

Chirurgie bariatrique et psychotropes : où en sommes-nous ?

Dr^s FREDERIK VANDENBERGHE^a, YANN CORMINBOEUF^{b,c} et LUCIE FAVRE^b

Rev Med Suisse 2019; 15: 631-5

La chirurgie bariatrique est un traitement efficace de l'obésité. Cette intervention, ainsi que la perte de poids consécutive, peuvent affecter différents paramètres pharmacocinétiques, justifiant une adaptation posologique du traitement. Malgré l'essor de cette chirurgie, les recommandations cliniques restent basées sur des concepts théoriques et des avis d'experts. En raison du manque de paramètres cliniques et biologiques permettant d'adapter les traitements psychotropes, l'usage des dosages plasmatiques des médicaments peut être justifié. Cependant, ne pouvant prédire l'effet d'une intervention bariatrique sur les concentrations plasmatiques du médicament et de par la grande variabilité interindividuelle, un dosage plasmatique préopératoire devrait être effectué afin d'assurer une adaptation correcte des posologies postopératoires.

Bariatric surgery and psychotropic drugs: where are we now?

Bariatric surgery is considered an effective treatment against obesity. This intervention and the subsequent weight loss can affect several pharmacokinetic parameters leading to a possible need of dosing adjustment. Despite an increasing number of bariatric interventions, clinical recommendations are often based on theoretical principles and expert opinions. Because reliable clinical and biological parameters for adjusting psychotropic drug are not available, the use of therapeutic drug monitoring needs to be advised as a useful approach. However, it is not currently possible to predict the effect of bariatric surgery on psychotropic blood levels, and due to their important inter-individual variability, preoperative medication blood levels should be measured to ensure an adequate post-operative dosing adaptation.

INTRODUCTION

Si des études internationales et suisses ont récemment mesuré l'impact favorable de la chirurgie bariatrique sur la perte pondérale à dix ans et plus, il est important de souligner qu'elles impliquent un suivi attentif afin de corriger d'éventuelles carences.¹ Avec une prévalence entre 20 et 50% d'au moins un trouble psychiatrique lors de l'évaluation préopératoire, un suivi psychiatrique est également nécessaire, rappelant l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire sur le long terme.²

^aUnité de pharmacogénétique et psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, CHUV, Site de Cery, 1008 Prilly-Lausanne, ^bConsultation de prévention et traitement de l'obésité, Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Département de médecine, CHUV, Rue Saint-Martin 3, 1003 Lausanne, ^cService de psychiatrie de liaison, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne frederik.vandenbergh@chuv.ch

L'intervention bariatrique et la perte de poids consécutive à cette chirurgie peuvent affecter différents paramètres pharmacocinétiques tels que l'absorption ou la distribution du principe actif dans l'organisme.³ Cliniquement, ces variations peuvent se traduire par un échec du traitement ou l'apparition d'effets secondaires dose-dépendants. Si l'adaptation des traitements habituels, notamment les antidiabétiques, les antihypertenseurs et les hypolipémifiants est faite généralement selon l'évolution des paramètres cliniques et biologiques, les traitements psychotropes sont plus difficiles à gérer. Le dosage plasmatique du médicament (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) est un outil intéressant dans ce contexte permettant, par exemple, de mettre en évidence un problème d'absorption. Le TDM est disponible pour une grande majorité des psychotropes et les valeurs usuelles sont publiées par le consensus de l'*Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP).⁴ A noter que le *Swiss Study Group for the Study of Morbid Obesity* (SMOB) recommande le TDM de plusieurs traitements chroniques tels que les antipsychotiques, antidépresseurs ou antiépileptiques comme suivi à long terme.⁵

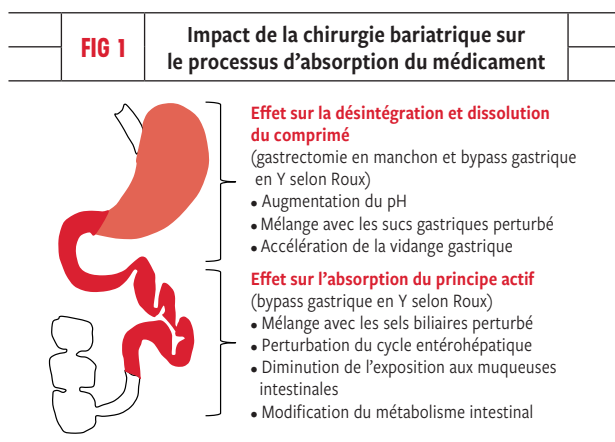
L'objectif de cette revue est de faire un état des lieux des possibles mécanismes affectant la pharmacocinétique du médicament, et de mettre en avant les données cliniques publiées concernant la médication psychotrope dans un contexte de chirurgie bariatrique. Une proposition de guide clinique sera également établie.

MODIFICATIONS ANATOMIQUES

La pharmacocinétique d'un médicament par prise orale peut être résumée par les quatre étapes suivantes: 1) l'absorption du principe actif dans le système sanguin; 2) la distribution du médicament dans les tissus et autres fluides; 3) le métabolisme; 4) son élimination. La gastrectomie en manchon (*Laparoscopic Sleeve Gastrectomy*, LSG) et le bypass gastrique en Y selon Roux (RYBG) sont les chirurgies bariatriques les plus fréquentes en Suisse. La première intervention consiste en la réduction d'environ 70 à 80% de la taille de l'estomac, et comporte essentiellement une composante restrictive. Le RYBG, en plus d'une réduction du volume gastrique, présente également une composante de malabsorption, puisqu'un court-circuit du duodénum et de la première partie de l'intestin grêle est réalisé. L'effet de ces deux interventions sur l'absorption du médicament est décrit à la **figure 1**.

Réduction du volume gastrique

La diminution du volume gastrique va s'accompagner d'une baisse des sécrétions, d'une augmentation du pH, ainsi que



(Adaptée de réf. 31).

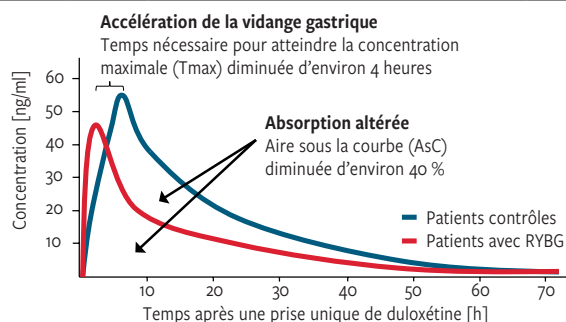
d'une modification de la motilité gastrique. L'hypothèse d'une altération de la dissolution d'un comprimé à libération normale a été démontrée *in vitro* en simulant l'environnement gastrique d'un RYBG.⁶ Près de la moitié des psychotropes étudiés (10 sur 22) ont subi une désintégration altérée en comparaison au groupe contrôle. A noter que la solubilisation des comprimés de carbonate de lithium s'est vue plus que doublée. La modification du pH gastrique pourrait influencer le processus de dissolution du comprimé ainsi que la solubilisation de certains principes actifs dépendant de leurs propriétés physicochimiques (acide faible, base faible). Finalement, une accélération du transit gastrique est également observée, pouvant limiter une dissolution complète et un mélange optimal dans les sucs gastriques, mais influençant également le pic d'absorption comme décrit à la **figure 2**.

Court-circuit d'une partie de l'intestin

Dans la déviation propre au RYBG, le contenu gastrique ne passe pas dans le duodénum, mais rejoint directement le jéjunum distal. Ceci diminue le temps de contact entre le médicament et les sécrétions hépatobiliaires qui agissent comme surfactants. En présence de molécules très lipophiles, une solubilisation diminuée est attendue. Le passage du principe actif dans la circulation portale se fait par diffusion passive et/ou active (implication de transporteurs) majoritairement

FIG 2	Profil pharmacocinétique d'une prise unique de 60 mg de duloxétine
--------------	---

Profil pharmacocinétique chez dix patients ayant eu un bypass gastrique Roux-en-Y (ligne rouge) et dix sujets contrôles (ligne bleue) appariés par genre et indice de masse corporelle.



(Adaptée de réf. 16).

dans l'intestin grêle. Son raccourcissement va diminuer le temps d'exposition et la surface des muqueuses absorbantes, altérant ainsi le passage du principe actif dans la circulation portale. La circulation entérohépatique, qui permet d'augmenter l'absorption de plusieurs composés lipophiles, est également altérée. Finalement, l'intestin grêle exprime des cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme de plusieurs molécules et son raccourcissement pourrait théoriquement contribuer à une augmentation de la biodisponibilité de certaines molécules.⁷

ÉVOLUTION PHYSIOLOGIQUE

En moyenne, une perte pondérale totale d'environ 30% lors de la première année postopératoire est observée.¹ En considérant que de manière générale les psychotropes sont des molécules lipophiles et se lient avec une forte affinité aux protéines plasmatiques, une perte pondérale importante peut influencer la pharmacocinétique du principe actif par différents mécanismes exposés ci-dessous.

Modification du volume de distribution

Le volume de distribution, défini comme le volume qu'occuperait le principe actif pour être à la même concentration que dans le sang, est un paramètre pharmacocinétique important à considérer. Le volume circulant, le débit cardiaque, la proportion masse grasse/masse maigre ou la concentration de protéines plasmatiques sont les facteurs physiologiques influençant ce paramètre.⁸ La perte pondérale consécutive à l'intervention bariatrique, diminuant ainsi la masse grasse, va influencer le volume de distribution d'une molécule lipophile (une grande majorité des psychotropes) pouvant se traduire, à posologie constante, par une augmentation de la concentration plasmatique du médicament. Cette variation du volume de distribution sera d'autant plus importante s'il s'agit de composés lipophiles (de manière générale, plus un composé est lipophile, plus son volume de distribution sera grand).

Modification de la fonction hépatique

La stéatose hépatique non alcoolique est observée chez plus de 35% des patients candidats à une intervention bariatrique.⁹ Cet état inflammatoire chronique peut influencer l'activité de certains cytochromes, comme par exemple une diminution de l'expression du cytochrome P450 3A4, impliqué dans le métabolisme d'une grande variété de médicaments.¹⁰ Cependant, chez le sujet souffrant d'obésité, cette baisse de l'activité enzymatique semblerait être compensée par l'augmentation du débit sanguin au niveau hépatique.¹¹ La perte de poids permettrait de diminuer l'état inflammatoire, ce qui peut contribuer à une restauration de l'activité enzymatique.

Modification de la fonction rénale

L'impact rénal de l'obésité peut être divisé en deux catégories: structurelle et fonctionnelle.¹² Les modifications structurelles incluent la glomérulopathie liée à l'obésité et les modifications fonctionnelles sont caractérisées par une augmentation progressive du débit de filtration glomérulaire. En cas de fonction rénale altérée, la perte pondérale consécutive à la chirurgie

bariatrique peut permettre une amélioration de la fonction rénale en réduisant l'hyperfiltration glomérulaire. Toutefois, dans le mois suivant l'intervention, le développement d'une insuffisance rénale d'étiologie prérénale suite à une déshydratation causée par des nausées, des vomissements et/ou une hydratation inadéquate est également observée.¹³

ÉVIDENCES CLINIQUES POUR LES PSYCHOTROPES

Antidépresseurs

Parmi les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS), la sertraline a fait l'objet d'une étude incluant cinq patients traités et cinq sujets témoins.¹⁴ Les auteurs ont observé une aire sous la courbe (ASC) et un pic d'absorption plus faibles dans le groupe de patients avec l'intervention bariatrique. En utilisant un design d'étude prospectif, une baisse de 33% des taux plasmatiques d'escitalopram six semaines après l'intervention chirurgicale a également été mise en évidence en comparaison avec les valeurs préchirurgicales.¹⁵ Concernant les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), une diminution de 57,7% de l'ASC de la duloxétine a été observée dans une étude cas contrôle incluant dix participants dans chaque groupe.¹⁶ Les auteurs ont également observé un pic d'absorption plus précoce en comparaison aux patients témoins (2,2 versus 6 heures), ce qui met en évidence la probable accélération du transit. Les antidépresseurs tricycliques n'ont pas fait l'objet d'études dans ce contexte. Il faut néanmoins noter que des changements de taux plasmatiques de certains tricycliques ont été mis en évidence suite à une perte pondérale.¹⁷ En raison de la marge thérapeutique étroite de ces derniers, leur usage devrait, dans la mesure du possible, être évité chez les patients désirant une intervention bariatrique. La mirtazapine a été utilisée avec succès pour la prise en charge de nausées et vomissements après une intervention bariatrique,¹⁸ cependant une utilisation antidépressive à long terme est à déconseiller compte tenu de la potentielle prise de poids que peut engendrer ce traitement.

Antipsychotiques

Bien que la majorité des antipsychotiques engendrent une prise de poids, peu de patients traités par ces molécules subissent une intervention bariatrique (probablement de par la sévérité de leur pathologie psychiatrique). Par conséquent, les données cliniques concernant cette classe thérapeutique sont très rares. Seul un rapport de cas sur l'halopéridol a mis en évidence des taux plasmatiques habituels à ceux publiés dans la littérature.¹⁹ L'asénapine étant absorbée principalement par la muqueuse buccale, par conséquent une altération minimale est à prévoir.²⁰ La lurasidone doit être prise conjointement avec de la nourriture (350 kcal) afin d'obtenir une absorption adéquate.²¹ Par conséquent, dans la période préopératoire où une prise alimentaire conséquente ne peut être assurée, une diminution de l'absorption de la lurasidone est à prévoir. Finalement, le passage à la forme dépôt de la rispéridone a été évalué avec succès chez un patient bipolaire ayant subi une intervention bariatrique.²²

Traitement de substitution

A notre connaissance, seul un rapport de cas investiguant prospectivement la méthadonémie avant puis après une LSG

a été publié.²³ Les auteurs ont constaté que, sept mois après l'intervention, le pic d'absorption de la méthadone a été atteint après 1 heure alors qu'il était de 2,5 heures dans les conditions préopératoires, reflétant probablement l'accélération de la vidange gastrique. Par ailleurs, l'ASC a augmenté d'un facteur 1,5 témoin d'une augmentation de la biodisponibilité.

Benzodiazépines

Une modification mineure des paramètres pharmacocinétiques devrait être attendue pour les benzodiazépines et les conséquences cliniques sont probablement limitées (l'adaptation posologique est basée sur la clinique). Le midazolam, administré en dose unique afin de mesurer l'activité du CYP3A, a été utilisé dans le contexte d'intervention bariatrique. Les deux études publiées montrent une diminution du volume de distribution et une apparition du pic d'absorption rapprochée.^{24,25} En administrant séquentiellement du midazolam IV et oral, les auteurs ont observé que la clairance systémique était augmentée de 1,7 fois alors que la biodisponibilité du midazolam restait inchangée une année après l'intervention bariatrique.²⁴ L'augmentation de la clairance systémique peut être expliquée par une augmentation de l'activité du CYP3A4 reflet d'une diminution de l'état inflammatoire.

Stimulants

Deux rapports de cas contradictoires ont été publiés. La première publication rapporte une possible intoxication au méthylphénidate (anxiété, agitation, insomnies) deux semaines après l'intervention bariatrique.²⁶ Le second rapport de cas décrit une péjoration de la symptomatologie chez un patient adulte avec un diagnostic de trouble du déficit de l'attention. L'effet thérapeutique du méthylphénidate a été retrouvé après passage à la forme transdermique, suggérant un problème d'absorption par voie orale.²⁷

Stabilisateurs de l'humeur

En considérant une augmentation de la biodisponibilité selon le modèle *in vitro* présenté auparavant, le risque d'insuffisance rénale et le risque de déshydratation, une augmentation des lithémies est à prévoir en postopératoire. Cet effet a été décrit dans trois rapports de cas chez des patients avec une intervention de type LSG et RYBG.²⁸⁻³⁰ En considérant ces éléments, et la marge thérapeutique étroite du médicament, une attention particulière et un monitoring scrupuleux lors d'administration de lithium sont recommandés.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Lors de la phase préopératoire, et après évaluation du rapport bénéfice/risque, un passage à une forme galénique liquide (non effervescente) ou à libération immédiate est préconisé. Le passage à une forme injectable à longue durée d'action (forme dépôt disponible en Suisse pour l'aripiprazole, la rispéridone, la palipéridone, l'halopéridol, le zuclopenthixol ou le flupenthixol) ou transdermique (par exemple, méthylphénidate) devrait également être pris en compte. Concernant le TDM, les valeurs recommandées et la pertinence clinique sont disponibles dans le consensus de l'AGNP.⁴ Les aspects

TABLEAU 1 **Recommandations pratiques concernant le dosage plasmatique des psychotropes**

TDM : dosage plasmatique du médicament (Therapeutic Drug Monitoring).

- L'analyse s'effectue généralement sur un échantillon de plasma ou de sérum
- Un intervalle de temps entre la dernière modification de dose et le prélèvement sanguin doit être respecté afin d'être dans les conditions d'état d'équilibre (*steady-state*). Les délais d'équilibration sont disponibles sur le site internet chuv.ch/uppc (verso du document «Demande d'analyse de médicaments psychotropes»)
- De manière générale, le prélèvement sanguin devrait être effectué juste avant la prise du médicament (ou le lendemain matin si le médicament est administré une fois par jour au soir)
- A cause de la fluctuation d'apparition du pic plasmatique après intervention bariatrique, le TDM pour l'agomélatine, la rivastigmine, l'atomoxétine et le méthylphénidate n'est pas recommandé dans ce contexte

pratiques en lien avec le prélèvement sanguin sont présentés dans le **tableau 1**. A noter que pour certains psychotropes à très courte demi-vie (par exemple, agomélatine, atomoxétine, méthylphénidate ou rivastigmine), les valeurs de références sont définies au pic d'absorption. Le temps d'apparition du pic d'absorption étant fortement modifié après intervention bariatrique, une imprécision importante serait à constater rendant le résultat difficile à interpréter. Par conséquent, le TDM pour ces molécules n'est pas recommandé. Etant donné

la grande variabilité interindividuelle, il est également recommandé de comparer les taux plasmatiques avec une valeur obtenue avant l'intervention plutôt que d'utiliser les valeurs recommandées usuelles. Ceci implique qu'un dosage plasmatique du/des psychotropes (si applicable) devrait être effectué avant l'intervention chirurgicale. Le manque de données disponibles rend difficile la prédiction de l'impact de la chirurgie bariatrique sur l'absorption des psychotropes. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'en augmenter les doses lors de la phase préopératoire afin d'anticiper une éventuelle baisse de l'absorption. Dans la phase postopératoire, en plus d'une évaluation psychiatrique rapprochée, une attention particulière devrait être portée sur l'apparition de signes de sevrage et d'effets secondaires doses dépendants. En cas de problème d'absorption et en présence d'un comprimé à libération normale, une répartition de la dose en plusieurs prises journalières et/ou le broyage du comprimé (en accord avec l'information professionnelle du fabricant) peuvent être envisagés. La fréquence et la durée du monitoring post-intervention ne sont pas clairement définies et dépendront principalement de la clinique du patient et du psychotrope en question. Cependant, en considérant la perte de poids, et donc les changements physiologiques inhérents à ce type d'intervention, une surveillance sur deux années semble justifiée telle que décrite dans la **figure 3**. Une proposition de prise

FIG 3 **Evolution sur deux ans de la perte de poids après intervention bariatrique**

La ligne rouge décrit l'évolution de la perte de poids après intervention bariatrique sur deux ans (données issues de la Cohorte Obésité de Lausanne, modèle additif généralisé [Generalized Additive Model, GAM]). En orange, une proposition de suivi pharmacologique et des possibles interventions. En bleu, une proposition de dosages plasmatiques pour les psychotropes.

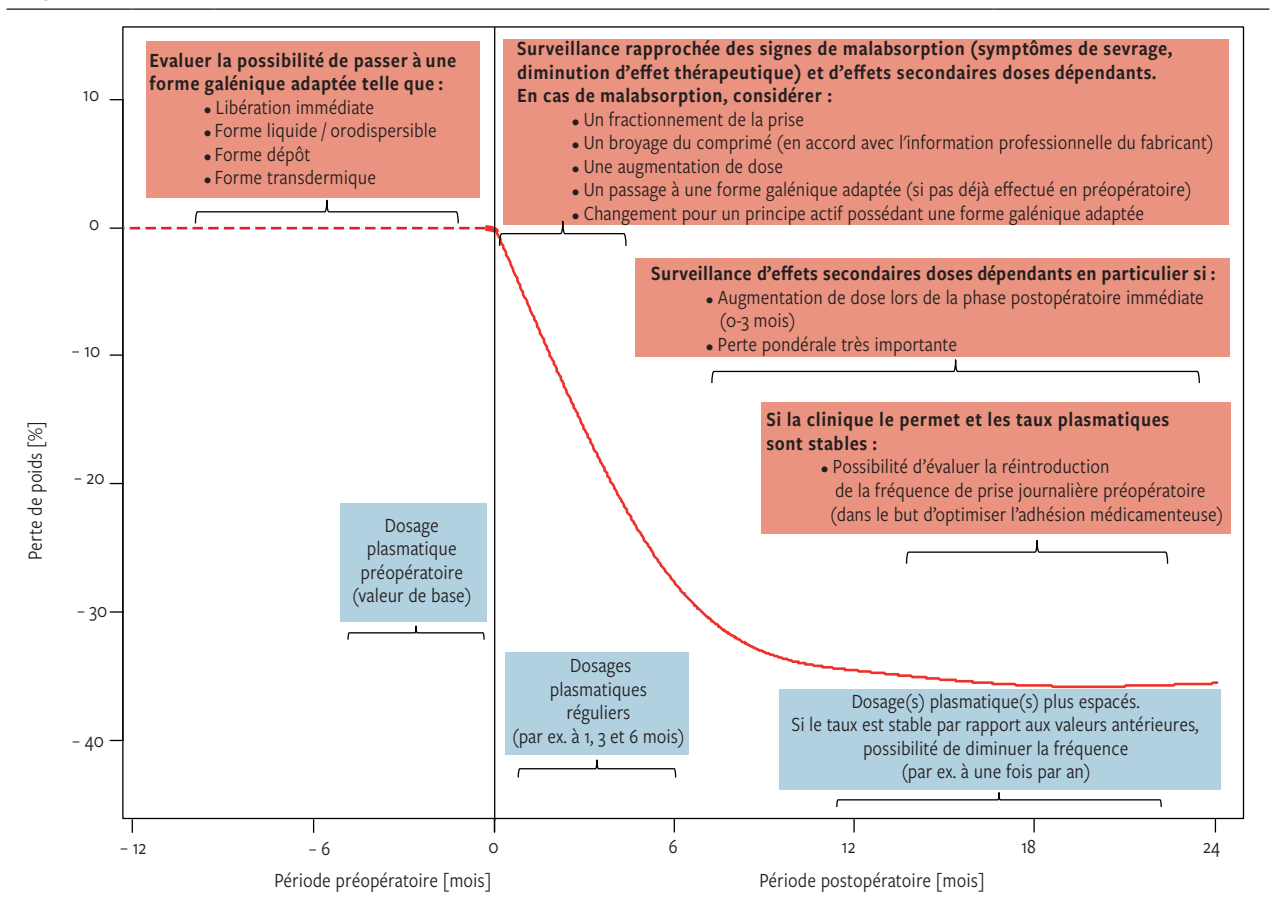


TABLEAU 2

Proposition de protocole pour un traitement au lithium

Période préopératoire	Période postopératoire		
	0-6 semaines	7 semaines – 6 mois	> 6 mois
Lithémie à fréquence hebdomadaire	Lithémie à fréquence hebdomadaire	Lithémie une fois toutes les deux semaines	Lithémie une fois par mois, puis reprise du protocole habituel après 1 an
Si taux vers le haut des valeurs recommandées, évaluer la possibilité de diminuer la dose	Diminution de dose recommandée si la lithémie augmente de 25% par rapport à la valeur basale ou supérieure à 1,2 mmol/l et/ou si apparition de signes de toxicité		
	Surveiller le risque de déshydratation (vomissements, intolérances alimentaires, etc.)		

en charge plus spécifique pour le lithium est donnée dans le **tableau 2**. Finalement, en cas de nouvelle prise pondérale importante à terme, une nouvelle évaluation est indiquée.

CONCLUSION

L'intervention bariatrique et les changements physiologiques inhérents à la perte de poids peuvent modifier de manière importante la pharmacocinétique des psychotropes. Plusieurs interventions simples telles que le passage à une forme galénique liquide et/ou à libération immédiate peuvent être mises en place avant l'intervention bariatrique permettant ainsi de diminuer le risque de complications. En raison du manque de paramètres cliniques et biologiques permettant d'adapter le traitement psychotrope, le recours à l'utilisation du TDM pour certains psychotropes est justifié. Un dosage plasmatique préopératoire devrait être effectué, permettant ainsi une interprétation correcte des taux postopératoires.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Lors de la phase préopératoire, il est recommandé de passer à des comprimés à libération immédiate, une forme galénique liquide (non effervescente) ou orodispersible
- Ne pas augmenter la dose afin d'anticiper une éventuelle malabsorption, mais effectuer un dosage plasmatique préopératoire afin d'obtenir une valeur de référence
- Lors de la phase postopératoire, surveiller de manière rapprochée les signes cliniques de malabsorption tels que symptômes de sevrage et diminution de l'effet thérapeutique
- Afin de mettre en évidence une possible malabsorption, des dosages plasmatiques de manière rapprochée devraient être effectués si applicables
- En cas de malabsorption, évaluer un fractionnement de la prise, un broyage du comprimé (en accord avec l'information professionnelle du fabricant) ou une augmentation de dose. En dernier recours, le changement pour un psychotrope possédant une forme galénique adaptée devrait être envisagé

1 Duvoisin C, Favre L, Allemann P, et al. Roux-en-Y gastric bypass: ten-year results in a cohort of 658 patients. *Ann Surg* 2018;268:1019-25.

2 *Bondolfi G, Alberque C, Lympelopoulou F, et al. Bariatric surgery: psychiatric issues before and after surgery. *Rev Med Suisse* 2017;13:367-70.

3 *Azran C, Wolk O, Zur M, et al. Oral drug therapy following bariatric surgery: an overview of fundamentals, literature and clinical recommendations. *Obesity Rev* 2016;17:1050-66.

4 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:e1.

5 Directives pour le traitement chirurgical de l'obésité, 2018. www.smob.ch/fr/component/jdownloads/send/1-root/64-smob-directives-medicales-2018-01-01

6 Seaman JS, Bowers SP, Dixon P, et al. Dissolution of common psychiatric medications in a Roux-en-Y gastric bypass model. *Psychosomatics* 2005;46:250-3.

7 Xie F, Ding X, Zhang QY. An update on the role of intestinal cytochrome P450 enzymes in drug disposition. *Acta Pharm Sin B* 2016;6:374-83.

8 Macgregor AM, Boggs L. Drug distribution in obesity and following bariatric surgery: a literature review. *Obes Surg* 1996;6:17-27.

9 Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600-6.

10 *Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:697-706.

11 Smit C, De Hoogd S, Bruggemann RJM, et al. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:275-85.

12 Kiortsis DN, Christou MA. Management of obesity-induced kidney disease: a critical review of the literature. *Obes Facts* 2012;5:821-32.

13 Weingarten TN, Gurrieri C, McCaffrey JM, et al. Acute kidney injury following bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23:64-70.

14 Roerig JL, Steffen K, Zimmerman C, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L. Preliminary comparison of sertraline levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:62-6.

15 Marzinke MA, Petrides AK, Steele K, et al. Decreased escitalopram concentrations post-roux-en-y gastric bypass surgery. *Ther Drug Monit* 2015;37:408-12.

16 Roerig JL, Steffen KJ, Zimmerman C, et al. A comparison of duloxetine plasma levels in postbariatric surgery patients

versus matched nonsurgical control subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:479-84.

17 Jobson K, Burnett G, Linnoila M. Weight loss and a concomitant change in plasma tricyclic levels. *Am J Psychiatry* 1978;135:237-8.

18 Teixeira FV, Novaretti TM, Pilon B, et al. Mirtazapine (Remeron) as treatment for non-mechanical vomiting after gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:707-9.

19 Fuller AK, Tingle D, DeVane CL, et al. Haloperidol pharmacokinetics following gastric bypass surgery. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:376-8.

20 *Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: an update. *Clin Pharmacokinet* 2018; epub ahead of print.

21 Preskorn S, Ereshesky L, Chiu YY, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open-label, crossover studies. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:495-505.

22 Brietzke E, Lafer B. Long-acting injectable risperidone in a bipolar patient submitted to bariatric surgery and intolerant to conventional mood stabilizers. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:205.

23 Strommen M, Helland A, Kulseng B, et al. Bioavailability of methadone after sleeve gastrectomy: a planned case observation. *Clin Ther* 2016;38:1532-6.

24 Brill MJ, van Rongen A, van Dongen EP, et al. The pharmacokinetics of the CYP3A

substrate midazolam in morbidly obese patients before and one year after bariatric surgery. *Pharmaceutical research* 2015;32:3927-36.

25 Chan LN, Lin YS, Tay-Sontheimer JC, et al. Proximal Roux-en-Y gastric bypass alters drug absorption pattern but not systemic exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein substrates. *Pharmacotherapy* 2015;35:361-9.

26 Ludvigsson M, Haenni A. Methylphenidate toxicity after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:e55-7.

27 Azran C, Langguth P, Dahan A. Impaired oral absorption of methylphenidate after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:1245-7.

28 Niessen R, Sottiaux T, Schillaci A, et al. Lithium toxicity after bariatric surgery. *Rev Med Liege* 2018;73:82-7.

29 Tripp AC. Lithium toxicity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:261-2.

30 Musfeldt D, Levinson A, Nykiel J, Carino G. Lithium toxicity after Roux-en-Y bariatric surgery. *BMJ Case Rep* 2016;2016.

31 Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev* 2010; 11:41-50.

* à lire
** à lire absolument