmacodynamics; PDR, Physician's Desk Reference; PK, pharmacokinetics.

Figure 14 : résumé d'étiquetage sur l'obésité décrit comme un facteur de PC, de DP, d'efficacité ou de sécurité dans le PDR (Jain et al. 2011)

Table 4 Examples from the 2004–2010 NME drug list having weight-based dosing recommendations

| Drug | Dosing regimen | Dose adjustments in specific populations | PK | Rationale for weight-based dosing |
|--|---|---|--|---|
| Telavancin ^a | 10 mg/kg administered over 60 min by intravenous infusion once every 24 h | Dose adjustment in moderate and severe renal impairment | No PK differences in obese vs. nonobese. Body weight of 119 kg was the highest among the patients | Population PK analysis indicated that V_d of drug was influenced linearly by body weight and support dosing on a mg/kg basis |
| Gadoxetate ^a | 0.1 ml/kg | None | AUC and dose linear up to 0.4 ml/kg dose | Based on PD–dose response |
| Iobenguane ^a | ≥16 years and ≥70 kg: 10 mCi <16 years and <70 kg: amount scaled to the adult reference thyroid activity based on weight | For pediatric patients <16 years of age weighing <70 kg, the recommended dose should be calculated according to patient body weight | Majority of dose excreted unaltered by the kidneys via glomerular filtration | Based on a reference activity for an adult scaled to body weight according to the schedule proposed by the European Association of Nuclear Medicine Pediatric Task Group |
| Prasugrel ^a | Loading dose: 60 mg >60 kg: 10 mg <60 kg: 5 mg | None | Linear relationship of body weight and CL of active metabolite | Twofold higher risk of bleeding for patients weighing <60 kg and 30–40% increased exposure of active metabolite in patients weighing <60 kg |
| Carglumic acid ^a | 100–250 mg/kg/day | Pediatric dose is same as adult dose | None | Starting dose based on clinical experience. Maintenance dose based on PD (plasma ammonia levels) |
| Velaglucerase α ^a | 60 units/kg administered every other week at a 60-min intravenous infusion | None. Same dose for patients ages 4–71 years | Increasing exposure with increasing body weight (pediatric patients had lower exposure than adults) | Primary efficacy end point was comparable among patients regardless of body weight |
| Fospropofol ^a | Scaled weight-based dose for the patients with 60–90 kg weight | No. Patients who weight >90 kg are treated as if they weigh 90 kg | Power-dependence of central volume on BMI, proportional relationship with body weight | PK. Population PK showed dependence of CL on total body weight |
| Plerixafor ^a | 0.24-mg/kg dose | Yes, for renal impairment. Dose should not exceed that for a 160-kg patient | V_d and CL are correlated with body weight | PK. However, per-kg dose leads to increased exposure in patients weighing >160 kg and decreased exposure in patients weighing <85 kg. Decreased exposure was associated with decreased efficacy |
| Rocuronium ^a | Body weight–based dosing | No | V_d and CL are correlated with body weight | PK and PD did not show difference in obese and nonobese |
| Quinupristin/dalfopristin ^a | Fixed dose for adults and body weight–based dosing for adolescents | Yes, for adolescents | In obese patients (BMI ≥30), C_{max} and AUC increased by 30 and 40% for quinupristin and dalfopristin, respectively | Not specified; however, CL was reported on per-kg basis |
| Deferasirox ^a | 10–30 mg/kg/day based on frequency of blood transfusions received by patients | None | Relationship of PK parameters and body weight not known | Starting and maintenance dose based on clinical experience |
| Methylnaltrexone ^a | 0.15 mg/kg (<38 kg); 8 mg (38–62 kg); 12 mg (62–114 kg); 0.15 mg/kg (>114 kg) | Only for severe renal impairment | Relationship of PK parameters and body weight not known | Not specified |

^aInformation generated from the drug approval packages in Drugs@FDA (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>).

AUC, area under the concentration–time curve; BMI, body mass index; CL, clearance; C_{max} , peak plasma concentration; NME, new molecular entity; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; V_d , volume of distribution.

Figure 15 : exemple de la liste de médicaments NME 2004-2010 comportant des recommandations de dosage basées sur le poids (Jain et al. 2011)

Comme évoqué plus haut concernant les contraceptifs oraux, il n'existe que peu de données démontrant une efficacité similaire (ou un manque d'efficacité) chez les obèses et les non-obèses. Les études menées jusqu'à présent ont donné des résultats contradictoires (Jain et al. 2011).

L'inflammation associée à l'obésité s'accompagne d'un excès de risque de dépression et des modifications des circuits neuronaux. Les modifications du comportement alimentaire le sont également. Dès lors, des modifications de la réponse à des traitements psychotropes, par rapport à des patients non obèses, sont possibles (Lloret-Linares et Hachon 2015).

Si une grande partie de la recherche pharmacologique sur l'obésité se concentre sur la pharmacocinétique des médicaments, cela ne suffit pas nécessairement pour passer à un schéma posologique optimisé. De plus en plus de preuves montrent que les changements pharmacodynamiques, c'est-à-dire la différence d'efficacité ou de toxicité des médicaments même lorsqu'ils sont corrigés pour tenir compte des différences pharmacocinétiques, jouent également un rôle important (Smit et al. 2018).

IV. Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques à la suite d'une chirurgie bariatrique

1. Modifications pharmacocinétiques à la suite d'une chirurgie bariatrique

La manière dont les profils pharmacocinétiques sont modifiés dépend notamment du type de procédure opératoire effectué.

1.1. Absorption

| Médicaments pouvant théoriquement présenter une diminution de leur absorption à la suite d'une chirurgie bariatrique | | |
|--|--|---|
| Médicaments | Site d'absorption | Recommandations |
| Digoxine ^{4,5} | Absorbé a/n duodénum, jéjunum proximal majoritairement; a/n côlon minoritairement | Suivi de la digoxinémie; absorption compensatoire a/n côlon? |
| Énalapril ³ | Hydrolysé a/n de l'estomac en sa forme active, l'énalaprilat; absorbé au petit intestin | ↓ absorption possible; varier d'IECA; suivi de la tension artérielle; besoin en antihypertenseur risque de ↓ avec la perte de poids |
| Kétoconazole ³ | Absorbé a/n estomac, car milieu acide nécessaire à son absorption | Absorption négligeable; considérer agent alternatif |
| Lamotrigine ³ | Absorption rapide et complète a/n de l'estomac et du petit intestin proximal | Aviser le patient d'une ↓ efficacité possible; suivi |
| Metformine ³ | Absorption lente et incomplète a/n du duodénum | Suivi des glycémies; besoin en hypoglycémiant risque de ↓ avec la perte de poids |
| Métoprolol tartrate ³ | Absorption rapide et complète a/n de l'estomac et du duodénum | Suivi de la tension artérielle; besoin en antihypertenseur risque de ↓ avec la perte de poids |
| Niacine ³ | Absorption a/n du duodénum | Administré avec des petits repas faibles en gras pour ↑ l'absorption |
| Olanzapine ³ | Absorption a/n de l'estomac pour olanzapine zydis (absorption prégastrique possible si dissolution rapide) | Suivi d'une ↓ de l'efficacité; varier |
| Quétiapine ³ | Absorption rapide et complète a/n estomac et duodénum probable (site exact inconnu) | Suivi d'une ↓ de l'efficacité |
| Ramipril ³ | Site inconnu; a/n de l'absorption observée chez les patients avec stéatorrhée et malabsorption | Considérer agent alternatif; suivi de la tension artérielle; besoin en antihypertenseur risque de ↓ avec la perte de poids |
| Simvastatine ³ | Site inconnu; doit être hydrolysé en sa forme active a/n estomac | Considérer agent alternatif; suivi du bilan lipidique |

Figure 16 : médicaments pouvant théoriquement présenter une diminution de leur absorption à la suite d'une chirurgie bariatrique (Giroux 2010)

Les altérations anatomiques et physiologiques du tractus gastro-intestinal consécutives à la chirurgie bariatrique modifient une grande variété de facteurs impliqués dans la restriction de la biodisponibilité orale des médicaments (Angeles et al. 2019; Bland et al. 2016). Le processus global de restriction de la biodisponibilité des médicaments par voie orale (F) est divisé en trois processus principaux : la fraction du médicament qui est absorbée dans la paroi intestinale (FA), la fraction qui échappe au métabolisme de la paroi intestinale (FG) et la fraction qui échappe au métabolisme hépatique (FH). La biodisponibilité observée est obtenue en multipliant ces trois fractions ($F = FA \times FG \times FH$). La chirurgie bariatrique risque potentiellement d'affecter à la fois l'AF et la FG, tandis que la perte de poids qui s'ensuit peut affecter la FG et la FH (Angeles et al. 2019).

La biodisponibilité par voie orale est peu affectée après une chirurgie restrictive (Poutier et al. 2017) car le médicament peut passer à travers la prothèse. Cependant la désagrégation et la dissolution des médicaments peuvent être altérées. Ces altérations sont dues à des changements dans le mélange gastrique, la quantité de liquides gastriques, le pH, la vidange gastrique et la motilité gastrique (Azran et al. 2016; Yska et al. 2013; Santamaría et al. 2018).

Les techniques chirurgicales mixtes sont plus à risque de provoquer des malabsorptions médicamenteuses et des nutriments que les chirurgies restrictives (Bland et al. 2016; Miller et Smith 2006).

La plus grande partie de l'absorption des médicaments a lieu par le duodénum et le jéjunum proximal (Giroux 2010). La biodisponibilité et l'absorption du médicament sont influencées par sa solubilité, le temps de contact avec la muqueuse (Giroux 2010; Poutier et al. 2017), la surface d'absorption (Miller et Smith 2006), la vitesse de vidange gastrique (Santamaría et al. 2018), l'environnement acide (Bland et al. 2016) ainsi que la circulation sanguine dans le tractus gastro-intestinal (Miller et Smith 2006).

Le cloisonnement de l'estomac dans les chirurgies restrictives et malabsorptives risque d'augmenter le pH gastrique. L'augmentation va déplacer l'absorption des médicaments vers l'intestin grêle où le pH est plus basique (Bland et al. 2016). En effet un médicament plus soluble en pH acide tels que le kétoconazole, la digoxine, le fer et l'ampicilline sera absorbé par l'estomac tandis qu'un médicament plus soluble en milieu alcalin sera absorbé par l'intestin (Poutier et al. 2017). L'augmentation du pH altère la vitesse d'absorption mais aura peu d'effet sur la quantité totale absorbée (Giroux 2010).

A la suite d'un bypass gastrique, les sécrétions biliaires, contenant les agents tensioactifs permettant la dissolution des médicaments lipophiles, sont retardées et mélangées au contenu du côlon uniquement dans le canal commun de la partie inférieure de l'intestin grêle. Cela risque d'altérer l'étape de dissolution (Azran et al. 2016).

Les portions de l'intestin grêle contenant les transporteurs d'efflux agissant sur l'absorption sont contournées dans les procédures de dérivation (Stein et al. 2014). Cela diminue la surface d'absorption et le nombre de transporteurs. La glycoprotéine P est un transporteur présent majoritairement dans les zones distales de l'intestin, et qui diminue l'absorption de certains médicaments en les renvoyant dans la lumière intestinale. L'absorption des médicaments affectés par ce transporteur risque de diminuer s'il n'y a pas de surface duodénale disponible pour compenser cet effet (Santamaría et al. 2018).

Une adaptation intestinale se met en place pour compenser la diminution de l'absorption en conséquence de la réduction de la longueur gastro-intestinale fonctionnelle. Cela se traduit par une hypertrophie de la muqueuse intestinale (Yska et al. 2013).

Des modifications de doses ou de la voie d'administration sont donc à envisager pour certains médicaments. En cas de risque d'une diminution de l'absorption la forme liquide peut être utilisée pour éviter l'étape de dissolution qui affecte le temps d'absorption des comprimés (Giroux 2010; Miller et Smith 2006). Il faut faire attention à la quantité de sorbitol car des diarrhées et une aggravation de la malabsorption apparaissent parfois (Giroux 2010).

Un défaut d'absorption risque de provoquer une diminution des effets thérapeutiques donc il faut surveiller l'efficacité signifiant possiblement un défaut d'absorption.

Table 1.
Selected Agents with Potential for Decreased Absorption in Patients Who Have Undergone Bariatric Surgery

| Drug | Possible Site(s) of Absorption | Management |
|---------------------|--|--|
| Enalapril | Hydrolyzed to active form, enalaprilat, in stomach; absorbed in small intestine ^a | May exhibit decreased activity; consider other angiotensin-converting-enzyme inhibitors |
| Ketoconazole | Likely absorbed in stomach because acidic medium required for absorption ^b | Absorption likely to be negligible; consider alternative agents ^c |
| Lamotrigine | Likely stomach and proximal small intestine due to rapid and complete absorption ^c | Monitor for and advise patients of decreased efficacy |
| Metformin | Slowly and incompletely absorbed in duodenum ^d | Increased monitoring of blood glucose; drug requirements can decrease as weight loss occurs |
| Metoprolol tartrate | Absorbed rapidly and completely, indicating stomach and duodenum ^e | Monitor blood pressure; medication requirements may decrease as weight loss occurs |
| Niacin | Primarily absorbed in duodenum ^f | Administer with low-fat snack to maximize absorption |
| Olanzapine | Stomach ^g | Monitor for decreased efficacy; switching to orally disintegrating tablet will not increase absorption (still absorbed in stomach) |
| Quetiapine fumarate | Exact location unknown, but likely stomach and duodenum due to rapid absorption ^h | Monitor for decreased efficacy |
| Ramipril | Unknown; decreased absorption documented in patients with steatorrhea and malabsorption ⁱ | Consider other agents; monitor blood pressure in the postoperative period; need for antihypertensives may decrease as weight loss occurs |
| Simvastatin | Absorption site unknown, but must be hydrolyzed to the active form in stomach ^j | Consider other agents; monitor serum lipids |
| Zolpidem | Absorbed rapidly and completely; absorption affected by food ^k | Absorption time may increase, resulting in delay to effect; take on an empty stomach |

^aVasotec (enalapril) package insert. Morrisville, NC: Biovail Pharmaceuticals; 2002 Aug.

^bData on file. Janssen Pharmaceutica, Titusville, NJ.

^cLamictal (lamotrigine) package insert. Research Triangle Park, NC; GlaxoSmithKline; 2005 Aug.

^dVidon N, Chaussade S, Noel M et al. Metformin in the digestive tract. *Diabetes Res Clin Pract.* 1988; 4:223-9.

^eLopressor (metoprolol tartrate) package insert. Suffern, NY: Novartis; 2004 Nov.

^fData on file. Kos Pharmaceuticals, Cranbury, NJ; 2005 Aug.

^gData on file. Eli Lilly Pharmaceuticals, Indianapolis; 2005 Oct.

^hSeroquel (quetiapine fumarate) package insert. Wilmington, DE: AstraZeneca; 2005 Dec.

ⁱData on file. King Pharmaceuticals, Bristol, TN; 2004 Feb.

^jMickers S, Duncan CA, Chen IW et al. Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol lowering prodrug. *Drug Metab Dispos.* 1990; 18:138-45.

^kAmbien (zolpidem) package insert. New York: Sanofi-Synthelabo; 2004 Mar.

Figure 17 : Agents sélectionnés présentant un potentiel de diminution de l'absorption chez les patients qui ont subi une chirurgie bariatrique (Miller et Smith 2006)

Table 1. Summary of Clinical Studies on Bariatric Surgery

| Medication | Pts. | Pharmacokinetic Change | Proposed Mechanism of Pharmacokinetic Change | Strengths/Limitations |
|--------------------------------|---|---|--|--|
| Atorvastatin ^{5,6} | N = 12; pre- and post-Roux-en-Y ⁵ | No significant changes | None | Strength: subjects as own controls; appropriate sampling and analytical design Limitation: power too low to detect differences |
| | N = 10; pre- and post-biliopancreatic diversion with duodenal switch ⁶ | ↑ AUC, ↑ C _{max} , ↑ t _{max} postsurgery | Decreased presystemic metabolism by bypassing intestinal CYP3A | Strength: subjects as own controls Limitation: small sample size; unknown if change persists beyond initial postsurgical period |
| Metformin ⁷ | N = 32; 16 Roux-en-Y pts. vs 16 BMI-matched controls | ↑ Bioavailability (%), ↑ V _d , ↑ Cl in surgical cohort; ↔ AUC, C _{max} , t _{max} ; metformin levels not correlated with glucose levels | Delayed gastric emptying increasing intestinal transit time; upregulation of active transporters postsurgery | Strength: matched controls; examined pharmacodynamic effects; urine and plasma sampling Limitation: small sample size; no explanation for V _d change; single-dose study did not assess clinical steady-state condition |
| Sortraline ⁸ | N = 10; 5 female Roux-en-Y pts. vs 5 matched controls | ↓ AUC, ↓ C _{max} in surgical cohort | Loss of absorptive surface area out-weighed bypassing intestinal CYP3A | Strength: significant results achieved Limitation: short sampling time (10.5 hours), considering t _{1/2} of 24-26 hours |
| Tacrolimus ⁹ | Open-label; 6 Roux-en-Y pts., pre- (4) and posttransplant (2) vs 51 historical controls | ↓ AUC, ↓ C _{max} , ↓ AUC-to-dose ratio, ↓ t _{max} in surgical group | Loss of absorptive surface area | Strength: none Limitation: wide variability in data; historical controls on various dosing regimens; under-powered to show meaningful result |
| Sirolimus ⁹ | Same as tacrolimus | ↓ AUC, ↓ AUC-to-dose ratio | Loss of absorptive surface area | Same as tacrolimus |
| Mycophenolate ⁹ | Same as tacrolimus | ↓ AUC | Not stated | Same as tacrolimus |
| Ethanol ¹⁰ | Open-label; 12 female Roux-en-Y pts. vs 12 controls | ↑ C _{max} , ↓ t _{max} , ↔ AUC in surgical group | Rapid delivery to highly absorptive area of jejunum | Strength: appropriate sampling strategy; matched controls Limitation: chronic alcohol users not studied |
| Morphine ¹¹ | N = 6; pre- and post-Roux-en-Y | ↑ C _{max} , ↔ AUC, ↓ t _{max} | Rapid delivery to highly absorptive area of jejunum | Strength: subjects as own controls Limitation: abstract only; small sample size |
| Levothyroxine ¹² | Open-label; 15 Roux-en-Y pts. vs 15 controls | No significant kinetic changes, but TSH significantly ↓ in surgical group | No explanation given for change in TSH | Strength: matched controls Limitation: abstract only |
| Acetaminophen ^{13,14} | N = 8; pre- and post-Roux-en-Y, followed 1 week post-procedure ¹³ | No significant changes | None | Strength: subjects as own controls Limitation: small sample size |
| | N = 12; pre- and post-Roux-en-Y, followed at 1 year post-procedure ¹⁴ | ↑ AUC, ↑ C _{max} post-surgical at 1 year | Adaptation in gastro-intestinal tract compensating for loss of absorptive surface area | Strength: subjects as own controls; followed at 1 year Limitation: small sample size; no data between 1 week postprocedure and 1 year |
| Talinolol ^{13,14} | Same as acetaminophen ¹³ | No significant changes | None | Same as acetaminophen |
| | Same as acetaminophen ¹⁴ | No significant changes | None | Same as acetaminophen |
| Amoxicillin ^{13,14} | Same as acetaminophen ¹³ | ↑ C _{max} , ↔ AUC, ↔ t _{max} | No explanation given | Same as acetaminophen |
| | Same as acetaminophen ¹⁴ | No significant changes | None | Same as acetaminophen |
| Caffeine ¹⁵ | N = 36; 18 Roux-en-Y pts. at least 1 year postsurgery vs 18 matched controls | ↓ t _{max} , ↔ AUC, ↔ C _{max} in surgical cohort | No explanation given | Strength: substrates for 4 cytochrome P450 isoforms examined; largest study to date; pts. long past surgery Limitation: questionable conclusion that ↓ t _{max} related to cytochrome P450 activity; most of the drugs studied not commonly used in outpatient practice |
| Tolbutamide ¹⁵ | Same as caffeine | ↓ t _{max} , ↔ AUC, ↔ C _{max} in surgical cohort | No explanation given | Same as caffeine |
| Omeprazole ¹⁵ | Same as caffeine | ↓ t _{max} , ↔ AUC, ↔ C _{max} in surgical cohort | No explanation given | Same as caffeine |
| Oral midazolam ¹⁵ | Same as caffeine | ↓ t _{max} , ↔ AUC, ↔ C _{max} in surgical cohort | No explanation given | Same as caffeine |

AUC = area under the concentration versus time curve; BMI = body mass index; Cl = clearance; C_{max} = maximum concentration; t_{1/2} = half-life; t_{max} = time to C_{max}; TSH = thyroid-stimulating hormone; V_d = volume of distribution.

Figure 18 : résumé des études cliniques sur la chirurgie bariatrique (Edwards et Ensom 2012)

La forme à libération prolongée (LP) dans laquelle les médicaments restent dans l'intestin pendant de longues périodes est à proscrire car il y a un risque que le médicament soit éliminé avant d'avoir été totalement absorbé, il faut donc prescrire des formes à libération immédiate (LI). La fréquence de prise sera donc augmentée (Poutier et al. 2017). Cela implique la nécessité d'une grande observance du patient. Il en est de même pour les médicaments à libération retardée, ou pelliculés (Miller et Smith 2006).

A la suite d'une chirurgie de l'obésité, l'altération de la biodisponibilité varie selon les médicaments.

| Biodisponibilité augmentée | Biodisponibilité diminuée |
|--|--|
| Digoxine – néfidipine (Stein et al. 2014) | Azithromycine – amoxicilline – penicilline – nitrofurantoïne (Stein et al. 2014) |
| Metformine (Stein et al. 2014) | Ciclosporine – tacrolimus – sirolimus (Stein et al. 2014) |
| Atorvastatine (variabilité inter-individuelle et selon la chirurgie) (Stein et al. 2014; Yska et al. 2013) | Phénytoïne – phénobarbital (Stein et al. 2014) |
| | AD3C – ISRS (Stein et al. 2014; Yska et al. 2013) |
| | Propranolol (Yska et al. 2013) |

Tableau 5 : Modification des biodisponibilités de certains médicaments à la suite d'une chirurgie bariatrique

| Médicaments | Absorption |
|--|--|
| Metformine | Augmentée (Stein et al. 2014; Yska et al. 2013) |
| Atorvastatine (variabilité inter-individuelle et selon la chirurgie notamment bypass alors que DBP DS augmentation plus régulière (Azran et al. 2016)) | Augmentée (Stein et al. 2014; Yska et al. 2013) |
| Apixaban | non modifiée (Bland et al. 2016) |
| Lévothyroxine | augmentation des concentrations de T4 mais ralentissement de l'absorption (Yska et al. 2013) |

Tableau 6 : Modification de l'absorption de certains médicaments à la suite d'une chirurgie bariatrique

Pour plusieurs médicaments (ISRS, atorvastatine, warfarine) les taux plasmatiques reviennent à la normale quelques mois après la chirurgie (Azran et al. 2016).

Un cas de diminution de l'INR à la suite d'une chirurgie chez une patiente de 71 ans traité par warfarine a été identifié (Sobieraj, Wang, et Kirton 2008). Une étude rétrospective de cohorte appariée a montré une diminution des posologies de warfarine à la suite d'un bypass gastrique (Irwin et al. 2013). Ces modifications s'expliqueraient par des changements alimentaires, une perte de poids, ou encore des modifications du tube digestif (Azran et al. 2016).

Actuellement, il existe peu de données cliniques sur les nouveaux anticoagulants spécifiques à la population de la chirurgie bariatrique (Bland et al. 2016). Il semblerait que ce soit pour les patients déjà sous anticoagulants que cela pose problème.

D'après ces études, les patients consommant ces médicaments ou d'autres pharmacocinétiquement semblables doivent être surveillés de façon rapprochée.

La figure 19 résume les résultats des études à propos de l'altération de l'absorption et de la biodisponibilité à la suite d'une chirurgie bariatrique des médicaments les plus souvent administrés (Stein et al. 2014).

| Table 5 Controlled trials on drug bioavailability following obesity surgery | | | | | | | |
|---|-------------------------|-------------|--------------|--------------------|-------------|---------|---|
| Author | Drug | Dosage | Patients (n) | Surgical procedure | AUC ratio* | P-value | Practical implications for dose adjustment§ |
| Analgesics | | | | | | | |
| Terry et al. 1982 ²⁶⁵ | Paracetamol | 1500 mg | 8 | JIB | 1.0 | >0.05 | None |
| Andreasen et al. 1977 ²⁷⁹ | Phenazone | 15 mg/kg bw | 28 | JIB | 1.0 | >0.05 | None |
| Anti-microbials | | | | | | | |
| Kampmann et al. 1984 ²⁸⁰ | Ampicillin | 750 mg | 6 | JIB | 0.37 | <0.05 | Increase |
| Padwal et al. 2012 ²⁶³ | Azithromycin | 500 mg | 28 | RYGB | 0.68 | <0.05 | Increase |
| Prince et al. 1984 ²⁸¹ | Erythromycin | 250 mg | 7 | RYGB | 0.61 | >0.05 | Increase |
| De Smet et al. 2012 ²⁶⁶ | Mofloxacin | 400 mg | 12 | RYGB | | <0.05 | Increase |
| Terry et al. 1982 ²⁶⁵ | Phenoxymethylpenicillin | 1000 mg | 3 | JIB | 10.4 | <0.05 | Reduce |
| Garrett et al. 1981 ²⁸² | Sulfisoxazole | 1000 mg | 3 | JIB | 0.84 | <0.05 | Increase |
| Anti-convulsants | | | | | | | |
| Poumaras et al. 2011 ²⁷⁰ | Phenytoin | 200 mg | 16 | JIB | 0.32 | <0.05 | |
| Anti-depressants/ Anti-psychotics | | | | | | | |
| Hamad et al. 2012 ²⁷³ | SSRIs† | 100 mg | 6 | RYGB | 0.54 | n.c. | Increase |
| Roerig et al. 2012 ²⁷² | SNRIs† | 60 mg | 6 | RYGB | 1 | n.c. | Increase |
| Roerig et al. 2013 ²⁷¹ | sertraline | | 10 | RYGB | 0.40 | < 0.05 | Increase |
| | Duloxetine | | 12 | RYGB | 0.58 | < 0.05 | Increase |
| Anti-diabetics | | | | | | | |
| Padwal et al. 2011 ²⁷⁴ | Metformin | 1000 mg | 32 | RYGB | 1.20 | <0.05 | Reduce |
| Anti-ulceratives | | | | | | | |
| Cossu et al. 1999 ²⁸³ | Ranitidine | 300 mg | 21 | BPD | 1.43 | <0.05 | Reduce |
| Adami et al. 1991 ²⁸⁴ | Ranitidine | 150/300 mg | 7 | BPD | 'unaltered' | | |
| Cardiovascular drugs | | | | | | | |
| Gerson et al. 1980 ²⁸⁵ | Digoxin | 0.5 mg | 25 | JIB | 0.76 | <0.05 | Increase |
| Marcus et al. 1977 ²⁸⁶ | Digoxin | 0.5 mg | 11 | JIB | 0.89 | >0.05 | Increase |
| Backman et al. 1979 ²⁸⁷ | Hydrochlorothiazide | 75 mg | 11 | JIB | 0.46 | <0.05 | Increase |
| Immunosuppressants | | | | | | | |
| Rogers et al. 2008 ²⁶⁷ | Mycophenolic acid | 2000 mg | 7 | RYGB | 0.66 | n.c. | Increase |
| | Sirolimus | 6 mg | 6 | RYGB | 0.54 | n.c. | Increase |
| | Tacrolimus | 2.4 mg | 6 | RYGB | "reduced" | n.c. | |
| Statins | | | | | | | |
| Skottheim et al. 2009 ²⁷⁶ | Atorvastatin | 20–80 mg | 10 | BPD-DS | 1.85 | <0.05 | Reduce |
| Skottheim et al. 2010 ²⁷⁷ | Atorvastatin | 20–80 mg | 12 | RYGB | 1.83 | <0.05 | Reduce |
| Jakobsen et al. 2013 ²⁷⁵ | Atorvastatin | | 12 | RYGB | ‡1.2 (0.8) | <0.05 | Reduce |
| | | | 10 | BPD-DS | ‡2.0 (0.7) | <0.05 | Reduce |
| Thyroid blockers | | | | | | | |
| Kampmann et al. 1984 ²⁸⁰ | Propylthiouracil | 400 mg | 9 | JIB | 1.09 | >0.05 | None |
| Thyroid hormones | | | | | | | |
| Rubio et al. 2012 ²⁶⁹ | Levothyroxine* | 600 µg | 30 | RYGB | 1.0 | > 0.05 | None |

AUC, area under curve; GBP, gastric bypass (gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass); JIB, jejunoileal bypass; BPD, biliopancreatic diversion; BPD-DS, Biliopancreatic Diversion with duodenal switch; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; n.c., not calculated.

* AUC post-surgery/AUC pre-surgery, values <1 indicates decreased, >1 increased bioavailability.

† SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors (citalopram, n = 2, sertraline, n = 2, escitalopram, n = 2); SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (venlafaxine, n = 25, duloxetine, n = 1).

‡ Short-ratio 3–8 weeks post-surgery (long-term-ratio >21 months post-surgery).

§ In the light of the mostly inadequate data, dose modification should be performed with due caution and in the context of close clinical and laboratory monitoring.

Figure 19 : essais contrôlés sur la biodisponibilité des médicaments après la chirurgie de l'obésité (Stein et al. 2014)

A ce jour, les études disponibles sur l'absorption médicamenteuse suite à la chirurgie bariatrique sont principalement des rapports de cas, ou des études rétrospectives avec un petit nombre de participants. De plus tous les médicaments n'ont pas été étudiés. Une grande majorité des études concernent les patients à la suite d'un bypass gastrique uniquement. En conclusion il est difficile d'établir de véritables recommandations avec ces résultats.

1.2. Distribution

La distribution des médicaments à la suite d'une chirurgie bariatrique est peu altérée (Bland et al. 2016).

Cependant à la suite de la perte de poids il y a une réduction des volumes de distribution secondaire à une réduction du volume sanguin et du tissu adipeux. Il y a un risque d'inversion dans la distribution des agents pour les patients qui prennent des médicaments lipophiles (Bland et al. 2016).

Les changements anatomiques expliquent notamment la réduction de Tmax après l'opération, tandis que l'augmentation de Cmax résulte en partie de la perte de poids et du volume de distribution potentiellement plus faible qui y est associé (Angeles et al. 2019).

1.3. Métabolisme

Une étude (Badulak 2014) a été menée pour estimer l'influence de la chirurgie bariatrique sur cinq systèmes majeurs du métabolisme des médicaments, ceux médiés par les isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome P-450. La seule modification significative retrouvée est la réduction du Tmax après l'administration de certaines molécules et formulations (Bland et al. 2016).

Le groupe des patients ayant subi un bypass gastrique avait des valeurs Tmax nettement inférieures pour la caféine, le tolbutamide, l'oméprazole, et le midazolam oral (Bland et al. 2016).

Ces résultats font penser qu'à la suite d'un bypass gastrique les patients risquent d'avoir une apparition plus rapide des effets avec ces molécules.

L'enzyme principale de l'intestin, présent en plus grand nombre est le cytochrome CYP3A4. Elle est responsable du métabolisme d'une grande partie des médicaments.

Elle est très exprimée dans la partie supérieure de l'intestin grêle et diminue avec la progression vers la zone plus distale. Cependant dans le bypass gastrique cette zone supérieure est contournée. Les médicaments substrats de CYP3A4 risquent d'avoir une diminution de leur métabolisme et donc une augmentation de la dose atteignant la circulation sanguine (Azran et al. 2016).

De plus, les cytochromes CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5 et la glycoprotéine P sont également présents dans l'intestin grêle (Bland et al. 2016). Donc le métabolisme de certains médicaments risque également d'être altéré si les zones de l'intestin contenant ces enzymes et protéines sont contournées.

| Table 4 Summary of physiological parameter alterations following obesity surgery affecting drug bioavailability (mod. from Darwich et al. 2012)²⁴⁸ | | | | |
|---|----------------|---------------|----------------------|---------------|
| Physiological parameters | RYGB | BPD-DS | JIB | SG |
| Stomach | | | | |
| Gastric emptying time (min) | 7 (CV 45%) | Unaltered | Unaltered | 13.6 (CV 53%) |
| Initial fluid volume (mL) | 9.9 (CV 30%) | Unaltered | Unaltered | 24.2 (CV 30%) |
| Gastric pH | 6.4 (CV 38%) | 1.5 (CV 38%) | 1.5 (CV 38%) | 1.5 (CV 38%) |
| Small intestine | | | | |
| Bypass (segments) | Duo, jejunum I | Jejunum I, II | Jejunum II | Unaltered |
| Bile delay (segments)* | Duo-jejunum II | Duo-ileum II | Jejunum II | Unaltered |
| Small intestinal metabolism | | | | |
| Cyp3A bypass (segments) | Duo, jejunum I | Jejunum I, II | Jejunum II-ileum III | Unaltered |
| Cyp3A4 bypass (nmol/total gut) | 50.2 (CV 60%) | 30.0 (CV 60%) | 32.3 (CV 60%) | 66.2 (CV 60%) |
| Cyp3A5 bypass (nmol/total gut) | 18.7 (CV 60%) | 11.2 (CV 60%) | 12.1 (CV 60%) | 24.2 (CV 60%) |
| BPD-DS, biliopancreatic diversion with duodenal switch; CV, coefficient of variation; duo, duodenum; IL, ileum; jej, jejunum; JIB, jejunoleal bypass; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; SG, sleeve gastrectomy. | | | | |
| * Following RYGB and BPD-DS surgery, the inlet of bile and pancreatic fluids is delayed to the common channel. | | | | |

Figure 20 : résumé des altérations des paramètres physiologiques suite à la chirurgie de l'obésité affectant la biodisponibilité des médicaments (Stein et al. 2014)

| enzyme | Résultats après chirurgie | Médicament sonde |
|-----------------------------|--|---------------------------|
| CYP3A4 | augmentation de l'activité hépatique, clairance intrinsèque hépatique a été multipliée par 1,5 | midazolam |
| CYP3A4 et CYP3A5 | les patients ayant la plus forte exposition systémique avant l'opération ont montré une exposition réduite alors que ceux ayant une exposition systémique plus faible avant l'opération ont montré une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. L'augmentation initiale de l'exposition systémique a été inversée au long terme | atorvastatine |
| CYP3A4 et CYP2J2 | L'exposition systémique au rivaroxaban était similaire avant et après l'intervention chirurgicale | rivaroxaban |
| CYP1A2 | L'activité du CYP1A2 ne semble pas être influencée par la chirurgie bariatrique | caféine |
| CYP2C19 | Activité du cytochrome augmentée, il est surtout présent dans le foie donc la perte d'activité résulte plutôt de la perte de poids | oméprazole |
| CYP2D6 | activité inaltérée | Métoprolol venlafaxine |
| UDP-glucuronosyltransferase | l'ASC de la morphine a augmenté qui semble s'expliquer par la perte de poids | morphine |

Tableau 7 : Modifications enzymatiques suite à une chirurgie de l'obésité d'après Angeles et al. 2019

Il existe peu de données concernant l'impact de la chirurgie bariatrique sur les transporteurs de médicaments. Étant donné le chevauchement des spécificités des substrats, en particulier avec le CYP3A, plusieurs des médicaments inclus dans les différentes études sont également des substrats P-gp (c'est-à-dire l'atorvastatine, la venlafaxine, le rivaroxaban et la morphine). De ce fait, la contribution de la P-gp sur la biodisponibilité orale de ces médicaments est difficile à différencier de l'effet sur le métabolisme des médicaments, et des études utilisant des médicaments sondes sélectifs pour les transporteurs et les enzymes uniques sont donc nécessaires (Angeles et al. 2019).

1.4. Elimination

L'élimination des médicaments ne subit pas de modifications directes à la suite d'une chirurgie bariatrique.

Il est nécessaire de surveiller la fonction rénale car comme dans l'obésité le taux de filtration glomérulaire est majoré (Bland et al. 2016).

Les données sur les effets à long terme de la chirurgie bariatrique sur la biodisponibilité orale des médicaments sont limitées. La majorité des études n'ont examiné que les effets à court terme.

Il n'est pas certain que les changements pharmacocinétiques soient attribués à la perte de poids en soi ou aux modifications anatomiques induites par la chirurgie. Pour distinguer les effets de ces modifications après une chirurgie bariatrique, il est nécessaire de comparer les patients subissant une chirurgie bariatrique à ceux subissant une restriction calorique non chirurgicale. Les études futures devraient également évaluer l'effet à long terme de la chirurgie bariatrique sur l'élimination des médicaments ainsi que la perspective temporelle de l'activité potentiellement restaurée du CYP.

2. Modifications pharmacodynamiques à la suite d'une chirurgie bariatrique

| Médicaments | Evolution de la consommation |
|---|---|
| antidiabétiques | Diminution (Stein et al. 2014) |
| médicaments pour le système cardiovasculaire | Diminution (Stein et al. 2014) |
| Antidépresseurs | <ul style="list-style-type: none">- 16 % ont diminué ou cessé, 40 % ont continué- diminution de 9% du nombre moyen de prescriptions 12 mois après l'opération (Yska et al. 2013) |
| Paracétamol, opioïdes, antimicrobiens, inhibiteurs de la pompe à protons / antagonistes des récepteurs H2 | Augmentation (Stein et al. 2014) |

Tableau 8 : Evolution de la consommation de certains médicaments à la suite d'une chirurgie bariatrique

A la suite d'une chirurgie bariatrique les médicaments à risque de saignements gastro-intestinaux ou d'ulcères comme les AINS, les corticoïdes ou les anti-agrégant plaquettaires doivent être évités (Giroux 2010). Pour les antalgiques oraux il faut privilégier plutôt le tramadol (non LP), les opioïdes (non LP), et le paracétamol (Miller et Smith 2006). Pour les salicylates, peu de données sont disponibles pour les doses non antalgique (Giroux 2010; Miller et Smith 2006).

Théoriquement des ulcères gastro-intestinaux ainsi que des œsophagites de contact sont en mesure d'être provoqués par les bisphosphonates. Ils se produisent à la suite d'une réduction du volume gastrique. Toutefois les patients sont à risque d'ostéoporose suite à une chirurgie de l'obésité. Il est préférable de favoriser la voie intraveineuse pour l'administration des bisphosphonates (Giroux 2010).

L'administration de calcitonine de saumon, de PTH synthétique, ou de raloxifène uniquement chez la femme ménopausée est aussi envisageable (Miller et Smith 2006). Il n'y a cependant pas d'études chez ces patients.

Le contournement de certaines parties du système digestif ainsi que les vomissements et les diarrhées à la suite d'une chirurgie de l'obésité sont un risque d'entraîner une malabsorption des contraceptifs oraux (Yska et al. 2013). En effet les œstrogènes oraux sont absorbés principalement dans le tractus gastro-intestinal supérieur (Bland et al. 2016). Cependant le nombre d'études à ce sujet est trop faible et d'autres résultats sont nécessaires pour conclure.

Les directives actuelles déconseillent une grossesse pendant 12 à 18 mois pour éviter les dommages potentiels pour la mère et le fœtus dus aux carences en vitamines et minéraux associées à la chirurgie bariatrique. L'utilisation d'un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre ou au lévonorgestrel reste la méthode de contraception la plus recommandée après une chirurgie bariatrique (Bland et al. 2016).

Les diurétiques associés à la diminution des apports hydriques limités par le faible volume de la nouvelle poche gastrique, pourraient favoriser une déshydratation voire une insuffisance rénale fonctionnelle (Bernard et al. 2015).

Dans les jours qui suivent une chirurgie, les patients ont un régime liquide principalement et donc absorbent moins de vitamine K. Une étude récente montre que les besoins en warfarine post chirurgie sont fortement diminués et reviennent à la normale six mois après. Une surveillance de l'INR est donc indispensable. Les anticoagulants oraux sont une solution intéressante du fait de l'absence de nécessité d'un suivi thérapeutique ou de constance du régime alimentaire (Bland et al. 2016).

Concernant les antidiabétiques, la metformine est idéale après une chirurgie bariatrique en raison de son effet neutre sur le poids et des propriétés favorisant la perte de poids et l'absence d'hypoglycémie associée à la monothérapie par la metformine. Le metformine est d'ailleurs l'antidiabétique de référence chez les patients obèses (Gerson 2006). Un inconvénient est le potentiel de la metformine à provoquer des diarrhées en initiation de traitement, qui risquent d'être renforcées dans la population post-chirurgie bariatrique. Il y a une méconnaissance sur l'efficacité des agonistes du GLP-1 ou des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique, en raison de l'augmentation des niveaux de GLP-1 résultant de la chirurgie bariatrique. Il n'existe pas de données de sécurité ou d'efficacité concernant l'utilisation des inhibiteurs du co-transporteur 2 du glucose sodique chez les patients ayant subi une chirurgie de l'obésité (Bland et al. 2016).

Concernant les psychotropes, une exacerbation des symptômes dépressifs et des états maniaques ou hypomaniaques, ainsi que des tentatives de suicide, ont été signalées chez certains patients après une chirurgie bariatrique, mais les raisons de cette situation ne sont pas claires. Les données sont trop peu nombreuses pour permettre de conclure (Bland et al. 2016).

V. Supplémentation à la suite d'une chirurgie bariatrique

1. Des carences préexistantes

Les patients souffrant d'obésité morbide ont souvent des carences nutritionnelles avant même la chirurgie, sans qu'une étiologie soit clairement établie (Folope 2007; Folope, Petit, et Tamion 2012).

Il est donc important d'effectuer un bilan nutritionnel avant l'opération. En effet à la suite de l'opération il y a un risque que ces carences s'aggravent (Folope 2007; Poitou et Ciangura 2008). Lorsque des signes biologiques de carences apparaissent, celles-ci est déjà bien avancées.

Avant la chirurgie un bilan biologique est réalisé, celui-ci comportant : la numération de la formule sanguine, le fer sérique, les folates, les protides, et le calcium. Ces examens sont impératifs car ce sont les carences les plus fréquentes en post opératoire. Un dosage du zinc et des vitamines liposolubles (A, D, E, K) (Folope 2007) ainsi que de la vitamine B12 (Stein et al. 2014) sont également nécessaires. Cela cible les malades les plus à risque de carences associées à des manifestations cliniques précoces.

2. Les carences à la suite de la chirurgie et leurs supplémentations associées

Le risque de carences varie selon le type d'intervention (Bland et al. 2016). Dans tous les types de chirurgie, il existe une carence d'apport liée à la restriction alimentaire et l'intolérance possible à certains aliments (viande, lait, fibres) (Poitou et Ciangura 2008).

Les chirurgies restrictives altèrent moins l'absorption des vitamines et des minéraux, car aucune partie de l'intestin n'est contournée (Malone 2008). Cependant, les apports alimentaires après l'opération sont diminués ce qui nécessite une surveillance pour prévenir les carences (Bland et al. 2016).

Certains minéraux et vitamines nécessitent pour leur absorption un milieu acide or dans les chirurgies mixtes l'acidité gastrique est altérée. De plus une mauvaise digestion (assimilation des aliments) à la suite de ces chirurgies altère également leur absorption (Poitou et Ciangura 2008).

2.1. Dénutrition protéique

Un déficit énergétique est retrouvé, il est dû à un apport alimentaire très réduit, à une intolérance à certains produits et à une malabsorption lipidique et protéique. Ceci provoquant une dénutrition protéique avec une diminution de la masse maigre et une hypoalbuminémie (chirurgie restrictive) ou malabsorptive (Folope 2007; Stein et al. 2014).

Une hypoalbuminémie provoque des œdèmes ainsi que des troubles hydriques importants (Folope 2007; Stein et al. 2014).

Il faut rester vigilant et veiller à ce que les apports protéiques ne soient pas inférieurs à 0.8g/kg/j (Folope 2007; Agnetti et al. 2011). En cas de malnutrition protéique, l'idéal est une supplémentation à base de protéines riches en acides aminés à chaînes ramifiées notamment en leucine rapidement digestibles et sans lactose (Stein et al. 2014). En cas de dénutrition protéique sévère une supplémentation par voie veineuse est possible (Folope 2007; Stein et al. 2014).

2.2. Anémies à la suite d'une carence

2.2.1. *Carence en fer*

La carence martiale est l'une des complications les plus fréquentes, elle provoque une anémie microcytaire (Folope 2007; Poutier et al. 2017). Elle est retrouvée plus fréquemment après une chirurgie malabsorptive (Folope, Petit, et Tamion 2012). La prévalence moyenne est de 17% à 30% après deux ans, et 45% après cinq ans (Stein et al. 2014).

Le fer ferrique est le fer alimentaire, il doit être réduit sous forme de fer ferreux par les sécrétions acides de l'estomac pour être absorbé. Après une chirurgie bariatrique les sécrétions d'HCl sont diminuées donc le fer sera moins absorbé (Folope 2007; Folope, Petit, et Tamion 2012; Malone 2008). De plus, le fer est essentiellement absorbé au niveau duodénal qui est exclu dans la chirurgie avec malabsorption. La viande rouge est souvent moins consommée en post-opératoire à cause de difficultés à l'ingestion ou d'intolérances alimentaires. Il est recommandé d'associer la prise de viande rouge avec de la vitamine C qui va acidifier l'estomac et donc favoriser l'absorption du fer (Folope, Petit, et Tamion 2012; Malone 2008; Miller et Smith 2006). Une supplémentation en fer risque d'interférer avec l'absorption du calcium, du magnésium et du zinc. Le fer est donc plutôt à administrer seul en cas de pluri-supplémentation et à deux ou trois heures des autres vitamines (Folope, Petit, et Tamion 2012; « Traitement oral d'une anémie par carence en fer chez les adultes » 2016)

Une carence martiale est possible malgré la supplémentation. Il est donc nécessaire d'effectuer un bilan complet associant NFS, VGM, fer sérique, ferritine, et pourcentage de saturation de transferrine (Giroux 2010).

Selon l'American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) (Aills et al. 2008) après une chirurgie mixte, une supplémentation de 36mg/j de fer élémentaire est adaptée pour les patients à faible risque d'anémie ferriprive (hommes, femmes ménopausées). Pour les autres patients la supplémentation doit être de 50 à 100mg/j de fer (Giroux 2010). En cas de déficience en fer et si la valeur de l'hémoglobine est supérieure à 100g/L une supplémentation de 180-240 mg de fer élémentaire par jour est conseillée et 360mg pour les femmes non ménopausées. La voie parentérale est également à envisager si l'hémoglobine est inférieure à 100g/L, si les patients sont symptomatiques, ou si la voie orale est inefficace. En cas d'échec une transfusion sanguine est réalisée. Il faut penser à exclure les autres causes d'anémie que la carence fer (Giroux 2010).

L'administration du fer par voie orale est associée à des effets indésirables gastro-intestinaux importants de type nausées, douleurs abdominales, diarrhées sources d'une mauvaise observance (Stein et al. 2014). L'anémie ferriprive doit être corrigée si possible avant l'intervention. Il n'y a pas d'objectifs en fer et en hémoglobine définis avant l'opération.

2.2.2. Carence en vitamine B12

Le déficit en vitamine B12 aussi appelée Cobalamine risque de provoquer une anémie mégaloblastique (Federici et al. 2007). Des déficiences en B12 sont plus fréquemment retrouvées suite à un bypass gastrique (Folope, Petit, et Tamion 2012; Giroux 2010). La prévalence est de 4-62% après deux ans et de 19-35% après cinq ans (Stein et al. 2014). La vitamine B12 est majoritairement retrouvée dans la viande, le poisson et les œufs (Poitou et Ciangura 2008).

Ce déficit résulte d'abord d'un défaut de séparation de la vitamine B12 et de sa protéine porteuse et des aliments dû à une diminution de la production d'acide nécessaire au clivage (Folope 2007; Giroux 2010). Une autre explication est le défaut d'absorption car il y a une carence en facteur intrinsèque (FI) nécessaire pour son absorption (Folope 2007; Miller et Smith 2006) ou par une diminution du contact entre la vitamine B12 et le FI. Enfin ce déficit s'explique aussi par une intolérance alimentaire lors de la consommation de viande rouge (Giroux 2010). Le déficit en vitamine B12 est très fréquemment asymptomatique. Cependant un déficit chronique en vitamine B12 est en mesure de provoquer des lésions neurologiques (Folope 2007; Folope, Petit, et Tamion 2012; Poutier et al. 2017). Les symptômes précoces apparaissant avant l'anémie sont une paresthésie des bras et des jambes, un engourdissement de la peau, des pieds et des mains, un problème de coordination et du sens de la position (Stein et al. 2014).

Une majorité de sociétés savantes recommandent une dose orale de 1000 µg/jour (Bland et al. 2016; Malone 2008; Miller et Smith 2006; Giroux 2010) pour maintenir un taux sérique adéquat de façon chronique. Suite à une chirurgie bariatrique de type bypass les recommandations sont plutôt de 1000ug/mois en intramusculaire ou sous cutané profond (Giroux 2010; Miller et Smith 2006) car il y a une absence de FI.

Une carence en vitamine B12 entraîne possiblement une carence en folate, car la B12 est nécessaire pour convertir le folate en sa forme active (Malone 2008).

2.2.3. Carence en vitamine B9

Ce déficit apparaît après tous les types de chirurgie bariatrique (Folope 2007), la prévalence de la carence en B9 est de 9-39% (Stein et al. 2014). Les déficits en folates sont expliqués essentiellement par une carence d'apport (fruits, légumes, fromage, œufs) (Poitou et Ciangura 2008). L'absorption des folates a lieu surtout dans la partie proximale de l'intestin. Suite à la chirurgie, l'organisme va mettre en place une adaptation donc l'absorption peut se faire au niveau de tout l'intestin (Folope 2007; Folope, Petit, et Tamion 2012; Giroux 2010). L'absorption dépend également du pH intestinal. La concentration érythrocytaire en acide folique est un excellent marqueur pour identifier une carence en folates (Giroux 2010).

Les réserves corporelles en folates sont faibles, une carence risque d'arriver rapidement après la chirurgie.

Les risques d'une déficience en folates sont une anémie mégalo-blastique, une thrombocytopénie, une leucopénie, une glossite et une augmentation du taux d'homocystéine (Giroux 2010; Stein et al. 2014). Le déficit est facilement corrigé par une supplémentation (Stein et al. 2014).

La supplémentation est de 0.4 à 1mg/j dans une multivitamines est adaptée. (Giroux 2010; Bland et al. 2016; Malone 2008).

2.3. Carence en vitamine B1

A la suite de la chirurgie jusqu'à 49% des patients présentent une déficience symptomatique. Ce taux est dépendant de la technique chirurgicale (Stein et al. 2014). Cette carence est plus fréquente chez les patients ayant eu de nombreux vomissements ainsi qu'une perte de poids importante et rapide en post-opératoire (Folope 2007; Folope, Petit, et Tamion 2012; Giroux 2010).

Les premiers symptômes d'un déficit en thiamine sont des vomissements et des nausées (Stein et al. 2014). Une carence en vitamine B1 est très souvent retrouvée après un bypass mais tous les types de chirurgies en sont pourvoyeurs. Ce dernier survient entre six semaines et trois mois post opératoire (Folope 2007; Folope, Petit, et Tamion 2012; Malone 2008). Plusieurs cas d'insuffisance cardiaque ont également été signalés (Poutier et al. 2017).

Des encéphalopathies de GAYET – WERNICKE sont constatées (Folope 2007; Poutier et al. 2017). Pour l'identifier il faut au moins deux symptômes parmi : déficit nutritionnel, anomalie oculomotrice, dysfonction cérébelleuse, confusion ou troubles mnésiques modérés. L'IRM aide au diagnostic. L'encéphalopathie de Wernicke semble être plus fréquente, cependant une psychose de Korsakoff a également été associée à une carence en thiamine. Une déficience cognitive irréversible à long terme est à craindre ce qui nécessite une prise en charge rapide (Malone 2008).

Dans le cas d'une suspicion d'une encéphalopathie de Wernicke, il faut commencer par administrer de la thiamine en intraveineux à la posologie de 50-100 mg/j pendant 7-14 jours, puis des doses orales de 10 mg/jour jusqu'à la disparition des symptômes.

La supplémentation contenue dans une multivitamine est suffisante pour prévenir une déficience si le patient ne présente pas de vomissements importants (Giroux 2010; Malone 2008).

La vitamine B1 est retrouvée en partie dans les céréales, les viandes (notamment de porc), les poissons, les œufs, les légumes et fruits et enfin les produits laitiers (Poitou et Ciangura 2008).

2.4. Carences en vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles A,D,E,K nécessitent les sels biliaires pour leur absorption (Giroux 2010).

2.4.1. *Carence en vitamine A*

La vitamine A comprend les caroténoïdes provitaminés (Beta carotène) présents dans les légumes et les fruits, et les rétinoles qui sont présents dans les produits d'origine animale. Elle nécessite la formation de micelles avec les acides biliaires conjugués, et est principalement absorbée dans le jéjunum proximal (Stein et al. 2014).

Une carence en acide biliaire est une des explications d'un déficit en vitamine A. Les prévalences sont de 61 à 69 % après une dérivation biliopancréatique et de 8 à 11 % après un bypass gastrique (Stein et al. 2014), mais une carence risque aussi d'apparaître suite à une chirurgie restrictive (Giroux 2010).

Le diagnostic d'une carence en vitamine A s'effectue avec la manifestation clinique de l'héméralopie qui est la difficulté à la vision nocturne. Les autres signes cliniques possibles sont une xérophtalmie, des xéroses conjonctivale et cornéenne. En cas d'absence de traitement la conséquence est la cécité (Folope 2007; Poutier et al. 2017). Ces complications oculaires restent cependant rares. Il y a également en cas de grossesse un risque de mortalité maternelle ou de faible poids à la naissance (Stein et al. 2014).

Les directives actuelles ne recommandent pas la supplémentation en vitamine A prophylactique post-chirurgicale. En effet les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations générales. Les cliniciens doivent être conscients de la possibilité d'une carence symptomatique en vitamine A et de complications oculaires possibles dans cette population. Toutefois d'après les auteurs d'une étude portant sur la prévention des carences en vitamines et minéraux après une chirurgie bariatrique (Schweitzer et Posthuma 2008), à la suite d'une dérivation biliopancréatique, il est conseillé aux patients de se supplémenter avec des doses de vitamine A de 25 000 à 100 000 UI et 5000UI/j après une chirurgie restrictive ou un bypass gastrique.

L'ASMBS (Aills et al. 2008) recommande 10 000-25 000 UI/jour de vitamine A par voie orale pendant une à deux semaines pour le traitement des carences manifestes en vitamine A en l'absence de modifications de la cornée et, en présence de lésions cornéennes, 50 000-100 000 UI par voie intramusculaire suivies de 50 000 UI par voie intramusculaire quotidiennement pendant 2 semaines.

2.4.2. Carence en vitamine E

Une carence en vitamine E est possiblement retrouvée après une chirurgie malabsorptive (Folope 2007). Cette déficience est peu commune. Elle n'est pas cliniquement significative pour les patients avec une prise d'une multivitamine. La carence en vitamine E provoque des neuropathies périphériques, une anémie, et une ophtalmoplégie (Giroux 2010; Poutier et al. 2017). Une réduction des taux sériques de vitamine E jusqu'à 22 % des patients à la suite d'un bypass gastrique a été constatée. Il n'y a pas de dose optimale définie pour prévenir ou traiter une déficience en vitamine E mais une supplémentation entre 300-600 mg à 800-1200 UI par jour semble suffisant (Giroux 2010; Stein et al. 2014).

2.4.3. Carence en vitamine K

Concernant les carences en vitamine K, peu de données sont disponibles. Elles seraient plutôt retrouvées après la dérivation biliopancréatique (Folope 2007) mais sans manifestation clinique de ce déficit. Il ne semble pas y avoir d'altération de la coagulation (Giroux 2010). Ce déficit provoque une sensibilité augmentée à la Warfarine et donc un risque hémorragie (Folope 2007). Une supplémentation en vitamine K devrait être administrée si l'INR est supérieur à 1,4. Généralement, une multivitamine est suffisante (Giroux 2010). Les principaux sites d'absorption sont le jéjunum et l'iléon distal.

Le traitement de la carence en vitamine K commence par dix mg par voie intramusculaire ou sous-cutanée, puis par un à deux mg par semaine par voie parentérale ou orale après un bypass gastrique ou une dérivation biliopancréatique (Stein et al. 2014).

2.4.4. Carence en vitamine D

Une carence en vitamine D provoque des anomalies de la masse osseuse. C'est la conséquence d'une restriction alimentaire en apport calcique et d'une malabsorption vitamino-calcique (Folope 2007). La vitamine D est absorbée par l'iléon et le jéjunum de façon dépendante des sels biliaires (Folope 2007; Giroux 2010; Malone 2008). Elle est retrouvée dans les poissons (saumon, truite, sardine), la viande et les œufs.

La carence en vitamine D est déjà souvent présente en pré-opératoire (25 à 80% des cas) (Stein et al. 2014). Des taux élevés d'hormones parathyroïdiennes (PTH) sont également constatés en pré-opératoire. Des dosages sont donc nécessaires en pré-opératoire.

Cette carence s'explique notamment par des apports diminués, une exposition solaire trop faible, et une biodisponibilité réduite de la vitamine D en raison de son dépôt dans le tissu adipeux (Folope 2007; Stein et al. 2014).

En cas de carence en vitamine D, le traitement doit commencer avec 50 000 UI une fois par semaine pendant quatre à six semaines (Malone 2008; Stein et al. 2014). Une fois que les taux de vitamine D et de PTH à 25-OH se sont normalisés une supplémentation en vitamine D par voie orale à raison de 1000 UI par jour est recommandée (Malone 2008).

Les personnes obèses sont plus à risque de développer des problèmes de densité minérale osseuse et de métabolisme après une chirurgie bariatrique, en particulier lors d'interventions malabsorptives (Folope 2007; Malone 2008; Stein et al. 2014). Les patients les plus susceptibles de développer des problèmes de densité minérale osseuse après l'opération sont les personnes avec un IMC supérieur à 50 kg/m², les femmes ménopausées, les patients qui subissent la plus grande perte de poids après l'opération et les patients dont le remodelage osseux est élevé avant l'opération (Giroux 2010; Malone 2008).

2.4.5. Carence en calcium

Le principal site d'absorption active du calcium est le duodénum et le jéjunum proximal et se poursuit dans tout le tractus gastro-intestinal de façon passive (Malone 2008; Poitou et Ciangura 2008). L'absorption est médiée par la vitamine D. L'incidence de la déficience en calcium post chirurgie bariatrique est d'environ 10%. Un autre facteur de risque d'une déficience en calcium est la malabsorption ou l'intolérance au lactose engendrant un régime pauvre en lactose et donc des apports diminués. Lors d'hypocalcémies aiguës des symptômes peuvent apparaître comme la paresthésie, une tétanie, des complications potentiellement mortelles comme une arythmie ou un laryngospasme (Stein et al. 2014).

Il n'existe actuellement aucune directive nationale concernant la supplémentation en calcium et en vitamine D après la chirurgie bariatrique. L'apport en calcium habituellement recommandé varie de 500 mg à 1,5 g/jour de citrate de calcium selon l'apport alimentaire (Bland et al. 2016; Malone 2008). Le citrate de calcium est la forme de sel à privilégier car il n'est pas dépendant du pH gastrique pour l'absorption (Bland et al. 2016; Giroux 2010; Miller et Smith 2006).

La vitamine D est le principal régulateur du calcium et du métabolisme osseux en modulant l'absorption intestinale et l'excrétion rénale du calcium et du phosphate. S'il y a moins de calcium, la PTH subit une augmentation de sa libération par les parathyroïdes ce qui provoque une hyperparathyroïdie secondaire, cela contribue à la résorption osseuse ostéoclastique. Il en résulte une augmentation du relargage de calcium à partir des os puis une déminéralisation du squelette provoquant in fine un risque élevé de fractures pathologiques (Folope 2007; Giroux 2010; Stein et al. 2014).

Il est préconisé d'effectuer un dosage régulier du calcium sérique et ionisé, phosphore, magnésium, albumine, phosphatases alcalines, PTH pour identifier une augmentation du remodelage osseux et une diminution de la densité minérale osseuse, 25-hydroxy-vitamine D surtout dans la chirurgie malabsorptive (Folope 2007; Giroux 2010; Stein et al. 2014). Les mesures axiales par ostéodensitométrie DEXA (colonne et hanches) sont recommandées pour la surveillance de l'ostéoporose chez les patients avec un bypass Roux en Y ou une dérivation biliopancréatique (Stein et al. 2014).

Le calcium par voie orale peut gêner l'absorption d'oligo-éléments cationiques comme le zinc, le cuivre et le fer (Stein et al. 2014).

2.4.6. Carence en phosphate

Une hypophosphatémie est une conséquence possible d'une mauvaise absorption de vitamine D. Cette carence est souvent rectifiée par un apport en vitamine D. Une supplémentation orale en phosphate est également réalisée. Bien que des données spécifiques ne soient pas disponibles, l'utilisation de formulations en poudre plutôt qu'en comprimés est plus adaptée pour augmenter l'absorption du calcium, de la vitamine D et du phosphate (Bland et al. 2016).

2.4.7. Carence en magnésium

Le magnésium est absorbé par l'intestin distal. Il joue le rôle de cofacteur dans les réactions enzymatiques (Stein et al. 2014). Une déficience apparaît suite à une diminution de l'absorption et une chélation avec les acides gras non absorbés. L'hypomagnésémie chronique risque d'altérer la sécrétion et l'activité de la PTH (Giroux 2010; Stein et al. 2014), résultant ainsi en un métabolisme du calcium altéré, une hypocalcémie et des anomalies de l'absorption de la vitamine D (Giroux 2010; Poutier et al. 2017).

L'hypomagnésémie cause des crises de tétanie ainsi que des arythmies. L'étude de Dalcanale a montré que (Dalcanale et al. 2010) 32% des patients avec un bypass gastrique ont une déficience en magnésium. Egalement l'administration prolongée d'IPP (inhibiteur de la pompe à protons) en post chirurgie bariatrique a généré une sévère diminution des concentrations en magnésium (Stein et al. 2014).

2.4.8. Carence en sélénium

Une carence en sélénium apparaît possiblement après un bypass jéuno-iléal ou une dérivation-biliopancréatique sans conséquence clinique (Folope 2007; Malone 2008).

Les manifestations cliniques comprennent les myosites périphériques et cardiaques et, dans les cas graves, une cardiomyopathie avec une insuffisance cardiaque (Poitou et Ciangura 2008). Le sélénium fait partie de l'enzyme glutathion peroxydase, qui protège les cellules des dommages causés par les radicaux libres (Stein et al. 2014). Le dépistage et la supplémentation systématiques ne sont pas recommandés actuellement. Toutefois une surveillance des patients présentant une cardiomyopathie à la suite d'une chirurgie de l'obésité est nécessaire (Malone 2008).

2.4.9. Carence en vitamine C

La vitamine C joue un rôle crucial dans plusieurs voies biochimiques. Par voie orale, des doses faibles de vitamine C (30-200 mg) sont efficacement absorbées dans le jéjunum proximal, mais l'absorption diminue à mesure que la dose augmente. Une dose supérieure à 500mg par jour apporte peu aux tissus de stockage (Stein et al. 2014).

La prévalence de la carence en vitamine C est de 10-50% chez les sujets obèses. Dans des cas extrêmes elle provoque le scorbut avec comme symptômes une dégénérescence des capillaires, des os et des tissus conjonctifs. Ceci entraîne une mauvaise cicatrisation des plaies, des pétéchies périfolliculaires, des saignements des gencives et des cheveux en tire-bouchon. Les premiers symptômes de cette carence sont une myalgie et une fatigue (Stein et al. 2014).

Cependant, il n'existe pas de données concernant la prévention ou le traitement de la carence en vitamine C chez les patients après une opération de l'obésité.

2.4.10. Carence en zinc

La carence en zinc est retrouvée principalement après une dérivation biliopancréatique, mais apparaît aussi à la suite d'autres chirurgies de l'obésité (Folope 2007). Elle serait présente jusqu'à 30 % des patients avant même l'opération, sa prévalence post-chirurgicale après une dérivation biliopancréatique est de 74-91 %, après un bypass gastrique de 21-33 % et après une gastrectomie longitudinale de 12-13 % (Stein et al. 2014).

Le zinc est absorbé dans le duodénum et le jéjunum proximal (Stein et al. 2014) et son absorption dépend des graisses (Folope 2007; Folope, Petit, et Tamion 2012; Giroux 2010). Le zinc est présent dans les céréales, la viande, les crustacés et les champignons. Cliniquement, les principaux symptômes de la carence sont l'alopecie réversible après une supplémentation, la glossite, la dystrophie des ongles, la dysgueusie (Bland et al. 2016; Folope 2007; Folope, Petit, et Tamion 2012; Giroux 2010; Stein et al. 2014).

Il n'existe pas de recommandations standardisées pour la supplémentation en zinc, La prescription de Rubozinc à la posologie de 1 par jour est constatée.

2.4.11. Carence en cuivre

Le cuivre est un composant clé de nombreuses enzymes intervenant dans la synthèse des neurotransmetteurs ainsi que dans l'absorption intestinale du fer. Cette carence est beaucoup plus fréquente après une dérivation biliopancréatique (10,1-23,6%) qu'après un bypass gastrique (1,9%).

Les symptômes de cette carence sont hématologiques avec une anémie normochrome, cardiaques, et neurologiques avec une ataxie. Ils apparaissent plusieurs années après la chirurgie (Bland et al. 2016; Stein et al. 2014). Les niveaux de cuivre doivent être étroitement surveillés chez les patients qui prennent régulièrement des suppléments de zinc, car cela risque d'entraîner une altération de l'absorption intestinale du cuivre (Bland et al. 2016; Stein et al. 2014).

Des recommandations récentes préconisent une supplémentation en cuivre de 2 mg par jour (Stein et al. 2014).

| | traitement | Remarques |
|-------------------------|---|---|
| Carence martiale | 180mg de fer par jour (associé à de l'acide ascorbique) pendant 3 mois ou perfusion intraveineuse de fer. Ou 300 mg de sulfate de fer associé à de l'acide ascorbique 3 fois par semaine | Toutes les femmes en période d'activité génitale et tous les patients ayant eu des chirurgies malabsorptives devraient être supplémentés par 100mg de sulfate ferreux par jour |
| Carence en vitamine B12 | Après bypass gastrique, 350 à 600µg/j. Ou 1000 à 2000 µg/j per os ou 1000 µg/semaine en intramusculaire. | Du fait de l'absorption iléale préservée de la vitamine B12 non liée, la supplémentation avec de la vitamine B12 orale corrige la plupart des carences |
| Carence en folates | 1 à 5mg/j per os | |
| Carence en vitamine B1 | Dose de charge : prise orale de 50 à 100mg. En cas de vomissements incoercibles, administration parentérale recommandée six semaines après la chirurgie | Traitement de l'encéphaloathie de Gayet-Wernicke : 500mg x3/j IV pendant 2-3jours puis 250mg/j en IV pendant 5 jours puis 30mg 2fois/j per os |
| Carence en calcium | 1.2 à 1.5g/j voire 1.8g/j sous forme de citrate de calcium | Le carbonate de calcium ne doit pas être utilisé car il n'est pas biodisponible en cas d'absence d'acidité gastrique. Un apport alimentaire de 2g/j de calcium est recommandé après chirurgie bariatrique |
| Carence en vitamine D | 800 à 1200UI/j | |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Carence en vitamine A | 10 000UI/j | |
| Carence en vitamine E | 100 à 500mg/j à adapter au dosage plasmatique | |
| Carence en vitamine K | 300 µg à adapter au dosage plasmatique | |
| Carence en zinc | 5 à 10mg/j à adapter au dosage plasmatique | |
| Carence en sélénium | 50 µg/j à adapter au dosage plasmatique | |

Tableau 9 : traitement des carences induites par la chirurgie bariatrique

| | DBP ± DS | RYGB | AA ou GVC |
|------------|---------------|---------------------------------------|---|
| Protéines | 0-18 % | 0 à 1,4 % jusqu'à 13 % si distal | 0 à 2 % |
| Fer | 100 % à 5 ans | 13,1 à 52 % | 0 à 32 % |
| Vitamine D | 17-63 % | 51 % | Moindre que les chirurgies malabsorptives |
| Calcium | 25 à 48 % | 10 % (distal) | |
| B12 | 12,5 à 22 % | 33 à 70 %, en moyenne 30 % | rarement |
| B9 | | 1 à 20 % | |
| B1 | | 1 % | |
| A | 12 à 69 % | 10 | NR |
| K | 50 à 64 % | NR | NR |
| E | 4 à 5 % | NR | NR |
| Sélénium | 14,5 % | 22 % | NR |
| Zinc | 10,8 à 50 % | | 36 % |
| Magnésium | 0 à 5 % | 0 à 34 % | NR |
| Potassium | | 6,3 à 56 % (associée aux diurétiques) | |
| Cuivre | NR | NR | NR |

AA : anneaux gastriques ajustables ; RYGB : bypass gastrique ; DBP : dérivation biliopancréatique ; DS : duodenal switch ; NR : non renseigné ; DMO : densité minérale osseuse.

Figure 21 : Fréquence des déficits en vitamines et minéraux après chirurgie bariatrique d'après (Poitou et Ciangura 2008)

3. Le suivi post chirurgical

En post opératoire il faut réaliser un suivi tous les trois mois la première année puis au minimum une ou deux fois par an après (CLAN Central de l'AP-HP 2017). Il est important de doser l'albumine, la pré-albumine, le fer (fer sérique, ferritine), la vitamine B12, les folates sériques et érythrocytaires, la vitamine B1, la numération de la formule sanguine, la protidémie, les vitamines liposolubles ADEK, le zinc et la calcémie. S'il y a la présence d'une hypocalcémie calculée avec la calcémie corrigée en post-opératoire il faut effectuer un bilan phosphocalcique complet : phosphorémie, phosphatases alcalines, PTH (Folope 2007).

La surveillance du niveau de vitamine B1 doit se faire tous les six mois pendant les trois ans après chirurgie (Stein et al. 2014).

Le dosage de la vitamine D 25-OH doit être réalisé toutes les deux à quatre semaines après le début de la supplémentation et tous les trois mois au cours de la première année post-op (Stein et al. 2014).

Pour une supplémentation dans la période postopératoire, les formes de dosage à mâcher ou liquides sont à privilégier pour augmenter l'absorption.

Les suppléments multivitaminiques ne sont pas remboursés et reviennent chers pour les patients. L'observance du patient est primordiale et pour cela il doit adhérer à cette supplémentation. Le suivi post chirurgical sert à détecter d'éventuelles carences mais également à évaluer l'adhésion du patient à son traitement.

| Macro-/ Micronutrient | Pre-operative | 1 month | 3 months | 6 months | 12 months | 18 months | 24 months | Annually |
|---|---------------|---------|----------|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| Chemistry panel† | AGB | AGB | AGB | AGB | AGB | AGB | AGB | AGB |
| | SG | SG | SG | SG | SG | SG | SG | SG |
| | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Thiamine (vitamin B ₁₂) | AGB | | AGB | AGB | AGB | | AGB | AGB |
| | SG | | SG | SG | SG | | SG | SG |
| | RYGB | | RYGB | RYGB | RYGB | | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Cobalamin (vitamin B ₁₂) | AGB | | | AGB | AGB | | AGB | AGB |
| | SG | | | SG | SG | | SG | SG |
| | RYGB | | | RYGB | RYGB | | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | | | BPD-D5 | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Vitamin A | AGB | | | | | | | |
| | SG | | | | | | | |
| | RYGB | | | RYGB | RYGB | | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | | | BPD-D5 | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Vitamin D | AGB | | | | AGB | | AGB | AGB |
| | SG | | | | SG | | SG | SG |
| | RYGB | | | RYGB | RYGB | | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | | | BPD-D5 | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Vitamin K | AGB | | | | | | | |
| | SG | | | | | | | |
| | RYGB | | | | RYGB | | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | | | | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Iron | AGB | | | | AGB | | AGB | AGB |
| | SG | | | | SG | | SG | SG |
| | RYGB | | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Zinc | AGB | | | | AGB | | AGB | AGB |
| | SG | | | | SG | | SG | SG |
| | RYGB | | | RYGB | RYGB | | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | | | BPD-D5 | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Copper | AGB | | | | | | | |
| | SG | | | | | | | |
| | RYGB | | | | RYGB | | RYGB | RYGB |
| | BPD-D5 | | | | BPD-D5 | | BPD-D5 | BPD-D5 |
| Calcium | AGB | | | AGB | AGB | AGB | AGB | |
| | SG | | | SG | SG | SG | SG | |
| | RYGB | | | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB | |
| | BPD/BPD-D5 | | | BPD/BPD-D5 | BPD/BPD-D5 | BPD/BPD-D5 | BPD/BPD-D5 | |
| iPTH | AGB | | | | AGB | AGB | AGB | |
| | SG | | | | SG | SG | SG | |
| | RYGB | | | | RYGB | RYGB | RYGB | |
| | BPD/BPD-D5 | | | | BPD/BPD-D5 | BPD/BPD-D5 | BPD/BPD-D5 | |
| DEXA, bone density | AGB | | | | AGB | | AGB | every 2–5 years |
| | SG | | | | SG | | SG | |
| | RYGB | | | | RYGB | | RYGB | |
| | BPD/BPD-D5 | | | | BPD/BPD-D5 | | BPD/BPD-D5 | |

Figure 22 : Surveillance des patients avant et après une chirurgie bariatrique selon la technique utilisée d'après (Stein et al. 2014)

| Macro-/ Micronutrient | Pre-operative | 1 month | 3 months | 6 months | 12 months | 18 months | 24 months | Annually |
|--------------------------|---------------|---------|----------|------------|------------|------------|------------|----------------|
| Albumin (pre-albumin) | AGB | | | | AGB | | AGB | AGB |
| | SG | | | | SG | | SG | SG |
| | RYGB | | | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB | RYGB |
| | BPD/BPD-D5 | | | BPD/BPD-D5 | BPD/BPD-D5 | BPD/BPD-D5 | BPD/BPD-D5 | BPD/ BPD-D5 |

AGB, adjustable gastric banding; BPD, biliopancreatic diversion; BPD-D5, biliopancreatic diversion with duodenal switch; CBC, complete blood cell count; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; iPTH, intact parathyroid hormone.

Figure 23 : Suite, surveillance des patients avant et après une chirurgie bariatrique selon la technique utilisée d'après (Stein et al. 2014)

VI. Le rôle du pharmacien

Le pharmacien est un professionnel de santé qui dans certains cas est formé spécifiquement à cet accompagnement personnalisé à la suite d'une chirurgie bariatrique ainsi qu'à l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Cependant les pharmaciens sont rarement formés à la prise en charge des patients après une chirurgie bariatrique. Le pharmacien informe et éduque le patient en matière sanitaire et sociale. Il a un rôle dans les soins de premier recours (éducation pour la santé, prévention, dépistage), dans l'éducation thérapeutique, ainsi que dans les actions d'accompagnement des patients. La réalisation de conciliations médicamenteuses est importante car la prise en charge est pluri-professionnelle (Poutier et al. 2017).

Lors de consultations post opératoire le pharmacien doit s'informer de l'observance du patient envers son traitement et des effets indésirables éventuels (Bland et al. 2016; Lieutier Vialle, Luciani, et Vaillant 2018). Ce d'autant plus que les vitamines ne sont pas remboursées.

Il va faciliter l'observance en favorisant l'adhésion thérapeutique du patient notamment en rappelant les conséquences des déficiences à long terme. Le patient doit comprendre l'intérêt du traitement associé. Il faut l'informer de la nécessité de prendre des médicaments plus ou moins à vie. De plus il s'assure que le patient maîtrise l'usage de ses traitements (Lieutier Vialle, Luciani, et Vaillant 2018; Poutier et al. 2017).

Il a également un rôle dans la prévention et la surveillance des complications. Il doit rappeler les règles hygiéno-diététiques à suivre notamment en proposant par exemple des fiches conseils sur l'alimentation (Bland et al. 2016; Poutier et al. 2017). Il rappelle également au patient de fractionner les repas (six par jour) et de pratiquer une activité physique quotidienne. Le pharmacien conseille le patient sur le choix de ses aliments selon leur richesse en nutriments et micro nutriments et il doit s'assurer du port de la contention prescrite. En cas de non-respect il faut prévenir le patient qu'il s'expose à un risque d'embolie pulmonaire (Lieutier Vialle, Luciani, et Vaillant 2018).

Le pharmacien doit contrôler la tension et la glycémie régulièrement. Il fournit au patient des fiches d'aide auto-mesure et l'oriente vers son médecin en fonction des résultats. Il est nécessaire que le pharmacien ait connaissance des complications septiques liée à l'intervention. Il doit savoir les prévenir et les détecter (Poutier et al. 2017).

Enfin, il veillera à alimenter le dossier pharmaceutique (DP) du patient, notamment lors de la délivrance des compléments en vente libre (Giroux 2010; Poutier et al. 2017).

Le pharmacien est aussi un acteur de proximité. Il soutient psychologiquement le patient grâce à ses compétences d'écoute et de conseil ce qui favorisera un suivi médical régulier.

Le pharmacien doit veiller à la réalisation de bilans vitaminologiques réguliers selon les recommandations de l'HAS. Les complexes sont à adapter selon le patient. Il ne doit pas y avoir de modifications sans l'accord d'un professionnel de santé, médecin prescripteur pour les médicaments listés, et pharmacien micronutritionniste pour les micronutriments non soumis à prescription médicale. Le pharmacien est spécialisé en micro nutrition, il a la responsabilité de maintenir un état en vitamines et minéraux satisfaisants pour le bon fonctionnement de l'organisme ou de le restaurer en cas de déficit (Lieutier Vialle, Luciani, et Vaillant 2018).

Après la chirurgie, le patient se voit prescrit des antalgiques, des anticoagulants, de l'acide ursodesoxycholique, ainsi que des inhibiteurs de la pompe à protons. Le pharmacien doit conseiller la forme galénique la plus adaptée. L'échange avec le chirurgien sur les posologies et la balance bénéfice/risque est indispensable. La forme effervescente est à proscrire car il y a un risque de douleurs et de dilatation de la poche gastrique (Lieutier Vialle, Luciani, et Vaillant 2018).

Le pharmacien doit s'informer sur le type de chirurgie pratiqué et en fonction de cela, des modifications de doses ou un changement de voie d'administration pour certains médicaments devront être envisagés (Bland et al. 2016; Poutier et al. 2017). Chaque médicament devra être évalué selon son site et son mécanisme absorption, et selon les paramètres pouvant influencer l'efficacité ou l'inefficacité.

Le pharmacien est amené dans certains cas à modifier la forme galénique pour améliorer l'observance, par exemple remplacé la forme comprimé par celle de gélule, ou encore jouer sur les arômes. Le pharmacien va aussi jouer un rôle dans la substitution en cas d'indisponibilité des spécialités prescrites (Lieutier Vialle, Luciani, et Vaillant 2018).

Il est également en mesure d'adapter la supplémentation des produits non soumis à prescription médicale selon les résultats des bilans biologiques.

La mise en garde contre l'automédication est primordiale, notamment avec les médicaments à risque de saignements gastro-intestinaux ou d'ulcères comme les AINS, les corticoïdes, ou les antiagrégants plaquettaires (Poutier et al. 2017).

Il existe un potentiel pour la création de postes de "pharmacien bariatrique" donnant aux pharmaciens les moyens de répondre de manière exhaustive aux besoins des patients en chirurgie bariatrique en matière de pharmacothérapie, de gestion des médicaments pour la perte de poids et d'ajustement du dosage et des médicaments en fonction du poids (Bland et al. 2016).

Conclusion

Lors du Congrès européen sur l'obésité à Prague en 2015, l'OMS a rendu public les chiffres prédictifs, en Europe, en 2030 de l'obésité. Cette dernière concernerait 28% des femmes et 24% des hommes en France. Ces chiffres sont la conséquence de l'épidémie infantile observée entre 1980 et 2000 (Faucher et Poitou 2016). Le nombre de patients souffrant d'obésité va donc augmenter ainsi que leur prise en charge. Approfondir les connaissances concernant la pharmacothérapie dans les situations d'obésité est primordial.

La chirurgie bariatrique est d'abord un moyen sûr et efficace pour les patients d'obtenir une perte de poids sur le long terme et aussi une approche de traitement efficace des comorbidités associées à l'obésité. Cependant ces procédures impliquent des modifications de l'anatomie et de la physiologie du système gastro-intestinal. Cela risque d'engendrer des carences nutritionnelles ainsi que des modifications significatives de la biodisponibilité de nombreux médicaments (Stein et al. 2014).

Les données disponibles dans la littérature sont trop faibles pour tirer des conclusions concernant l'influence de la chirurgie bariatrique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments.

La situation actuelle n'est pas satisfaisante, notamment dans ces contextes cliniques où il existe un risque important d'inefficacité du traitement s'il n'est pas absorbé.

C'est pourquoi le rôle du pharmacien clinicien est important pour conseiller le prescripteur dans les choix thérapeutiques qu'il doit faire : molécule et forme galénique principalement.

Le rôle du pharmacien d'officine est sérieux. Il accompagne le patient durant toute sa prise en charge. Il est le professionnel de santé de proximité que les patients viennent voir dans un premier temps.

Pour aider les praticiens il est nécessaire de créer une base de données scientifique qui rassemble le type de chirurgie, les données pharmacocinétiques en résultant et la conduite à tenir quant à l'adaptation posologique de la molécule. Cet outil serait le résultat d'un travail pluri-professionnel associant diverses sociétés savantes. Il serait une base scientifique sans oublier que la prise en charge de chaque patient doit se faire individuellement (Bernard et al. 2015).

Bibliographie

- Agnetti, Richard, Pauline Chenebault, Céline Coelho, Emmanuelle Di Valentin, Martine Junker, Karine Lambert, Catherine Le Gallo, Danièle Leska, Isabelle Lyon, et Catherine Meyer. 2011. « Quel soin diététique dans le cadre de la chirurgie bariatrique ? Recommandations de pratique clinique ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 46 (4): 178-86. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2011.04.002>.
- Aills, Linda, Jeanne Blankenship, Cynthia Buffington, Margaret Furtado, et Julie Parrott. 2008. « ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient ». *Surgery for Obesity and Related Diseases* 4 (5): S73-108. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.03.002>.
- Angeles, Philip Carlo, Ida Robertsen, Lars Thomas Seeberg, Veronica Krogstad, Julie Skattebu, Rune Sandbu, Anders Åsberg, et Jøran Hjelmæsæth. 2019. « The Influence of Bariatric Surgery on Oral Drug Bioavailability in Patients with Obesity: A Systematic Review ». *Obesity Reviews* 20 (9): 1299-1311. <https://doi.org/10.1111/obr.12869>.
- Azran, Carmil, Omri Wolk, Moran Zur, Noa Fine-Shamir, Gad Shaked, David Czeiger, Gilbert Sebbag, Olga Kister, Peter Langguth, et Arik Dahan. 2016. « Oral Drug Therapy Following Bariatric Surgery: An Overview of Fundamentals, Literature and Clinical Recommendations: Oral Drug Therapy after Bariatric Surgery ». *Obesity Reviews* 17 (11): 1050-66. <https://doi.org/10.1111/obr.12434>.
- Badulak, Alex. 2014. « Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Alterations in the Roux-En-Y Gastric Bypass Recipients: Tandra S, Chalasani N, Jones DR et al. Ann Surg 2013;258:262-9. » *The Journal of Emergency Medicine* 46 (1): 153-54. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.11.005>.
- Bernard, Élodie, Bruno Charpiat, Jean-Yves Mabrut, Xavier Dode, Stephan Garcia, Michel Le Duff, François-Xavier Rose, et Christian Ducerf. 2015. « 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* 44 (11): 1162-68. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.03.024>.
- Binnert, Christophe, et Luc Tappy. 2001. « Physiopathologie de l'obésité », 4.
- Bland, Christopher M., April Miller Quidley, Bryan L. Love, Catherine Yeager, Bliss McMichael, et P. Brandon Bookstaver. 2016. « Long-Term Pharmacotherapy Considerations in the Bariatric Surgery Patient ». *American Journal of Health-System Pharmacy* 73 (16): 1230-42. <https://doi.org/10.2146/ajhp151062>.
- Boulameryvelly, A, N Simon, et B Bruguierolle. 2006. « Particularités pharmacocinétiques chez le patient obèse ». *Réanimation* 15 (6): 427-32. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.10.001>.
- Brill, Margreke J.E., Jeroen Diepstraten, Anne van Rongen, Simone van Kralingen, John N. van den Anker, et Catherijne A.J. Knibbe. 2012. « Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children ». *Clinical Pharmacokinetics* 51 (5): 277-304. <https://doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>.
- CLAN Central de l'AP-HP. 2017. « Prise en charge diététique réalisée par un diététicien pour les patients adultes ayant une chirurgie de l'obésité », décembre, 101.
- Collège des enseignants de nutrition. 2010. « Composition corporelle ». http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_2/site/html/cours.pdf.
- Dalcanale, Lorença, Claudia P. M. S. Oliveira, Joel Faintuch, Monize A. Nogueira, Patrícia Rondó, Vicência M. R. Lima, Simone Mendonça, Denis Pajecki, Marcio Mancini, et Flair J. Carrilho. 2010. « Long-Term Nutritional Outcome After Gastric Bypass ». *Obesity Surgery* 20 (2): 181-87. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9916-5>.
- Edwards, Allan, et Mary HH Ensom. 2012. « Pharmacokinetic Effects of Bariatric Surgery ». *Annals of Pharmacotherapy* 46 (1): 130-36. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q414>.

- Faucher, Pauline, et Christine Poitou. 2016. « Physiopathologie de l'obésité ». *Revue du Rhumatisme Monographies*, Obésité et pathologies rhumatologiques, 83 (1): 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2015.08.002>.
- Federici, L., N. Henoun Loukili, J. Zimmer, S. Affenberger, F. Maloisel, et E. Andrès. 2007. « Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature ». *La Revue de Médecine Interne* 28 (4): 225-31. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.10.319>.
- FISCHER-GHANASSIA, Patricia. 2017. *KB/iKB Endocrinologie diabétologie nutrition*. VERNAZOBRES GREGO.
- Folope, Vanessa. 2007. « Carences Nutritionnelles Liées à La Chirurgie de l'obésité ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 31 (4): 369-77. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(07\)89395-X](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(07)89395-X).
- Folope, Vanessa, André Petit, et Fabienne Tamion. 2012. « Prise en charge nutritionnelle après la chirurgie bariatrique ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* 26 (2): 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2012.02.001>.
- Gerson, Michel. 2006. « La metformine ». https://apimed-pl.org/contenu/uploads/2019/12/DNID_2_Metformine.pdf.
- Giroux, Isabelle. 2010. « Chirurgie bariatrique : que doit savoir un pharmacien? » *Pharmactuel* 43 (1). <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/749>.
- Goubaux, B. 2004. « Prise en charge périopératoire du patient obèse Perioperative management of obese patient », 22.
- Green, Bruce, et Stephen B. Duffull. 2004. « What Is the Best Size Descriptor to Use for Pharmacokinetic Studies in the Obese? » *British Journal of Clinical Pharmacology* 58 (2): 119-33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02157.x>.
- Halimi, S. 2019. « Chirurgie bariatrique : état des lieux en France en 2019 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 13 (8): 677-86. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30210-X](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30210-X).
- Hanley, Michael J., Darrell R. Abernethy, et David J. Greenblatt. 2010. « Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans ». *Clinical Pharmacokinetics* 49 (2): 71-87. <https://doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>.
- HAS. s. d. « Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte ». Haute Autorité de Santé. Consulté le 3 avril 2020a. https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte.
- . s. d. « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours ». Haute Autorité de Santé. Consulté le 27 octobre 2020b. https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours.
- Irwin, Adriane N., Kathleen H. McCool, Thomas Delate, et Daniel M. Witt. 2013. « Assessment of Warfarin Dosing Requirements After Bariatric Surgery in Patients Requiring Long-Term Warfarin Therapy ». *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 33 (11): 1175-83. <https://doi.org/10.1002/phar.1307>.
- Jain, R, S M Chung, L Jain, M Khurana, S W J Lau, J E Lee, J Vaidyanathan, I Zadezensky, S Choe, et C G Sahajwalla. 2011. « Implications of Obesity for Drug Therapy: Limitations and Challenges ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 90 (1): 77-89. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.104>.
- Knibbe, Catherijne A.J., Margreke J.E. Brill, Anne van Rongen, Jeroen Diepstraten, Piet Hein van der Graaf, et Meindert Danhof. 2015. « Drug Disposition in Obesity: Toward Evidence-Based Dosing ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 55 (1): 149-67. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124354>.
- « Le classement des pays qui comptent le plus d'obèses va vous surprendre | Slate.fr ». s. d. Consulté le 27 août 2020. <http://www.slate.fr/story/102871/classement-surprenant-pays-plus-obeses>.
- Lieutier Vialle, Caroline, Jean-Luc Luciani, et Aurélia Vaillant. 2018. « Rôle d'un pharmacien dans la prise en charge du patient en chirurgie bariatrique ». *Actualités Pharmaceutiques* 57 (573): 50-53. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.11.031>.

- Lloret-Linares, C., et L. Hachon. 2015. « Adaptation posologique chez le sujet obèse ». *Réanimation* 24 (4): 367-78. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1086-y>.
- Macgregor, Alex M.C., et Lisa Boggs. 1996. « Drug Distribution in Obesity and Following Bariatric Surgery: A Literature Review ». *Obesity Surgery* 6 (1): 17-27. <https://doi.org/10.1381/096089296765557222>.
- Malone, Margaret. 2008. « Recommended Nutritional Supplements for Bariatric Surgery Patients ». *Annals of Pharmacotherapy* 42 (12): 1851-58. <https://doi.org/10.1345/aph.1L321>.
- Manson, JoAnn E., Graham A. Colditz, Meir J. Stampfer, Walter C. Willett, Bernard Rosner, Richard R. Monson, Frank E. Speizer, et Charles H. Hennekens. 1990. « A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease in Women ». *New England Journal of Medicine* 322 (13): 882-89. <https://doi.org/10.1056/NEJM199003293221303>.
- Miller, April D., et Kelly M. Smith. 2006. « Medication and Nutrient Administration Considerations after Bariatric Surgery ». *American Journal of Health-System Pharmacy* 63 (19): 1852-57. <https://doi.org/10.2146/ajhp060033>.
- « Obepi Roche, Recherche Médicale, Maladie Cardio Vasculaire - Roche.fr ». s. d. Consulté le 27 août 2020. <https://www.roche.fr/fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>.
- OMS. s. d. « OMS | Surpoids et obésité: définitions ». WHO. Consulté le 27 août 2020. https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/fr/.
- Poitou, C., et C. Ciangura. 2008. « Les déficits vitaminiques après chirurgie gastrique ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 2 (5): 484-88. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(08\)74890-9](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(08)74890-9).
- Poutier, Audrey, Cindy Ung, Sophie Delhumeau, Yasmina Hamidi, et Jean-Baptiste Finel. 2017. « Prise en charge des patients obèses à l'officine ». *Actualités Pharmaceutiques* 56 (566): 30-34. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.03.007>.
- Rabkin, Simon W., Francis A.L. Mathewson, et Ping-Hwa Hsu. 1977. « Relation of Body Weight to Development of Ischemic Heart Disease in a Cohort of Young North American Men after a 26 Year Observation Period: The Manitoba Study ». *The American Journal of Cardiology* 39 (3): 452-58. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(77\)80104-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(77)80104-5).
- Santamaría, Manuela Moreno, José Javier Arenas Villafranca, Jimena Abilés, Alberto Fernández López, Lucia Visiedo Rodas, Begoña Tortajada Goitia, et Pilar Utrilla Navarro. 2018. « Systematic Review of Drug Bioavailability Following Gastrointestinal Surgery ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 74 (12): 1531-45. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2539-9>.
- Schlienger, Jean-Louis. 2010. « Conséquences pathologiques de l'obésité ». *La Presse Médicale* 39 (9): 913-20. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.04.018>.
- Schweitzer, Dave H., et Eduardus F. Posthuma. 2008. « Prevention of Vitamin and Mineral Deficiencies After Bariatric Surgery: Evidence and Algorithms ». *Obesity Surgery* 18 (11): 1485-88. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9489-8>.
- Smit, Cornelis, Sjoerd De Hoogd, Roger J.M. Brüggemann, et Catherijne A. J. Knibbe. 2018. « Obesity and Drug Pharmacology: A Review of the Influence of Obesity on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters ». *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 14 (3): 275-85. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287>.
- Sobieraj, Diana M, Fei Wang, et Orlando C Kirton. 2008. « Warfarin Resistance After Total Gastrectomy and Roux-En-Y Esophagojejunostomy ». *Pharmacotherapy* 28 (12): 1537-41. <https://doi.org/10.1592/phco.28.12.1537>.
- Sparreboom, Alex, Antonio C. Wolff, Ron H.J. Mathijssen, Etienne Chatelut, Eric K. Rowinsky, Jaap Verweij, et Sharyn D. Baker. 2007. « Evaluation of Alternate Size Descriptors for Dose Calculation of Anticancer Drugs in the Obese ». *Journal of Clinical Oncology* 25 (30): 4707-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.2938>.
- Stein, J., C. Stier, H. Raab, et R. Weiner. 2014. « Review Article: The Nutritional and Pharmacological Consequences of Obesity Surgery ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 40 (6): 582-609. <https://doi.org/10.1111/apt.12872>.

- « Traitement oral d'une anémie par carence en fer chez les adultes ». 2016. *La revue Prescrire*.
http://www.bichat-larib.com/bichat_bibliotheque_articles/658_traitement_oral_d_une_anemie_par_carence_en_fer_chez_les_adultes._Faire_attention_aux_details_pour_rendre_la_supplementation_en_fer_supportable.pdf?numero_etudiant=.
- Ulvestad, M, I B Skottheim, G S Jakobsen, S Bremer, E Molden, A Åsberg, J Hjelmæsæth, T B Andersson, R Sandbu, et H Christensen. 2013. « Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 Expression in Liver and Intestine on Interpatient Pharmacokinetic Variability of Atorvastatin in Obese Subjects ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 93 (3): 275-82. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.261>.
- Yska, Jan Peter, Susanne van der Linde, Véronique V. Tapper, Jan A. Apers, Marloes Emous, Erik R. Totté, Bob Wilffert, et Eric N. van Roon. 2013. « Influence of Bariatric Surgery on the Use and Pharmacokinetics of Some Major Drug Classes ». *Obesity Surgery* 23 (6): 819-25. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-0882-6>.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) JOIRE Cécile

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



envoyé par mail le 21/10.



Faculté de pharmacie
Philippe-Maupas

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21304554**

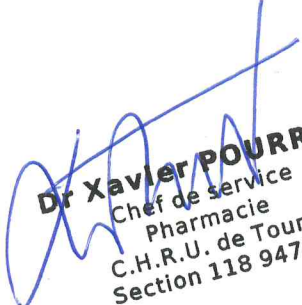
N° Thèse : **65**

Nom et Prénom : **JOIRE Cécile**

Sujet : **Thérapeutique chez le patient obèse post chirurgie bariatrique**

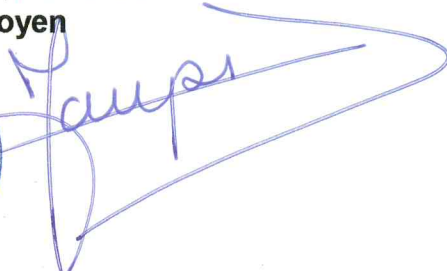
Tours, le : **22/09/21**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :


Dr Xavier POURRAT
Chef de service
Pharmacie
C.H.R.U. de Tours
Section 118 947 H

**Vu et Transmis :
Le Doyen**





| | |
|---|-------|
| JOIRE Cécile | N° 65 |
| <p style="text-align: center;">TITRE DE LA THÈSE</p> <p style="text-align: center;">Thérapeutique chez le patient obèse post chirurgie bariatrique</p> | |
| <p style="text-align: center;">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>L'obésité est un problème mondial de santé publique. Sa prévalence ne cesse de croître ces dernières années. Elle est un facteur de risques de plusieurs maladies. Les règles hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes dans certains cas et le recours à la chirurgie bariatrique est nécessaire.</p> <p>L'obésité modifie la pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisme, élimination ainsi que la pharmacodynamie des médicaments. Cela s'explique notamment par les modifications anatomiques liées à l'obésité.</p> <p>La chirurgie bariatrique risque également de modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Selon la technique chirurgicale utilisée les modifications anatomiques sont plus ou moins importantes. L'anticipation de ces modifications est importante pour une prise en charge médicamenteuse optimale.</p> <p>Les modifications anatomiques à la suite d'une chirurgie engendrent également un risque de carences vitaminiques. Une supplémentation du patient sera donc nécessaire pour prévenir ces carences et les corriger.</p> <p>Le pharmacien a un rôle important dans la prise en charge des patients subissant une chirurgie de l'obésité. Cette prise en charge pluriprofessionnelle laisse une place au pharmacien dans l'accompagnement des patients.</p> | |
| <p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Chirurgie bariatrique – obésité - thérapeutique</p> | |
| <p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Mme Véronique MAUPOIL, Professeur, UFR Pharmacie - Tours</p> <p>MEMBRES :</p> <p>Mr Xavier POURRAT, Praticien Hospitalier, CHU Tours</p> <p>Mme Alice ARTUS, Chef de Clinique Assistant, CHU Tours</p> | |
| <p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Mercredi 25 Août 2021 à la Faculté de pharmacie de Tours</p> | |