

**COMMISSION NATIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE**

**RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE
relatif à l'AVIS CNPV – 02 du 9/12/2003**

**Evaluation des effets indésirables
à court et moyen terme des progestatifs oraux
à base d'acétate de mégestrol
utilisés pour la prévention et l'interruption des
chaleurs chez les carnivores domestiques**

Commission du 9 décembre 2003

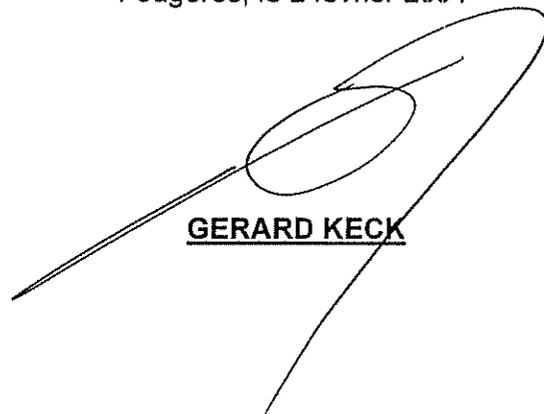
Je soussigné, Gérard Keck, président de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire certifie que le rapport d'expertise relatif aux

**Effets indésirables à court et moyen terme des progestatifs oraux
à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention
et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques.**

ainsi que les conclusions présentées dans ce rapport

ont été adoptés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire du 9 décembre 2003.

Fougères, le 2 février 2004



GERARD KECK

Rapport sur les effets indésirables à court et moyen terme des progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques

INTRODUCTION

La Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire a été saisie le 30 mai 2002 par l'AFSSA – ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) d'une demande d'avis relative aux effets indésirables à court et à long terme des progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores.

Cette demande résulte de deux plaintes émanant de propriétaires de chatte et faisant état, après prise d'un médicament vétérinaire à base d'acétate de mégestrol de l'apparition :

- d'un pyomètre compliqué d'insuffisance rénale aiguë après une seule prise,
- de tumeurs mammaires après plusieurs prises.

Dans les deux cas, les affections utérine et mammaire ont entraîné le décès de l'animal. Ces plaintes insistent sur la carence d'informations concernant les risques accompagnant la prise de ce médicament à la fois sur la notice du médicament et lors de l'achat chez le pharmacien (ce produit étant distribué exclusivement dans les officines).

Ces médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol destinés aux carnivores peuvent bénéficier d'une exonération de la réglementation des substances vénéneuses lorsque :

- ces médicaments vétérinaires sont administrés par voie orale ou présentés sous forme de comprimés,
- la dose limite de principe actif par comprimé (unité de prise) est de 20 mg,
- la quantité maximale de substance remise au public est de 200 mg (arrêté du 3 décembre 1986 *modifiant pour les animaux de compagnie l'arrêté du 20 juillet 1949 portant sur l'exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire*).

Dans le double objectif d'évaluer les risques liés à l'administration de ces médicaments vétérinaires et de reconsidérer cette disposition particulière concernant l'exonération, l'AFSSA demande à la Commission de préciser la fréquence et les caractéristiques des risques liés à l'utilisation de tous les médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs.

L'acétate de mégestrol est un progestagène stéroïde synthétique dérivé de la progestérone utilisable uniquement par voie orale. Son effet contraceptif résulte de l'inhibition au niveau hypothalamique de la sécrétion pulsatile de GnRH et donc secondairement, de la sécrétion cyclique hypophysaire de FSH et de LH, induisant ainsi un anoestrus prolongé.

Cette molécule, comme les autres progestagènes de synthèse, a également une affinité non sélective pour les récepteurs à la progestérone présents dans les organes cibles des hormones stéroïdes sexuelles comme l'utérus et les mamelles : sur l'utérus, l'acétate de mégestrol peut induire une hyperplasie glandulo-kystique d'intensité variable et sur la mamelle elle provoque une augmentation de la production locale de facteurs de croissance GH (hormone de croissance) et IGF 1-5 (Insuline like growth factors) conduisant à une hypertrophie mammaire. Elle possède également une action centrale sur le système limbique et antagonise l'effet de l'insuline **(11)**.

Son action antiandrogénique **(11)** justifie son utilisation lors d'hypersexualisme.

Cette étude a porté sur 11 médicaments vétérinaires, pour lesquels des rapports périodiques de sécurité ont été fournis par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché. Au total, **98 déclarations** notifiées pendant la période 1994-2002 ont été étudiées. **70** de ces déclarations concernent les réactions survenues chez le **chat** après administration et les **28 autres** celles survenant **chez le chien**.

Pendant cette période un nombre total **de 131 937 960 comprimés** ont été vendus.

Ce rapport est structuré comme suit :

- Etude des effets indésirables notifiés chez le chat
- Etude des effets indésirables notifiés chez le chien
- Données bibliographiques
- Conclusion et propositions

1. ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LE CHAT

1.1. LES MEDICAMENTS A BASE D'ACETATE DE MEGESTROL UTILISES POUR LA PREVENTION ET L'INTERRUPTION DES CHALEURS

Huit médicaments vétérinaires, dont les caractéristiques sont signalées dans le Tableau 1, sont disponibles en médecine vétérinaire pour le traitement et l'interruption des chaleurs chez le chat :

Tableau 1

Médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol pour le traitement et l'interruption des chaleurs chez le chat

Espèces	Médicaments vétérinaires	Teneur / comprimé	Conditionnement	N°
Chat	Felipil	5 mg	12 comprimés	1.
	Megecat	5 mg	18 comprimés	2.
	Mégépil chat	5 mg	12 comprimés	3.
Chat & chien	Pilucalm	10 mg	16 comprimés	4.
	Minipil	5 mg	10, 20 et 30 comprimés	5.
	Pill'kan 5	5 mg	8 sucres	6.
	Megedine	10 mg	16 et 32 comprimés	7.
	Opochaleurs	10 mg	16 ou 8 comprimés	8.

Chez le chat, les schémas thérapeutiques généralement recommandés pour six des sept médicaments vétérinaires sont de 5 mg/animal tous les 15 jours pour la prévention des chaleurs. Pour Pilucalm et Pill'kan 5, le schéma thérapeutique est différent (Tableau 2).

Pour la prévention des chaleurs (Tableau 2), les schémas thérapeutiques diffèrent d'un médicament vétérinaire à l'autre. Certains de ces médicaments vétérinaires, Mégécat, Mégédine peuvent être aussi utilisés pour traiter les dermatites miliaires.

Tableau 2

Schémas thérapeutiques des progestatifs à base d'acétate de mégestrol disponibles pour l'espèce féline

		Prévention des chaleurs		Interruption des chaleurs	
		Dose	Durée	Dose	Durée
Chat	Felipil	5 mg	tous les 15 j	5 mg/j	3 à 5 j
	Megecat	5 mg	tous les 15 j	-	-
	Mégépil	5 mg	tous les 15 j (ne pas excéder 18 mois)	-	-
	Minipil	5 mg	tous les 15 jours	-	-
	Megedine	-	-	10 mg/jour	8 jours
	Opochaleurs	5 mg	tous les 15 jours	-	-
	Pill'kan 5	2,5 mg	3 fois par semaine en traitement continu avec un arrêt de 2 mois	5 mg	8 jours
	Pilucalm	5 mg/10 kg/j	32 j	20 mg/10 kg/j	8 jours

Les effets secondaires (Tableau 3) diffèrent selon les médicaments vétérinaires :

Tableau 3
Contre-indications et effets secondaires / indésirables

Nom déposé	Effets secondaires / indésirables	Contre-indication
Felipil	Le traitement provoque parfois chez les mâles et les femelles une diminution du vagabondage et parfois une augmentation de l'appétit.	Métrite, gestation, diabète, association aux oestrogènes
Megecat	Augmentation de l'appétit, prise de poids.	Diabète, gestation, infection de l'appareil reproducteur, femelles pré-pubères.
Mégépil	La tolérance de la forme pharmaceutique de Mégépil chat a été évaluée lors d'une étude clinique contrôlée.	Ne pas administrer avant le premier oestrus Ne pas administrer aux femelles pré-pubères
Minipil	Aucune	Ne pas administrer aux femelles diabétiques, ayant une infection utérine, impubères, gestantes ou sous imprégnation oestrogénique thérapeutique.
Megedine	Augmentation de l'appétit, prise de poids, hyperplasie glandulo-kystique.	Troubles de l'appareil génital et tumeurs mammaires diabète, gestation, femelles impubères. Ne pas utiliser en cas de gravidité. Utilisation possible en cas de lactation.
Opochaleurs	Le traitement peut provoquer en cas d'administration prolongée et répétitive une modification du tempérament, un développement mammaire, une augmentation d'appétit.	Gestation, affection de l'appareil reproducteur, femelle impubère, diabète, tumeurs mammaires
Pilucalm	L'acétate de mégestrol provoque dans certains cas une augmentation de l'appétit et une prise de poids. Ces effets sont transitoires et cessent quelques temps après l'arrêt du traitement. L'acétate de mégestrol ne provoque ni pyomètre ni Kyste ovarien. Une chienne traitée par Pilucalm 20 pourra être fécondée normalement à ses prochaines chaleurs avec une gestation normale et une portée normale.	Comme tous les progestagènes de synthèse, Pilucalm est contre indiqué en cas de diabète, d'infection utérine et de gestation. Pilucalm 20 ne sera pas employé si la femelle est sous imprégnation oestrogénique thérapeutique
Pill'kan 5	Le traitement peut provoquer en cas d'administration prolongée et répétitive une modification du tempérament, un développement mammaire, une augmentation d'appétit.	Ne pas utiliser en cas : <ul style="list-style-type: none"> ▪ de maladie des organes génitaux, ▪ de diabète, ▪ tumeurs mammaires ▪ chez les femelles en gestation et chez les femelles impubères

1.2. BILAN DES EFFETS INDESIRABLES - CHAT

1.2.1. Nombre de cas notifiés

Certains laboratoires titulaires d'AMM, comme le montre le Tableau 4, ont collecté les informations avant la mise en place officielle de la pharmacovigilance.

Tableau 4

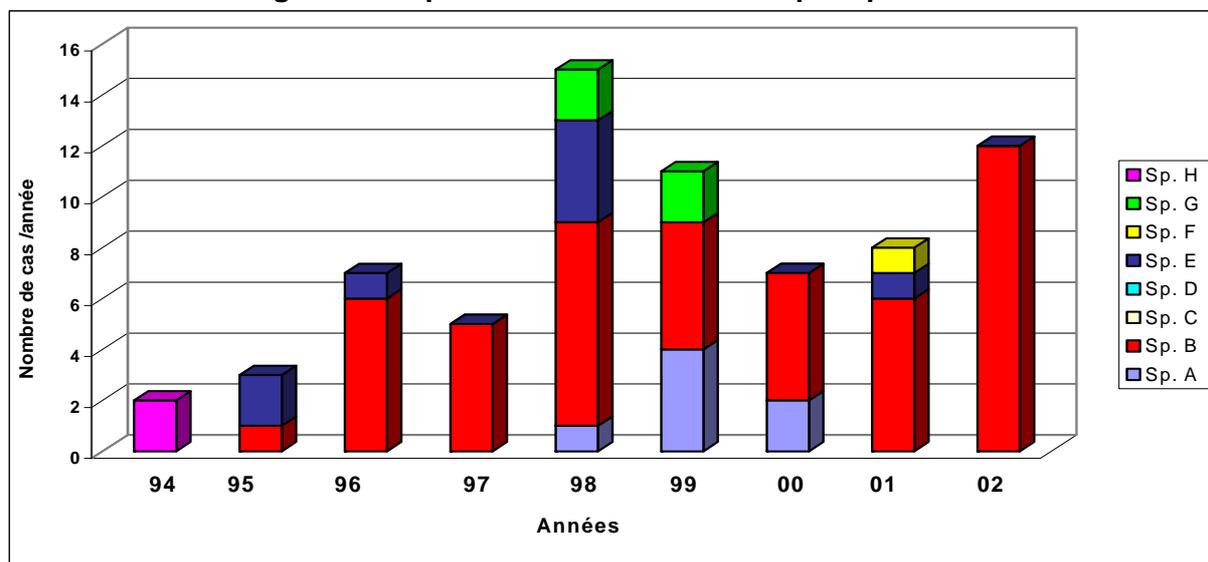
Période couverte par le rapport périodique de sécurité

	Mégédine	Megecat	Pilucalm	Minipil	Opo chaleurs	Pill'kan 5	Felipil	Mégépil Chat
Date de mise sur le marché	29/08/1980	01/12/1982	28/11/1983	11/02/1983	11/02/1983	18/10/1985	12/11/1985	22/02/1996
Titulaire d'AMM	ARKOMEDIKA	VETOQUINOL	NOVARTIS	CEVA SANTE ANIMALE	CLEMENT THEKAN	CLEMENT THEKAN	VETO-CENTRE	CLEMENT THEKAN
Période	01/01/1998 31/12/2002	1987 2002	1988 2002	1983 12/2002	01/01/1999 31/12/2002	01/01/1999 31/12/2002	01/01/1991 31/12/2002	01/01/1999 31/12/2002

Cependant, seuls les cas répertoriés depuis 1994 ont été pris en considération. Tous les effets indésirables survenus suite à l'utilisation de ces médicaments pour traiter les dermatites miliaries ont été exclus de cette étude. Pour la suite du rapport, le nom des huit médicaments vétérinaires sera anonymisé : Spécialité-A, Spécialité-B, Spécialité-C, Spécialité-D, Spécialité-E, Spécialité-F, Spécialité-G, Spécialité-H (abréviation Sp. sur les graphes).

Au final, **70 cas** notifiés chez les chats (Figure 1) dont 16 cas mortels ont été évalués. Comme une déclaration peut signaler des effets indésirables survenus sur un ou plusieurs animaux, au total ces déclarations concernent 83 animaux traités dont 20 sont morts. Pour deux médicaments vétérinaires, Spécialité-C et Spécialité-D, aucun cas n'a été notifié.

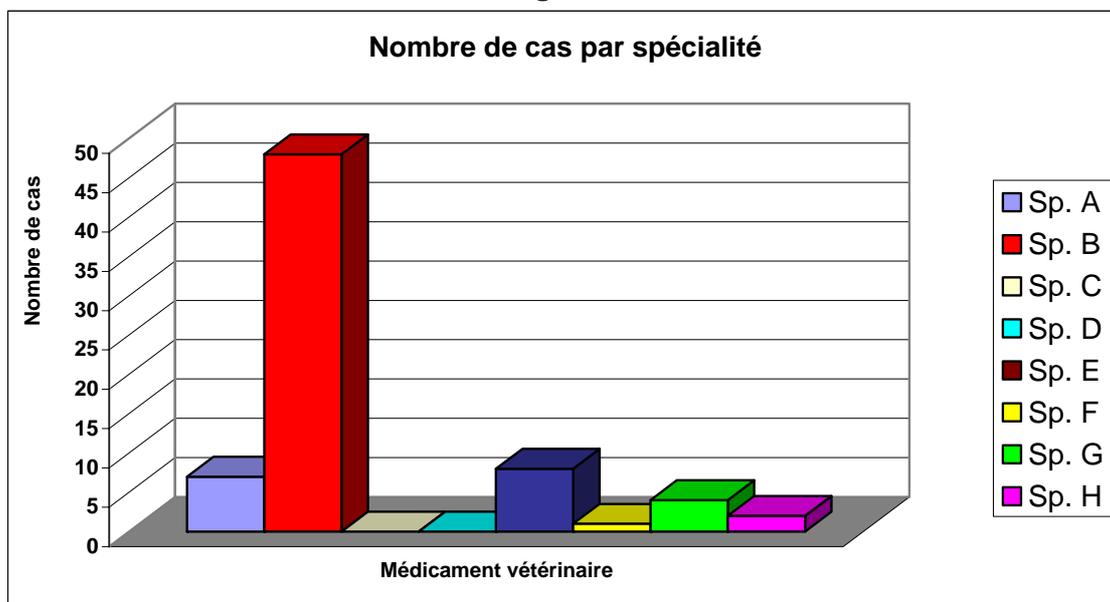
Figure 1 : Répartition annuelle des cas par spécialité



58 de ces cas concernent des effets indésirables survenant chez des femelles, 9 cas concernent des animaux males et pour 3, aucune information n'est donnée sur le sexe des animaux.

Le nombre de cas notifiés le plus important a été pour la spécialité-B (48 cas). Pour les autres médicaments vétérinaires, le nombre de cas est plus faible : Spécialité-E 8, Spécialité-A 7, Spécialité-G 4, Spécialité-H 2, et Spécialité-F 1.

Figure 2

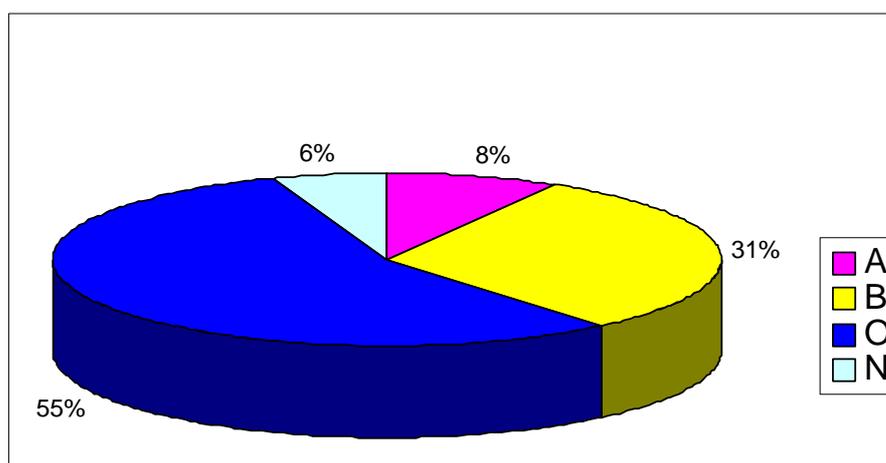


Dans 70% des cas, la race des chats est inconnue ou non précisée. Les races européennes, siamoises, persanes et chartreuses représentent respectivement 22, 4, 3 et 1 des effectifs identifiés.

1.2.2. Imputation

La description des cas est souvent incomplète, et dans 55% d'entre eux (Figure 3), il n'a pas été possible d'établir un lien (imputation O) entre la réaction observée et le médicament vétérinaire à base d'acétate de mégestrol.

Figure 3
Répartition de l'imputation pour les effets indésirables notifiés suite à l'administration d'acétate de mégestrol chez le chat



Pour 4 cas - 3 cas Spécialité E et 1 cas Spécialité A - il n'y a pas de lien établi entre l'effet indésirable et le médicament.

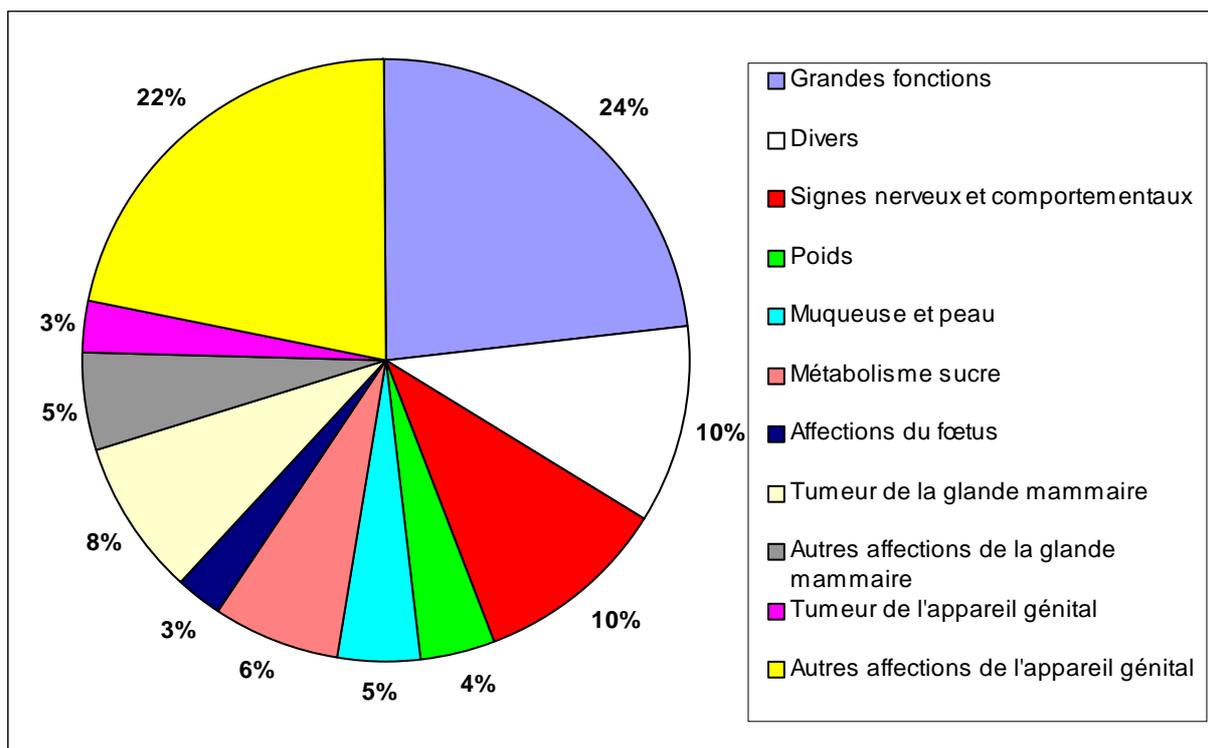
Pour la suite de la synthèse, il a été considéré que ces 4 cas « N » devaient être retirés pour établir le profil symptomatologique et le calcul de l'incidence. Le reste de l'étude a porté sur les **66 cas imputés A, B et O**.

1.2.3. Symptomatologie

154 signes cliniques ont été mentionnés pour décrire les 66 cas notifiés. Il est à noter que plusieurs signes cliniques différents peuvent être mentionnés pour décrire chaque cas. La figure 4 ci-dessous et le tableau 5 illustrent la proportion relative de ces différents signes cliniques.

Figure 4

Principaux signes cliniques mentionnés pour décrire les effets indésirables chez le chat
(% signe / 154 signes cliniques retenus pour la description des cas)



Grandes fonctions : inclus tous les effets concernant les lésions hépatiques, rénales et gastro-intestinales
Divers : troubles généraux + manque d'efficacité

Dans 24% des cas notifiés, des pyomètres sont diagnostiqués et représentent approximativement 42 % (16/38) des lésions décrites au niveau de l'appareil génital. Par ailleurs dans environ 20% des cas, des tumeurs de la glande mammaire sont aussi notifiées. Un seul cas de cancer de la chaîne mammaire a été déclaré par un propriétaire sans que le diagnostic n'ait été confirmé par un vétérinaire. Pyomètre et tumeurs mammaires ont été associés uniquement dans deux cas.

Tableau 5

Signes cliniques mentionnés dans les cas pour décrire les réactions indésirables (cas A-B-O) chez le chat

	Nombre de fois où le signe est mentionné	Signes cliniques *	Nombre de fois
Tumeur de l'appareil génital	4	Tumeur des ovaires ou de l'utérus	4
Autres affections de l'appareil génital	34	Pyomètre	16
		Métrite, pertes vaginales Hypertrophie utérine	18
Tumeur de la glande mammaire	13	Tumeur de la glande mammaire	12
		Carcinome mammaire	1
Autres affections de la glande mammaire	8	Hyperplasie mammaire	4
		Œdème de la glande mammaire Abscess de la glande mammaire Hypertrophie la glande mammaire	4
Effet sur la reproduction	4	Mort foetale / momification	4
Efficacité	5	(Manque d'efficacité)	5
Effet sur le métabolisme glucidique	10	Hyperglycémie	8
		Hypoglycémie	2
Effet sur muqueuses et peau	7	Congestion, cyanose Alopécie Erythème Déshydratation cutanée	7
Effet sur poids	6	Prise de poids, perte de poids	6
Signes nerveux et comportementaux	16	Hyperesthésie, agressivité	16
		Dépression, apathie, léthargie	
		Ataxie, parésie	
Divers	11	Troubles généraux : hyperthermie, hypothermie, procidence de la 3 ^{ème} paupière	7
		Modification hématologique : anémie, lymphocytose, thrombocytopénie	4
Grandes fonctions	36	Rein et vessie : insuffisance rénale, tumeur rénale, hématurie	5
		Incontinence urinaire	
		Foie : cirrhose, ictère, tumeur hépatique	5
		Poumon : dyspnée	3
		Abdomen : Douleur abdominale, péritonite, pancréatite,	7
Tractus digestif : anorexie, polydipsie, salivation, vomissement, constipation, diarrhée	16		
Total	154		154

* = Nombre de cas mortels non pris en considération dans ce descriptif

Dans 54% des cas notifiés, aucune information sur le délai d'apparition des effets indésirables par rapport au début du traitement n'est disponible. Toutefois, lorsque l'on dispose de l'information, de très grandes variations sont relevées quant au moment d'apparition des pyomètres ou tumeurs mammaires : de 2 jours après le début de la prise à 10 ans pour l'apparition d'un pyomètre et de 15 jours à 6 ans pour l'apparition d'une tumeur mammaire.

1.2.4. Incidence

Arbitrairement, l'incidence a été calculée en prenant comme base de calcul le schéma posologique de 1 comprimé tous les 15 jours pour la prévention des chaleurs. Ainsi, il a été estimé qu'en moyenne un chat était susceptible de recevoir 24 comprimés par an. Par ailleurs, ont été pris en considération :

- le volume moyen de vente des spécialités sur une année et par spécialité.
- le nombre moyen de cas par année par spécialité pendant un an.
- le nombre d'animaux susceptible d'avoir été traités pendant un an.

Le Tableau 6 récapitule l'ensemble des ventes et le calcul de l'incidence par médicament vétérinaire.

Tableau 6
Calcul de l'incidence par médicament vétérinaire (cas A – B- O) – 66 cas CHAT

Spécialités	Nombre de comprimés vendus/an	Nombre de cas moyen par année	Incidence/ 100 000 comprimés	Nombre animaux traités (24 cp par an)	Incidence / 100 000 animaux traités par an
Spécialité A	3 210 879	1,50	0,0467	133 787	1,121
Spécialité B	8 471 436	6,00	0,0708	352 977	1,700
Spécialité C	49 514	0,00	0,0000	2 063	0,000
Spécialité D	199 580	0,00	0,0000	8 316	0,000
Spécialité E	4 282 895	1,00	0,0233	178 454	0,560
Spécialité F	145 003	0,25	0,1724	6 042	4,138
Spécialité G	676 243	0,80	0,1183	28 177	2,839
Spécialité H	295 539	0,25	0,0846	12 314	2,030
Total	17 331 089	9,80	0,0645	722 130	1,549

Les figures 5 et 6 donnent une illustration graphique des incidences selon qu'elles sont évaluées par rapport au nombre d'animaux traités ou au nombre de comprimés vendus.

Figure 5 : Nombre de notifications rapporté aux chiffres de vente (base annuelle)

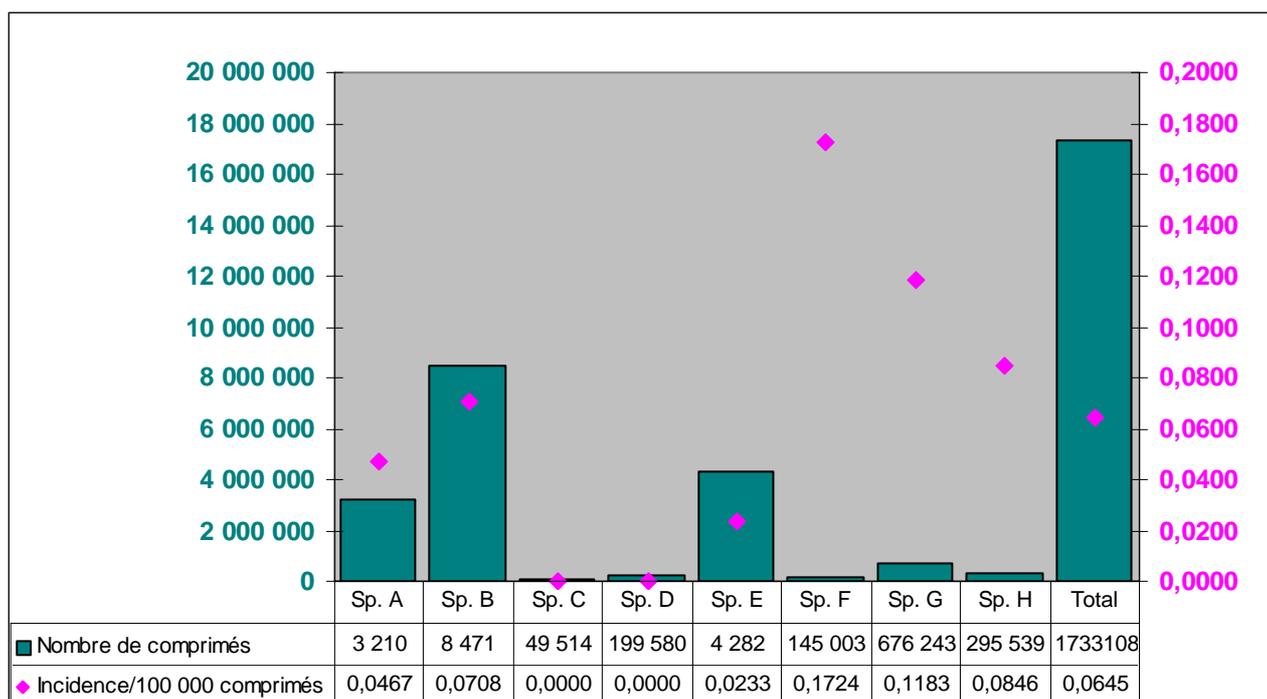
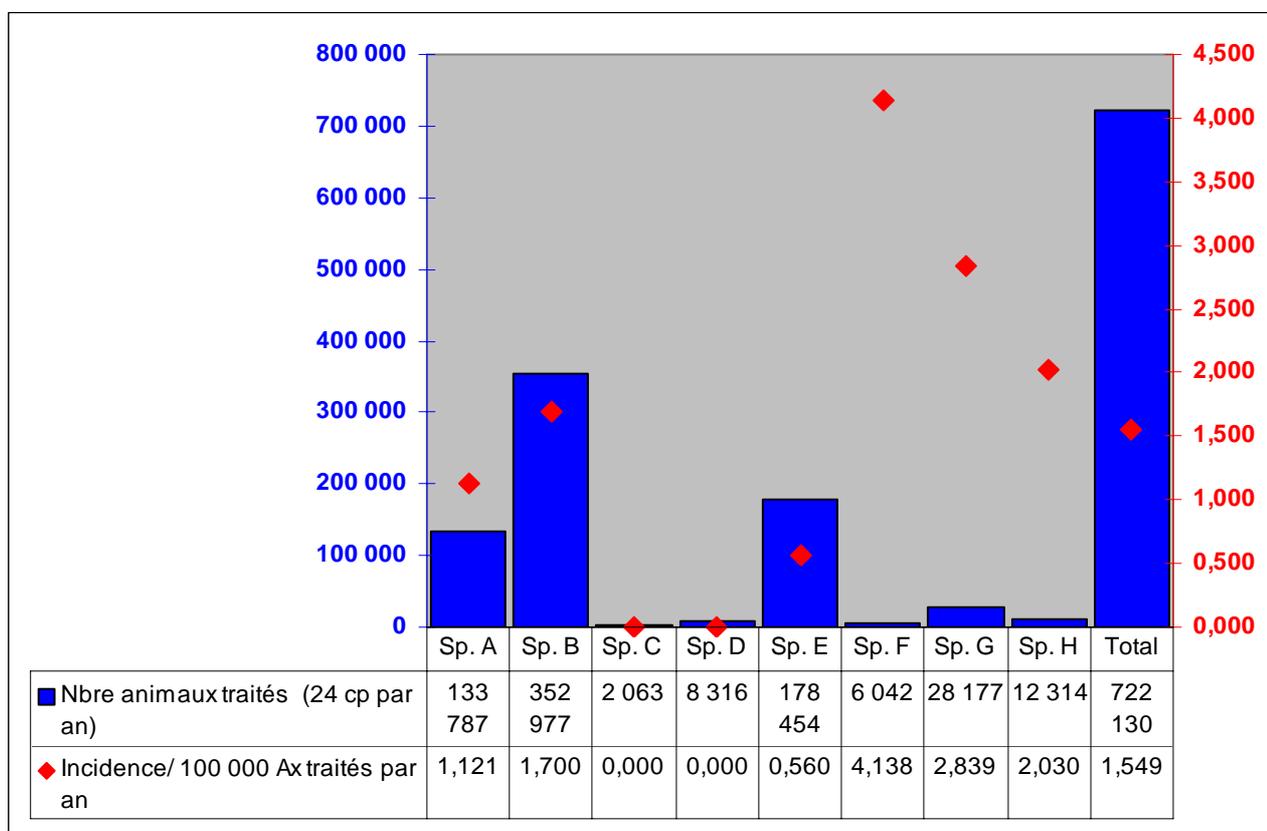


Figure 6 : Nombre de notifications rapporté aux nombres d'animaux susceptibles d'avoir été traités (24 comprimés par an)



Pour les médicaments vétérinaires aussi utilisés pour le traitement de la dermatite miliaire, il n'a pas été possible d'estimer la proportion de médicaments prescrits uniquement dans le cadre de la contraception. Par ailleurs, pour les médicaments vétérinaires mixtes (destinés aux chats et aux chiens), il n'a pas été possible d'estimer la proportion de chats réellement traités.

Il est à noter que selon les médicaments vétérinaires, l'incidence varie entre 0 et 4,1379 réactions pour 100 000 animaux traités et entre 0 et 0,1724 réactions pour 100 000 comprimés vendus.

Chez le chat, l'incidence moyenne globale est de 0,0645 réactions pour 100 000 comprimés vendus et de 1,55 réactions pour 100 000 animaux recevant un traitement de 24 comprimés par an

Toutefois, étant donné l'incertitude des calculs, ces chiffres sont à prendre avec prudence.

2. ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LE CHIEN

2.1. LES MEDICAMENTS A BASE D'ACETATE DE MEGESTROL UTILISES POUR LA PREVENTION ET L'INTERRUPTION DES CHALEURS

Comme pour la chatte, les notices diffèrent. Les Tableaux 7 et 8 présentent les médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol disponibles pour l'espèce canine ainsi que les schémas thérapeutiques recommandés.

Tableau 7

Médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol disponibles pour l'espèce canine

Médicaments vétérinaires	Teneur / comprimé	Conditionnement
Pilucalm 20	20 mg	16 comprimés
Pilucalm	10 mg	16 comprimés
Pill'kan 5	5 mg	8 sucres
Pill'kan 20	20 mg	8 sucres
Canipil	10 mg	20 comprimés
Minipil	5 mg	10, 20 et 30 comprimés
Megedine	10 mg	16 et 32 comprimés
Opochaleurs	10 mg	16 ou 8 comprimés

Tableau 8

Schémas thérapeutiques des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol chez l'espèce canine

Médicaments vétérinaires	Prévention des chaleurs		Interruption des chaleurs	
Minipil	5 mg/10 kg/j	32 j avant chaleurs	-	-
Pilucalm 20	5 mg/10 kg/j	32 jours	20 mg/10 kg /J	8 jours
Pilucalm	5 mg/10 kg/j	32 jours	20 mg/10 kg/j	8 jours ⁽¹⁾
Pill'kan 5	5 mg/10 kg/j	32 jours	20mg/10 kg/j	3 jours puis ½ dose pendant 7 jours (2)
Pill'kan 20	5 mg/10 kg/j	32 jours	20mg/10 kg/j	3 jours puis ½ dose pendant 7 jours
Canipil	5 mg/10 kg/j	1 mois	20 mg/10 kg/j	8 jours
Opochaleurs	5 mg/10 kg/j	32 jours		
Megedine	-	-	20 mg/10 kg /j	8 jours

⁽¹⁾ autres schémas thérapeutiques pour Pilucalm :

- lactation de pseudogestation : 20 mg/10 kg/jour pendant 8 jours puis 20 mg/10 kg, 2 fois par semaine pendant 2 semaines
- hypersexualité: 20 mg/10 kg/jour pendant 7 jours. En cas d'amélioration, poursuivre à la dose de 10 mg/10 kg/jour pendant 14 jours. Sinon administrer 40 mg/10 kg/jour pendant 7 jours puis 10 mg/10 kg/jour pendant 14 jours. Si aucune amélioration ne se produit, cesser le traitement.

⁽²⁾ autres schémas thérapeutiques pour Pill'kan :

- hypersexualité chez le mâle: 20 mg/10 kg/jour pendant 8 jours, puis 10 mg/10 kg/jour pendant les 8 jours suivant.

Le Tableau 9 présente les contre-indications et les effets secondaires / indésirables portés sur les notices et/ou sur l'étiquette des médicaments vétérinaires destinés aux chiens.

Tableau 9

Contre-indications et effets secondaires/indésirables

Nom déposé	Effets secondaires / indésirables	Contre-indications et précautions
MINIPIL	Aucun	Ne pas administrer aux femelles diabétiques, ayant une infection utérine, impubères, gestantes ou sous imprégnation oestrogénique thérapeutique.
PILUCALM	L'acétate de mégestrol provoque dans certains cas une augmentation de l'appétit et une prise de poids. Ces effets sont transitoires et cessent quelque temps après l'arrêt du traitement L'acétate de mégestrol ne provoque ni pyomètre ni Kyste ovarien. Une chienne traitée par Pilucalm 20 pourra être fécondée normalement à ses prochaines chaleurs avec une gestation normale et une portée normale.	Comme tous les progestagènes de synthèse, Pilucalm est contre-indiqué en cas de diabète, d'infection utérine et de gestation. Pilucalm 20 ne sera pas employé si la femelle est sous imprégnation oestrogénique thérapeutique
PILL'KAN	Le traitement peut exceptionnellement provoquer en cas d'administration prolongée et répétée, une modification du tempérament un développement mammaire , l'augmentation de l'appétit.	<ul style="list-style-type: none"> - Affection de l'appareil reproducteur - Diabète, - Femelle en gestation, - Femelles impubères, - Tumeurs mammaires
CANIPIL		Diabète, gestation, métrite Ne pas associer avec des hormones oestrogènes
OPOCHALEURS	Exceptionnellement, en cas d'administration prolongée et répétitive : modification du comportement, développement mammaire, augmentation de l'appétit	Diabète, gestation, femelles impubères, affection de l'appareil reproducteur tumeurs mammaires
MEGEDINE	Augmentation de l'appétit, prise de poids, hyperplasie glandulo-kystique.	Troubles de l'appareil génital et tumeurs mammaires, diabète, gestation, femelles impubères. Ne pas utiliser en cas de gravidité. Utilisation possible en cas de lactation.

2.2.- BILAN DES EFFETS INDESIRABLES – CHIEN

2.2.1. Nombre de cas notifiés

Certaines firmes (Tableau 10) ont collecté les informations avant la mise en place officielle de la pharmacovigilance.

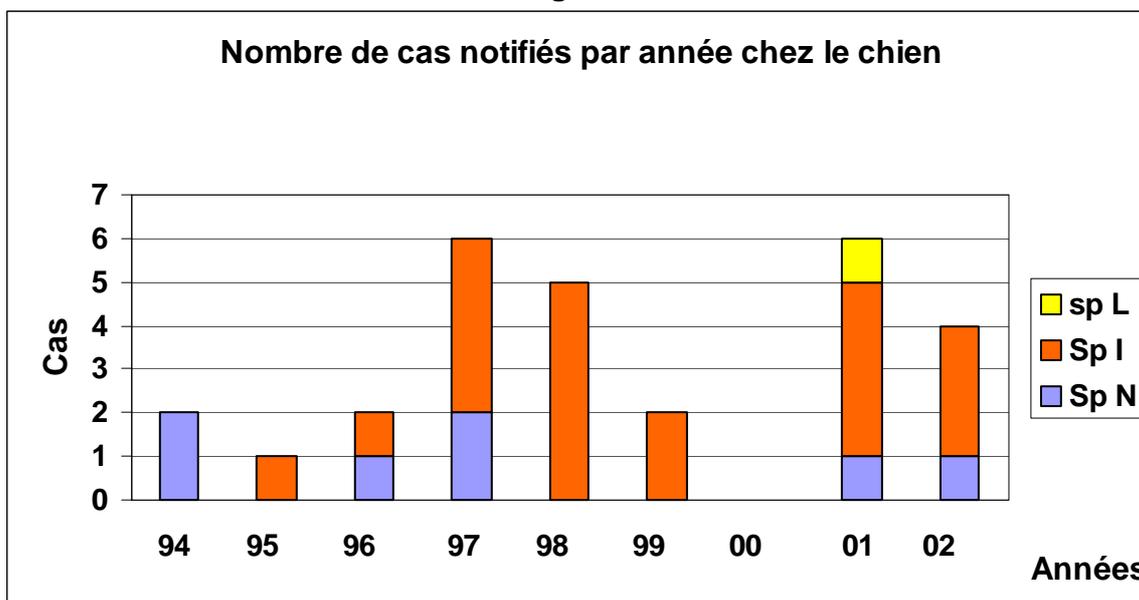
Tableau 10
Période couverte par le rapport périodique de sécurité

	Date de mise sur le marché	Firme	Période
Minipil	11/02/1983	CEVA SANTE ANIMALE	1983 – 12/2002
Pilucalm 20 Pilucalm	24/02/1988 / 28/11/1983	NOVARTIS	1998 – 2002
Canipil	22/07/1987	VETO-CENTRE	01/01/1996 – 31/12/2002
Pill'Kan 5	18/10/1985	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
Pill'Kan 20	21/05/1984	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
Opochaleurs	11/02/1983	CLEMENT - THEKAN	01/01/1999 – 31/12/2002
Megedine	02/07/1980	ARKOMEDIKA	01/01/1998 – 31/12/2002

Pour la suite du rapport le nom des sept médicaments vétérinaires spécialités sera anonymisé : Spécialité I, Spécialité-J, Spécialité-K, Spécialité-L, Spécialité-M, Spécialité-N, Spécialité-O, (Abréviation Sp. sur les graphes).

Aucun effet indésirable n'a été notifié chez le chien pour les médicaments vétérinaires Spécialité **K**, Spécialité **J**, Spécialité **O** et Spécialité **M**. Pour les autres médicaments vétérinaires, au total **28 cas** ont été notifiés (Figure 7) : 20 cas Spécialité **I**, 1 cas Spécialité **L**, 7 cas Spécialité **N**. Trois d'entre eux étaient des cas graves ayant entraîné la mort de l'animal traité. 30 chiens ont été traités.

Figure 7

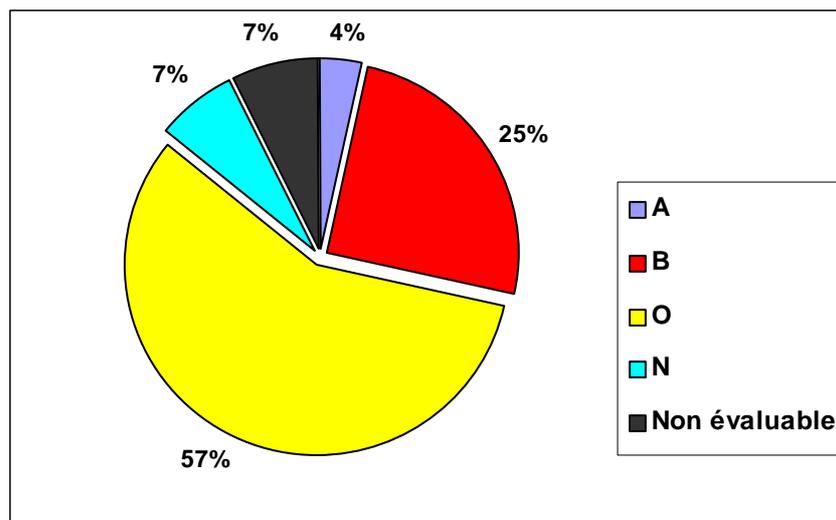


2.2.2. Imputation

Chez cette espèce, le descriptif des cas est parfois incomplet, ce qui a permis d'établir uniquement dans 29% des cas notifiés, une relation probable ou possible (imputation A ou B) entre l'effet indésirable observé et le produit administré (Figure 8). Toutefois, il est à noter que pour deux cas notifiés pour la **Spécialité N** (7% des cas), il a été établi de façon claire que l'effet observé n'était pas lié au médicament administré.

Figure 8

Répartition de l'imputation pour les effets indésirables notifiés suite à l'administration d'acétate de mégestrol chez le chien

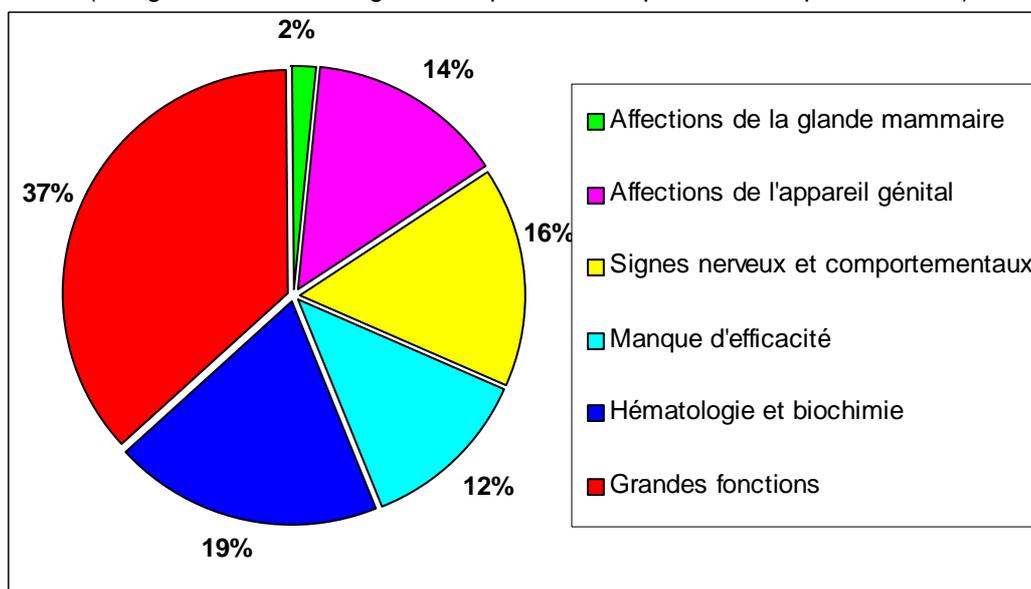


2.2.3. Symptomatologie

Les 2 cas imputés « N » ayant été retirés pour établir ce profil symptomatologique, l'étude a porté sur les **26** cas restant (Figure 9). 57 signes cliniques ont été mentionnés (plusieurs signes cliniques par cas) pour décrire la symptomatologie de ces 26 cas comme présenté dans le tableau 11.

Figure 9

Principaux signes cliniques mentionnés pour décrire les effets indésirables chez le chien
(% signe / nombre de signes cliniques retenus pour la description des cas)



Grandes fonctions : inclus tous les effets concernant les lésions cardiaques, pulmonaires, hépatiques, rénales et gastro-intestinales

Comme le montre le Tableau 11, seulement 4 cas de pyomètres ont été diagnostiqués suite à l'utilisation de la **spécialité I** et 1 cas d'hyperplasie mammaire. Ces pyomètres sont survenus dans un délai de 11 à 30 jours après quelques jours de traitement (5 à 8 lorsque l'information est disponible). De plus, plusieurs déclarations (27% des cas) concernent des plaintes relatives au manque d'efficacité (gestation non voulue, pseudogestation, persistance des chaleurs ou chaleur non voulue) de ces médicaments vétérinaires.

Tableau 11

Signes cliniques mentionnés dans les cas pour décrire les réactions indésirables (26 cas A-B-O)

	Nombre de fois où le signe est mentionné	Signes cliniques *	Nombre de fois
Manque d'efficacité	7	Gestation non voulue, pseudogestation	4
		Persistance des chaleurs, chaleur non voulue	3
Affections de l'appareil génital	8	Pyomètre	4
		Métrite	3
		Kyste ovarien	1
Affections de la glande mammaire	1	Hyperplasie mammaire	1
Signes nerveux et comportementaux	9	Agressivité, hyperexcitation Faiblesse, apathie Somnolence, tremblements Agitation, dépression Tournis	9
Effet sur les paramètres hématologiques et biochimiques	11	Hémorragies Réticulocytose Trouble de la coagulation Anémie Leucocytose Alanine transférase élevée Cholestérol élevé	11
Grandes fonctions	21	Abdomen : distension	1
		Foie : ictère	1
		Cœur : insuffisance cardiaque, tachycardie	2
		Poumons : dyspnée, polypnée	3
		Rein-Vessie : Polyurie, hématurie, hémoglobinurie	5
		Tractus digestif : anorexie, polyphagie, polydipsie, salivation	9

* = nombre de cas mortels (3) non pris en considération dans ce descriptif

2.2.4. Incidence

Bien que plusieurs schémas thérapeutiques soient proposés et bien que les teneurs en matière active diffèrent d'un médicament vétérinaire à l'autre, il a été estimé que pour un traitement, le nombre de comprimés pouvait varier entre 8 et 32 selon le médicament vétérinaire. Pour les médicaments vétérinaires mixtes (destinés aux chats et aux chiens), il n'a pas été possible d'estimer la proportion de chiens réellement traités.

Tableau 12

Calcul de l'incidence (moyenne annuelle) par médicament vétérinaire (26 cas A-B-O - CHIEN)

Spécialité	Nombre de comprimés vendus par an	Nombre moyen de cas /an	Incidence/ 100 000comprimés vendus	Traitement (*)	Nombre animaux traités	Incidence/ 100 000 Ax
Sp. I	2 153 707	2,2222	0,1032	16	134 607	1,6509
Sp. J	49 514	0,0000	0,0000	32	49 514	0,0000
Sp. K	145 003	0,0000	0,0000	32	145 003	0,0000
Sp. L	676 243	0,2000	0,0296	16	42 265	0,4732
Sp. M	199 580	0,0000	0,0000	16	12 474	0,0000
Sp. N	613 771	0,6250	0,1018	16	38 361	1,6293
Sp.O	114 824	0,0000	0,0000	8	14 353	0,0000
Total	3 952 641	3,0472	0,0335	-	436 576	0,5362

* = Nombre moyen de comprimés par traitement

Les figures 10 et 11 donnent une illustration graphique des incidences selon qu'elles sont évaluées par rapport au nombre d'animaux traités ou au nombre de comprimés vendus.

Figure 10 : Nombre de notifications rapporté aux chiffres de vente (Base annuelle) chez le CHIEN

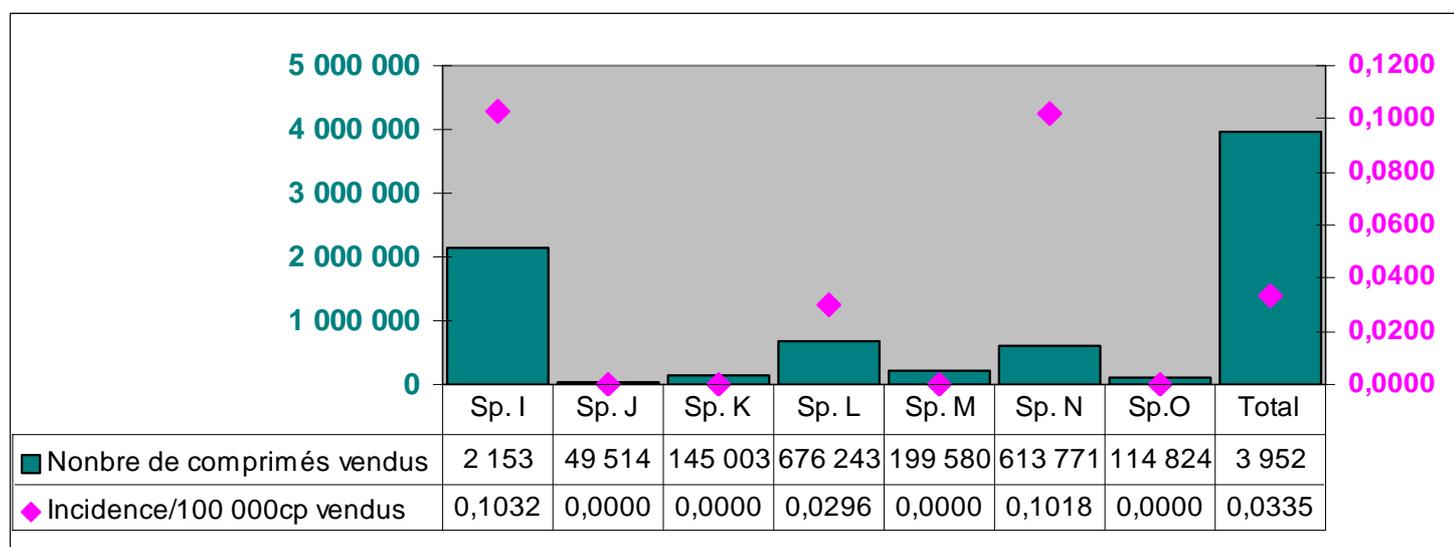
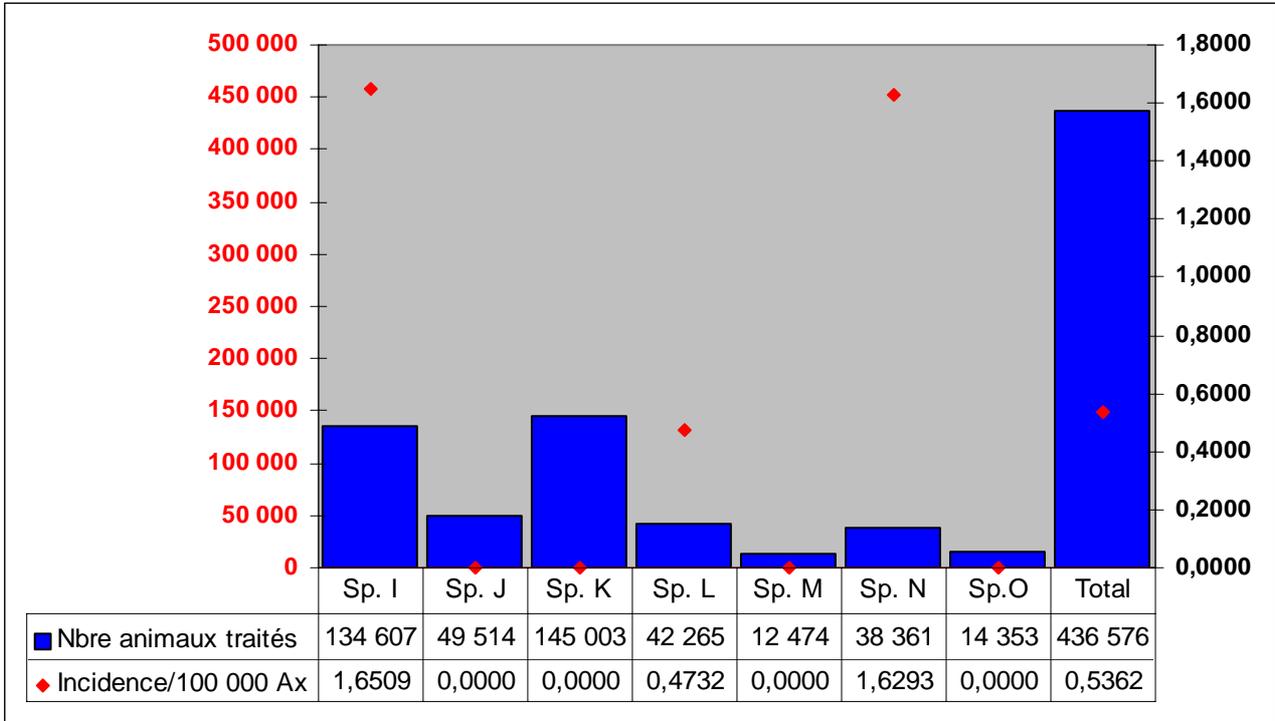


Figure 11

Nombre de notifications (moyenne annuelle) rapporté au nombre d'animaux susceptibles d'avoir été traités (selon les recommandations 8, 16 ou 32 comprimés, selon le médicament vétérinaire)



L'incidence moyenne d'effet indésirable chez le chien a été estimée à 0,536 réactions pour 100 000 animaux traités. Toutefois, compte tenu des incertitudes concernant le nombre réel de comprimés ingérés lors d'un traitement et l'impossibilité d'établir la proportion de chiens réellement traités lors de traitement par des spécialités mixtes (chat-chien), ce chiffre doit être considéré avec prudence.

3.- DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

3.1. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES CHEZ LA CHATTE

3.1. 1. Données concernant l'utérus

L'hypertrophie de l'endomètre due à l'acétate de mégestrol est prouvée chez 10 chattes préalablement ovariectomisées recevant 10 à 30 mg d'acétate de mégestrol par semaine **(1)**. Les lésions, sauf chez une chatte qui déclare un pyomètre (lot 30 mg), régressent partiellement après l'arrêt du traitement. Elles existent également chez les chattes non ovariectomisées **(14)**.

Une étude a permis de mieux cerner le pourcentage de métropathies : 1 cas pour 244 chattes traitées pendant 3,5 ans **(22)**.

L'usage prolongé de tout progestatif **(15)** peut entraîner pyomètre et hyperplasie kystique et l'acétate de mégestrol est un progestatif relativement bénin. D'autres publications décrivent des effets sur l'utérus chez la chatte **(26)**

3.1. 2. Données concernant la mamelle

Dans l'espèce féline, l'acétate de mégestrol provoque des effets au niveau de la mamelle **(17, 21)** et des hypertrophies mammaires. Des auteurs **(9 & 13)** ont établi le lien entre les modifications non néoplasiques dominées en fréquence par la fibroadénomatose et la distribution de l'acétate de mégestrol. Une enquête très récente du GERES (groupe d'étude en élevage et sport canin) conduite par le Dr Martine LENNOZ (résultats non encore publiés) a montré que sur 53 cas de fibroadénomatose, 13 avaient reçu un traitement progestagène et que ces proliférations mammaires peuvent survenir dès la première imprégnation hormonale avec des doses d'acétate de mégestrol normales. L'apparition des hyperplasies mammaires impose un arrêt du traitement progestagène. La régression des lésions est souvent incomplète **(18)**.

Le lien entre acétate de mégestrol et cancer de la mamelle n'est pas prouvé **(3)** mais suspecté : une première publication **(10)** relate que 3 cancers sur les 17 cas de modifications mammaires sont dues à l'acétate de mégestrol et une seconde **(25)** signale que sur 17 cas de carcinome mammaire, 4 se sont développés sur des chattes recevant de la progestérone.

3.1. 3. Autres données

De nombreuses publications font le point sur les effets indésirables, décrits chez le chat suite à l'administration d'acétate de mégestrol tels que hypoadrénocorticisme **(5, 6, 17)**, diabète sucré **(17, 20)**, modifications comportementales (agressivité ou dépression, polyphagie) et prise de poids **(17, 21)**.

Il est à signaler qu'une publication **(8)** souligne la bonne tolérance à l'acétate de mégestrol.

3.2. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES CHEZ LE CHIEN

3.2.1. Données concernant l'utérus

Chez la chienne, la progestérone induit aussi des hyperplasies de l'endomètre, des pyomètres (15) et des hyperplasies kystiques (14). Comme chez la chatte, le nombre de métropathies est faible. Sur 389 chiennes recevant l'acétate de mégestrol pendant le pro-oestrus (4), 0,8 % déclarent un pyomètre et aucune chez les 119 chiennes traitées pendant l'anoestrus.

3.2.2. Données concernant la mamelle

Chez la chienne, l'administration répétée sur une longue période de progestagène peut conduire à une hyperplasie mammaire, une montée laiteuse et à l'apparition de nodules mammaires bénins (7, 19, 23, 24). Dans leur étude concernant 389 chiennes recevant l'acétate de mégestrol pendant le proestrus, Burke et Reynolds (4) ont relevé que 5,9% des chiennes présentent un développement mammaire et 1% une montée laiteuse. Lorsque l'acétate de mégestrol est distribué pendant l'anoestrus (119 chiennes) les pourcentages diminuent (5% et 0,8%).

3.3. INFORMATIONS SUR L'HOMME

Le lien acétate de mégestrol-processus cancéreux mammaire n'est pas documenté sauf dans l'étude menée pour MEGACE, spécialité produite par BRISTOL-MYERS SQUIBB qui est dosée à 160 mg d'acétate de mégestrol et prescrite lors du traitement palliatif de carcinome du sein (effet antioestrogénique) chez l'homme. Cette spécialité est contre-indiquée chez la femme enceinte et/ou ayant des antécédents thromboemboliques.

Un paragraphe concernant la sécurité pré-clinique du résumé des caractéristiques du produit signale une augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires bénignes et malignes chez la chienne soumise à une administration d'acétate de mégestrol pendant sept ans. Des études comparables chez le rat et le singe n'ont pas mis en évidence ce phénomène. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

L'étude réalisée pour MEGACE chez la chienne semble attester une sensibilité d'espèce (chien) du tissu mammaire pour l'acétate de mégestrol.

CONCLUSION ET PROPOSITIONS

Il est à noter que cette étude a pris en considération des cas survenus avant la mise en place de la pharmacovigilance vétérinaire, opérationnelle depuis 2001 en France, afin de mieux définir la nature des effets indésirables suite à l'administration de ces médicaments vétérinaires. Depuis 2001, 33 cas chats et chiens ont été notifiés dont 32 imputés A, B ou O. Comme **37 758 167** comprimés ont été vendus pendant cette période, l'incidence est de **0,088 pour 100 000 comprimés**.

Cette étude a porté sur **98** déclarations d'effets indésirables chez les chats et les chiens. Elles ont été notifiées et enregistrées de 1994 au 31 décembre 2002 pour un nombre total de **131 937 960 comprimés** vendus, ce qui représente environ **0,074 cas pour 100 000** comprimés vendus. L'incidence des réactions, suite à l'administration de ces produits progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol, semble donc faible.

De plus, pour 6 de ces cas, il a été conclu que l'effet indésirable observé ne pouvait pas être lié au progestatif ingéré.

Les effets secondaires notifiés pour les 92 cas imputés A, B ou O (Tableau 13) sont multiples et variés tant chez le chat que chez le chien.

Tableau 13

Principaux effets indésirables notifiés après administration de progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol

Principaux signes cliniques Cas (A, B, O)	Chat 66 cas	Chien 26 cas
Cas mortels	13	3
Tumeur de l'appareil génital	4	0
Pyomètre	16	4
Autres affections de l'appareil génital (métrite, hypertrophie utérine...)	18	4
Tumeur de la glande mammaire	13	0
Autres affections de la mamelle	8	1
Effet sur métabolisme du sucre	10	0
Signes nerveux et comportementaux	16	9

Chez le chat sont décrits :

- dans approximativement 54% des cas notifiés, des affections de l'appareil génital avec en particulier des métropathies ;
- dans 20% des cas, des tumeurs de la glande mammaire non cancéreuses ; dans cette espèce, des données bibliographiques indiquent d'une part qu'un lien hyperplasie mammaire-acétate de mégestrol est établi et d'autre part que la lésion la plus courante (fibroadénomatose) peut se manifester dès le début du traitement à base d'acétate de mégestrol. Toutes les modifications mammaires imposent un arrêt du traitement **non conseillé sur la notice** ;
- dans 24% des cas, des signes nerveux et comportementaux (agressivité, dépression, parésie ...) associés ou non à une prise de poids ;
- quelques rares effets sur le métabolisme du sucre sont aussi identifiés.

Chez le chien, sont décrits :

- dans 30% des cas notifiés, des affections de l'appareil génital avec en particulier des métropathies ;
- dans moins de 4% des cas, une hyperplasie mammaire ;
- dans 35% des cas, des signes nerveux et comportementaux (agressivité, faiblesse, somnolence, agitation..)

La diversité du libellé des contre-indications et effets secondaires a été clairement identifiée. La plupart des notices mettent en évidence le risque d'utilisation lors de gestation, d'affection utérine et mammaire, de diabète et d'association avec des oestrogènes. **Aucune ne suggère l'éventualité d'une métropathie** après

prise de mégestrol. Certaines notices **soulignent même l'absence de risque de pyomètre**. La possibilité de modification mammaire est évoquée. Ces modifications sont considérées comme bénignes voire réversibles. Le caractère potentiellement tumoral de cette affection mammaire n'est jamais envisagé. Il est parfois proposé de limiter à 18 mois la durée du traitement afin d'éviter tout effet indésirable.

Par ailleurs, il est important de souligner que cette étude a permis d'identifier que l'utilisation de médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol en dermatologie féline pour soigner la « dermatite miliaire » **(2, 16)** peut provoquer des effets indésirables différents de ceux observés lors de l'utilisation en tant que progestatif du fait de la durée des traitements. Une mise en place d'une étude de pharmacovigilance concernant l'acétate de mégestrol dans son indication « dermatite miliaire » pourrait être initiée.

Au final,

- Comme les effets indésirables peuvent survenir dès la première prise du progestatif oral, les termes « à court et à long terme » qui figurent dans le libellé de la saisine, ne seront pas repris lors de la publication de l'avis qui sera donc relatif aux **Effets indésirables des progestatifs oraux à base d'Acétate de Mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques**.
- Compte tenu de l'incidence relativement faible des effets indésirables notifiés inférieure à 0,1 pour 100 000, la pertinence d'une levée de l'exonération ne semble pas fondée ;
- Une campagne d'information, auprès des distributeurs au détail, pharmaciens et vétérinaires, pour les sensibiliser à la nécessité d'informer les futurs utilisateurs des risques d'effets indésirables susceptibles de survenir suite à l'utilisation de ces progestatifs oraux pour prévenir ou interrompre les chaleurs chez les carnivores domestiques, devrait être lancée ;
- Une harmonisation des libellés des conditions d'utilisation doit être envisagée et des mentions supplémentaires relatives aux effets indésirables susceptibles d'être observés, doivent être ajoutées sur l'étiquetage extérieur et, le cas échéant, sur la notice. Le libellé suivant sur les effets indésirables peut être proposé : « Après administration unique ou répétée du produit, des affections de l'appareil génital (hypertrophies, pyomètres et tumeurs utérines) ainsi que des affections de la mamelle (hypertrophies et tumeurs mammaires) ont été notées; des cas de diabète et des modifications du comportement (polyphagie, agressivité, ou apathie) ont aussi été signalés »
- Par ailleurs, il serait souhaitable de :

- ⇒ rappeler aux vétérinaires et aux pharmaciens leurs obligations en matière de déclaration des effets indésirables survenus suite à l'administration de ces médicaments vétérinaires chez les carnivores domestiques ;

- ⇒ poursuivre l'étude réalisée par le GERES (Groupe d'étude en reproduction, élevage et sport canin) et mettre en place une enquête prospective relative aux progestatifs à base d'acétate de mégestrol dont le protocole sera établi par les centres de pharmacovigilance.

BIBLIOGRAPHIE

1. BELLENGER C.R. and CHEN J.C. effect of megestrol acetate on the endometrium of the prepubertally ovariectomised kitten *Research in Veterinary Science* 1990 48*: 112-118
2. BOURDEAU P., PARAGON B.M. Alternative aux corticoïdes en dermatologie vétérinaire *Rec. Med.vét.* 1992 168 : 645-660
3. BRETON C. FONTAINE JJ. Cas d'adénocarcinome utérin chez une chatte *Point Vét* 1990 22 : 767-773
4. BURKE J. REYNOLDS A. Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch *JAVMA* 1975 167 : 307-309
5. CHASTAIN C.B., GRAHAM C.L. *et al* Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate *Am.J.vet.Res.* 1981 42 : 2029-2035
6. CHURCH D.B. *et al* Effects of proligestone and megestrol on plasma adrenocorticotrophic hormone, insulin and insulin-like growth factor-1 concentrations in cats *Res Vet Sci* 1994 56 : 175-8
7. DONNAY I., RAUIS J., VERSTEGEN J. Influence des antécédents hormonaux sur l'apparition clinique des tumeurs mammaires chez la chienne *Ann. Méd. Vet.* 1994 138 : 109-117
8. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Feline reproduction *in Canine and Feline Endocrinology and reproduction* WB Saunders, Philadelphie 1996:759-756
9. HAYDEN D.W. *et al.* Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex : clinical and hormonal aspects *Am J Vet Res* 1981 42 : 1699-1703
10. HAYDEN D.W. BARNES D.M. *et al* Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats : a retrospective study. *Vet pathol* 26 1989 26 : 104-113
11. HENIK A.R., OLSON P.N., ROSYCHUCK, R.A. Progestagen therapy in cats *Compend. Contin. Educ. Pract.* 1985 7 : 132-138
12. HERRTAGE M.E. *et al* Diabetic retinopathy in a cat with megestrol acetate-induced diabetes *J.small Anim. Pract.* 1985 26 : 595-601
13. HINTON M. GASKELL C.J. Non-neoplastic mammary hypertrophy in the cat associated either with pregnancy or with oral progestagen therapy *Vet. Rec.* 1977 100 : 277-280
14. HOLST B.S. *et al* Uterine pathology in routinely ovariohysterectomised cats *Proceedings 3rd EVSSAR European Congress Liège mai 2002*
15. JOHNSON C.A. Uterine disease *in Textbook of Veterinary Internal Medicine of the dog and cat* ETTINGER S.J. 3rd Edition,1989,: 1797-1805

16. KUNKLE G.A. Progestgens in dermatology *in* Current Veterinary Therapy, R.W. Kirk, 9th Ed, WB Saunders, Philadelphie 1986, 601-605
17. LENNOZ (M) La contraception médicale Proceeding Congrès National de la CNVSPA novembre 2000.
18. LENNOZ (M) *et al.* Particularités de la pathologie de la reproduction féline *Prat. Méd. Anim. Comp.* 1999 34 : 449-462
19. NELSON L.W. *and al* Canine Mammary neoplasms and progestogens * abbreviation différente *JAMA* 1972 219: 1601-1606
20. PETERSON M.E. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat *Res Vet Sci* 1987 42 : 354-357
21. ROMATOWSKI J. Use of megestrol acetate *JAVMA* 1989 194 : 700-702
22. OEEN E.O. : The oral administration of megestrol acetate to postpone oestrus in cats, *Nordisk Veterinaermedicin*, 1977, 29 : 287-291
23. SELMAN P.J. *et al* Progestin treatment in dog *Eur. J. Endocrinol.* 1994 131 : 413-421
24. SELMAN P.J. *et al* Progestin-induced GH excess in the dog originates in the mammary gland *Eur. J. Endocrinol.* 1994 134 : 287-292
25. TOMLINSON M.J. *et al* feline mammary carcinome : a retrospective evaluation of 17 cases *Can Vet J* 1984 25 : 435-439
26. WALKER C.E. Oral progestagens in cats *Vet. Rec.* 1975 96 : 458

Autres articles consultés mais non cités:

CONCANNON P.W., V.N. MEYERS-WALLEN *Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats JAVMA* 1991;198:1214-1225

JOHNSON S.D, ROOT KUSTRITZ MV, OLSON P.N.S. *Disorders of the feline uterus and uterine tubes (oviducts) in Canine and Feline Theriogenology* 2001 WB Saunders, Philadelphie : 463-471