



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°3 JUILLET-AOUT-SEPTEMBRE 2020

VOS QUESTIONS AU CRPV.....	1
Médicaments retrouvés intacts dans les selles – le phénomène des « Ghost Pills ».....	1
POINT PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE	3
Etude SACHA (Survey of Acute Haemorrhage with Antithrombotic drugs).....	3

VOS QUESTIONS AU CRPV

Ma patiente retrouve des petites billes de médicament dans ses selles : cela signifie-t-il que son traitement n'est pas absorbé ?

Le CRPV de Rennes a récemment reçu une question d'un médecin concernant une patiente de 57 ans, retrouvant dans ses selles des « billes de médicament ». De l'EFFEXOR LP (venlafaxine) venait d'être récemment introduit chez cette patiente, devant un épisode dépressif caractérisé. Il s'agissait d'une patiente atteinte d'une maladie de Crohn et porteuse d'une colostomie. Elle retrouvait ce qui lui semblait être le contenu des gélules de venlafaxine dans ses selles. Le médecin s'inquiétait et souhaitait savoir si la présence de ces « billes » signifiait que le médicament n'était pas bien absorbé et s'il était pertinent d'ouvrir la gélule d'EFFEXOR LP pour favoriser une meilleure absorption dans l'appareil digestif.

INFORMATIONS RCP/NOTICES PATIENT

Alors que le RCP de l'EFFEXOR LP ne mentionne rien de particulier, la notice patient indique, à la rubrique « Effets indésirables » : « Ne vous inquiétez pas si vous voyez de petits granules blancs ou de petites boules blanches dans vos selles après avoir pris EFFEXOR LP. A l'intérieur des gélules d'EFFEXOR LP se trouvent des sphéroïdes ou petites boules blanches contenant la venlafaxine, substance active. Ces sphéroïdes sont libérés de la gélule dans votre tractus gastro-intestinal. Au fur et à mesure de leur parcours le long du tractus gastro-intestinal, la venlafaxine est lentement libérée. L'« **enveloppe** » du **sphéroïde**, elle, **ne se dissout pas** et est éliminée dans vos selles. De ce fait, même si vous observez des sphéroïdes dans vos selles, votre **posologie de venlafaxine a bien été absorbée** ». De la même façon, cette **notion** figure dans la **notice patient de la majorité** des autres **spécialités de venlafaxine** à libération prolongée (LP) y compris pour la spécialité Biphar qui se présente sous forme de comprimés (dans ce cas, le comprimé LP garde la même forme pendant toute la digestion, il libère le principe actif dans l'organisme et il est ensuite éliminé dans les selles tel quel). Par contre, l'information ne figure que **plus rarement dans les RCP** des spécialités de venlafaxine LP (Arrow Génériques, Bluefish, EG Labo, Mylan, Teva Santé, Zentiva et Biphar, à la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi »). Cette **information** n'est donc **pas toujours disponible pour les professionnels de santé**.

DONNEES DE LA LITTÉRATURE SUR LE PHENOMENE DIT DES « GHOST PILLS »

Galénique/mécanisme expliquant la présence d'une partie non digérée ou insoluble d'un médicament dans les selles

La présence dans les selles d'une partie non digérée ou insoluble d'un médicament à LP pris par voie orale porte le nom de « ghost pills » et a été décrite dans la littérature au travers de quelques articles [1-8].

Les formes voie orale LP ont été conçues de telle sorte que le médicament actif soit libéré lentement et régulièrement d'une manière prédéterminée pendant une période de temps prédéterminée également. Cette formulation permet de réduire la fréquence de prise des médicaments, d'améliorer l'observance et la cinétique de libération du principe actif par rapport aux formulations à libération immédiate [1].

La formulation des enveloppes des formes LP fait que la structure du comprimé ou de la gélule se désintègre lentement ou reste intacte, elle est alors expulsée dans les selles. Ce passage d'enveloppes intactes non digérées ou insolubles dans les selles est parfaitement normal. Ce phénomène **s'explique par les différents mécanismes utilisés dans la formulation des traitements à LP** : dissolution/érosion, diffusion et mécanismes contrôlés par osmose, ou une combinaison de plusieurs de ces mécanismes. A noter cependant que tous les médicaments à LP utilisant les mécanismes de dissolution ou de diffusion ne sont pas associés au phénomène de

« ghost pills » mais c'est le cas des formulations qui utilisent des mécanismes de libération osmotique.

Le mécanisme de **libération osmotique** repose sur les principes de l'osmose (Figure 1) : le mouvement des fluides se produit d'une faible concentration à une concentration plus élevée à travers une membrane semi-perméable. Cette membrane permet un mouvement unidirectionnel des fluides, de l'intestin vers le comprimé ou la gélule qui est divisé en chambres, la chambre active contenant le principe actif, et le compartiment osmotique abritant un composant pharmacologiquement inerte, mais osmotiquement actif. Une fois la gélule ou le comprimé avalés, les fluides gastro-intestinaux y pénètrent progressivement, créant une pression dans la chambre osmotique ; cette pression permet le relargage du médicament actif vers l'extérieur à travers un trou percé au laser. La structure du comprimé ou de la gélule doit rester intacte pour que le mécanisme fonctionne, d'où la libération de la partie non digérée dans les selles.

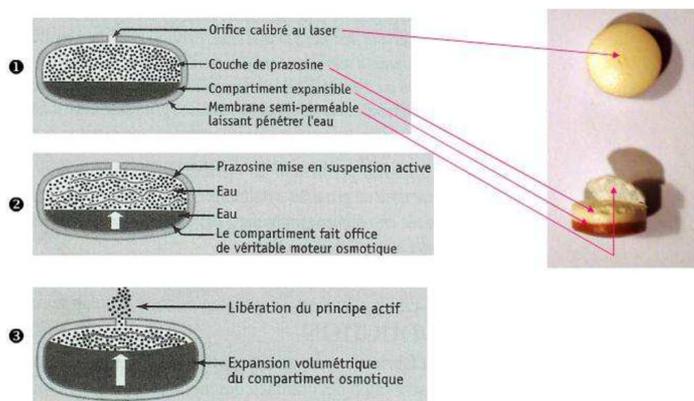


Figure 1 : Schéma d'un comprimé osmotique, exemple de la prazosine [9]

Méconnaissance du phénomène de « ghost pills »

Si les premiers articles évoquant le phénomène de « ghost pills » remontent aux années 1980 [2], il n'est en revanche que peu connu des professionnels de santé. Ainsi, Tungaraza et al. [3] ont réalisé un **questionnaire** en Angleterre, afin d'estimer la proportion de **professionnels**

de santé ayant connaissance de ce phénomène. Trois cent vingt et un professionnels de santé ont répondu au questionnaire : 12.8% (41 professionnels) en avait déjà entendu parler ; pour 4,4% (14) d'entre eux, au moins un de leur patient a déjà été confronté à ce phénomène ; et seulement 4% (13) savent l'expliquer en faisant le lien avec le mécanisme de libération du principe actif d'une formulation LP. Les **professionnels informés** étaient ceux avec le **plus d'années de pratique en médecine**, et **exerçaient plutôt en psychiatrie**. Le phénomène de « ghost pill » peut **parfois être source d'anxiété** [3], chez les cliniciens mais aussi chez les patients, qui se questionnent sur la bonne diffusion du principe actif. De plus, certains patients pourraient spontanément être amenés à écraser ou diviser les comprimés [4], pensant devant la présence de « ghost pill » ne pas avoir absorbé le principe actif, au risque finalement de perdre le bénéfice de la formulation LP.

QUELQUES MOLECULES SUSCEPTIBLES D'ETRE ASSOCIEES A LA PRESENCE DE « GHOST PILLS »

Liste **non exhaustive** des molécules commercialisées en France pour lesquelles le phénomène de « Ghost Pills » est publié dans la littérature et décrit dans le RCP et/ou la notice [1-8].

	Information dans le RCP	Information dans la notice patient
Oxycodone LP [1, 5]		
OXYCONTIN LP	✓	✓
OXSYNIA LP	✓	✓
OXYCODONE BIOGARAN LP	✓	✓
Venlafaxine LP [1, 5]		
EFFEXOR LP	✗	✓
VENLAFAXINE ARROW GENERIQUES LP	✓	✓
VENLAFAXINE BIPHAR LP	✓	✓
VENLAFAXINE BIOGARAN LP	✗	✓
VENLAFAXINE TEVA SANTE LP	✓	✗
Prasozine [3]		
ALPRESS LP	✗	✓
Diltiazem		
BI TILDIEM LP	✓	✓
MONO TILDIEM LP	✓	✓
Génériques	✓	✓
Doxazosine		
ZOXAN LP	✓	✓
DOXAZOSINE ARROW LP	✓	✓
DOXAZOSINE MYLAN LP	✓	✓
DOXAZOSINE TEVA LP	✓	✓
Glipizide		
OZIDIA LP	✓	✓
Chlorure de potassium [7]		
KALEORID LP	✓	✓
Méthylphénidate [8]		
CONCERTA LP	✓	✓
Nifédipine [4]		
CHRONADALATE LP	✓	✓

Il serait pertinent que, pour les médicaments concernés, l'ensemble des monographies et notices patient soient harmonisés afin que les patients et les professionnels de santé soient informés de l'existence du phénomène de « ghost pills ». Ce phénomène est dû à la galénique de certaines formulations pour voie orale à LP et ne diminue pas l'efficacité du traitement, mais peut surprendre et inquiéter de prime abord

- Tungaraza TE et al. Curse of the ghost pills: the role of oral controlled-release formulations in the passage of empty intact shells in faeces. Two case reports and a literature review relevant to psychiatry. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4(2): 63-7.
- Fish DR et al. = Terbutaline "Ghost" Tablets. *The Lancet* 1983; 322(8353): 797.
- Tungaraza, TE et al. Ghost pill: knowledge and awareness of this phenomenon among health care professionals. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2014; 3(4): 602-7.
- Sun D et al. Ghost-Pill-Buster: A Case Study of Intact Levetiracetam Extended-Release Tablets after Dissolution Testing. *CNS Drugs* 2016; 30(5): 455-460.
- Anderson DT et al. Oxycotin: the concept of a "ghost pill" and the postmortem tissue distribution of oxycodone in 36 cases. *J Anal Toxicol* 2002; 26(7): 448-459.
- Salanio DM et al. Ghost Pills: A Case Report. *Ann Intern Med* 2017; 166(8): 609.
- Iwamuro M et al. Ghost tablet in feces. *J Gen Fam Med* 2017; 18(6): 483-484.
- Lee V et al. Curse of the Ghost Pill: a Case Report and Literature Review. ACMT 2020 Annual Scientific Meeting Abstracts – New York, NY. *Journal of Medical Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00759-7>.
- Martin-Borret C. Troubles de la déglutition en gériatrie : optimisation de l'administration des formes orales solides. *Sciences pharmaceutiques*. 2013. dumas-00904091.

Etude SACHA (Survey of Acute Haemorrhage with Antithrombotic drugs)

METHODOLOGIE GENERALE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le projet SACHA est une **étude de cohorte prospective** en population combinée aux données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) dont **l'objectif principal** était **d'évaluer le risque hémorragique des DOAC** (anticoagulants oraux d'action directe : dabigatran, rivaroxaban, apixaban) / AVK (antivitamines K) **en conditions réelles d'utilisation**. Nous avons eu accès à un sous-ensemble de données de l'Assurance Maladie pour tous les sujets adultes (> 18 ans) vivant dans cinq zones bien définies, avec au moins un remboursement pour un antithrombotique (DOAC ou AVK, antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant injectable) en 2013-2015. Afin de valider médicalement tous les événements hémorragiques survenus dans cette cohorte, nous avons relié ces personnes à une collecte de données ad hoc auprès de tous les services d'urgence, publics ou privés, situés dans ces cinq zones. Les zones ont été définies à l'aide de listes de codes postaux autour de cinq grandes villes françaises (Angers, Brest, Grenoble, Nantes et Rennes, couvrant un peu plus de 3 millions d'habitants). L'étude a reçu l'approbation réglementaire de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) pour le chaînage des données.

Le **SNIIRAM** relie de manière anonyme et complète une base de données sur le remboursement des soins de santé (DCIR) à la base de données hospitalières (PMSI) : la DCIR contient des données individuelles anonymes sur tous les remboursements des dépenses de santé, y compris les médicaments, mais aucune information directe sur l'indication médicale pour chaque remboursement ; le PMSI fournit les diagnostics de sortie d'hôpital (code CIM-10) ainsi que le détail des actes médicaux.

Une collecte de données *ad hoc* auprès des services d'urgence a permis de rassembler des **données cliniques** pour tous les sujets adultes adressés pour des saignements entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2015, en se concentrant sur les anticoagulants oraux, le type de saignement, et en recueillant également des données démographiques (mois et année de naissance, sexe) et la date d'admission à l'hôpital. Dans chaque zone, un médecin expert référent a vérifié tous les dossiers identifiés pour l'exposition aux anticoagulants oraux et les critères d'hémorragie grave.

Enfin, **l'extrait du SNIIRAM et l'échantillon de collecte de données ad hoc ont été reliés** à l'aide de variables clés communes (date de naissance (mois, année), sexe, date d'entrée et de sortie de l'hôpital, type d'anticoagulant oral et établissement de soins concerné) (voir référence [1] pour les détails sur le chaînage). Ainsi, un peu plus de 5000 événements hémorragiques cliniquement caractérisés ont été chaînés au parcours d'une cohorte d'un peu plus de 100 000 individus ayant eu un remboursement pour un anti-thrombotique en 2013-2015.

Le premier objectif était de **comparer le risque d'hémorragie majeure des DOAC** (par type et par dose) **avec les AVK**, indépendamment de l'indication, en utilisant des données réelles de consommation de soins. L'analyse a utilisé une cohorte de 47 469 nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux au cours de la période 2013-2015 : 20 205 utilisateurs d'AVK, 19 579 utilisateurs de rivaroxaban, 4 225 utilisateurs de dabigatran et 3 460 utilisateurs d'apixaban ; 573 (1,2 %) ont eu un épisode d'hémorragie majeure (dont 148 hémorragies intracrâniennes, 202 gastro-intestinaux, et 223 autres saignements majeurs) ; par ailleurs 2 196 sujets sont décédés [2].

Le deuxième objectif était **d'estimer le risque d'hémorragie majeure** et la **mortalité** parmi les **nouveaux utilisateurs de médicaments antiplaquettaires**. L'analyse a utilisé une cohorte de 69 911 nouveaux consommateurs de médicaments antiplaquettaires en 2013-2015 et n'ayant reçu aucun anti-thrombotique en 2012. Parmi eux, 63 600 ont commencé une monothérapie (45 881 avec de l'aspirine ≤ 100 mg, 13 702 avec de l'aspirine > 100 - 325 mg, et 4 017 avec du clopidogrel) et 6 311 un double traitement (aspirine plus clopidogrel ou prasugrel ou ticagrelor). Nous avons observé 250 (0,36%) hémorragies majeures (81 hémorragies intracrâniennes, 106 gastro-intestinaux et 63 autres saignements majeurs).

Notre dernier objectif était de **décrire** les caractéristiques cliniques, la prise en charge et les décès liés selon les différents événements hémorragiques (gastro-intestinaux, hématurie, hématomes musculaires, hémorragie ORL) chez les patients recevant un anti-thrombotique, quelle que soit l'indication.

DONNEES DE LA LITTERATURE ET APPORT DE L'ETUDE SACHA

Concernant le premier objectif, la littérature scientifique est abondante, et on peut résumer ainsi les connaissances :

- Des méta-analyses d'essais randomisés ont identifié des taux plus élevés de saignements gastro-intestinaux pour les DOAC par rapport à la warfarine.
- Tous les DOAC réduisent de manière significative le risque d'hémorragie intracrânienne par rapport à la warfarine à dose ajustée.
- Les études observationnelles, principalement basées sur des demandes de remboursement, ont été incohérentes et généralement imprécises.

SACHA [2] apporte néanmoins quelques éléments nouveaux :

- Cette étude a inclus les nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux, **quelle que soit leur indication**, élargissant ainsi le point de vue sur la question de la sécurité (risque hémorragique).

- La **validation médicale** de tous les événements hémorragiques est un gage de la validité des résultats.
- Les DOAC sont associés à une **diminution** du risque d'autres **événements hémorragiques majeurs** (c'est-à-dire **non gastro-intestinaux et non intracrâniens**), indépendamment de la durée, de la dose et de l'indication, par rapport aux AVK (Hazard Ratio- HR = 0,41 ; IC95% : 0,29 - 0,58).

SACHA [2] a confirmé la **diminution du risque d'hémorragie intracrânienne** (HR = 0,55 ; IC95% : 0,37 - 0,82) et de la **mortalité toutes causes confondues** avec les **DOAC**, qu'il s'agisse de doses faibles ou élevées, indépendamment de la durée et de l'indication, par rapport aux AVK. Enfin, **aucun DOAC ne différait** significativement des AVK en termes de risque de **saignements gastro-intestinaux**.

Les données en conditions réelles d'utilisation apportent des informations complémentaires par rapport aux essais cliniques (et leurs méta-analyses) : moins de biais de sélection (les essais « sélectionnent » les patients par leurs critères d'inclusion) au prix d'un biais d'indication (pas de randomisation au contraire des essais).

Concernant les **antiagrégants plaquettaires**, un **risque 2 à 3 fois** plus élevé de saignements **gastro-intestinaux** et d'autres **hémorragies majeures** a été observé dans les **régimes doubles** par rapport à la monothérapie, avec un meilleur profil de sécurité pour l'aspirine à faible dose (≤ 100 mg) parmi les monothérapies [3]. Aucune différence significative n'a été constatée entre les schémas avec double traitement (association de deux antiagrégants

plaquettaires). Nous avons observé très peu d'événements chez les patients à qui l'on avait prescrit un double traitement, en gardant à l'esprit que seuls les saignements majeurs étaient pris en compte ; étant donné ces faibles incidences, nous avons une très faible puissance pour détecter toute différence. N'oublions pas aussi que la durée de la double anti-agrégation est de quelques mois, jusqu'à une année après un syndrome coronaire aigu.

Enfin, **sur le plan descriptif**, nous avons prospectivement identifié 1080 patients adultes consécutifs admis dans deux CHU (Grenoble et Rennes) entre 2013 et 2015 pour une hémorragie gastro-intestinale majeure alors qu'ils recevaient un anti-thrombotique [4]. Cinq cent soixante-seize patients présentaient une hématoméso/mélaena et 504 une rectorragie. Aucune cause n'a été identifiée pour 383 (35,5 %) patients. L'ulcère gastro-duodéal était la première lésion causale dans le tractus supérieur (209 sur 408) et le diverticule du côlon la première lésion causale dans le tractus inférieur (120 sur 289). Nous avons observé un taux plus élevé d'identification des lésions hémorragiques et avons suggéré un profil différent d'exposition aux anti-thrombotiques entre les lésions gastro-intestinales supérieures (prédominance des antiagrégants plaquettaires) et inférieures (prédominance des DOAC) et entre l'ulcère gastro-duodéal (prédominance de la double anti-agrégation plaquettaire) et d'autres causes d'hémorragie gastro-intestinale supérieure identifiées. La prise en charge était similaire quels que soient les anti-thrombotiques et la mortalité hospitalière était faible (5,95 %).

1. Bouget J et al. Major bleeding with antithrombotic agents: a 2012-2015 study using the French nationwide Health Insurance Database (SNIIRAM) linked to emergency departments records within five areas. Rationale and design of SACHA study. *Fundam Clin Pharmacol* 2019; 33(4): 443-462.
2. Bouget J et al. Major bleeding risk associated with oral anticoagulant in real clinical practice. A multicentre 3-year period population-based prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2020 [In press].
3. Bouget J et al. Major bleeding risk and mortality associated with antiplatelet drugs in real-world clinical practice. A prospective cohort study. *PLoS One* 2020; 15(8): e0237022.
4. Bouget J et al. Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: characteristics and management. *World J Gastroenterol* 2020 [In press].

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacologie
épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information
sur le Médicament de Bretagne Occidentale
CHU La Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Morgane LABOUREAU, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal septembre 2020.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance @reseau_crpv