

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE  
VETERINAIRE**

**RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE  
relatif à l'AVIS CNPV – 12 du 06/12/2005**

**Etude des effets indésirables des médicaments  
vétérinaires à base d'acétate de mégestrol  
utilisés dans le traitement des dermatites  
miliaires chez le chat**

Commission du 6 décembre 2005

Je soussigné, Michel Alvinerie, président de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire certifie que le rapport d'expertise suivant :

**Etude des effets indésirables des médicaments vétérinaires  
à base d'acétate de mégestrol utilisés dans le traitement  
des dermatites miliaires chez le chat**

ainsi que les conclusions présentées dans ce rapport

ont été adoptés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire du 6 décembre 2005.

Fougères, le 6 décembre 2005



**MICHEL ALVINERIE**

# Effets indésirables des médicaments vétérinaires à base d'Acétate de Mégestrol utilisés dans le traitement des dermatites miliaires chez les carnivores domestiques

Date de décision de l'étude : réunion de la CNPV du 14/10/2003  
Nomination de l'expert : réunion de la CNPV du 14/10/2003

## INTRODUCTION

La Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire, au cours de la discussion concernant l'étude des effets indésirables des progestatifs oraux à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores, a émis le souhait d'étudier les effets indésirables notifiés lors de l'utilisation de cette molécule dans le traitement des dermatites miliaires.

Ce rapport s'appuie sur l'évaluation réalisée par Marc Gogny et Jean-François Rousselot.

La dermatite miliaire est une affection cutanée spécifique du chat. Ce syndrome résulte de causes diverses et souvent mal identifiées. Il se traduit par du prurit, de l'érythème et la présence de croûtes miliaires.

Le mégestrol, l'hydroxy-17 méthyl-6 prégnadiène-4,6 dione-3,20, est un composé synthétique voisin de la progestérone et la 17-hydroxyprogestérone qui sont des progestatifs naturels. Son activité est plus marquée que celle des progestatifs naturels et composés. Ce composé est utilisé sous forme estérifiée par l'acide acétique (acétate de mégestrol).

Le mécanisme d'action de l'acétate de mégestrol dans le traitement de la dermatite miliaire est encore peu connu. Cette substance serait doué de propriétés anti-inflammatoires et adrénodépressives analogues à celles des corticostéroïdes. Les propriétés immunodépressives sont controversées. La contribution de ses actions antigonadotrophique, anti-oestrogénique, anti-androgénique sur les différentes cellules de la peau n'est pas clairement définie in vivo dans l'espèce cible. L'acétate de mégestrol est aussi utilisé pour traiter les dermatites miliaires » **(1, 2)**

Cette molécule a, comme tout progestatif de synthèse, un effet contraceptif qui résulte de l'inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH au niveau hypothalamique. La molécule a par ailleurs une affinité non sélective pour les récepteurs RP de la progestérone présents dans les organes cibles des hormones stéroïdes

sexuelles, comme l'utérus et la mamelle, et bloque à plus forte dose les récepteurs RA des androgènes. Elle favorise la production des facteurs de croissance (GH) et IGF 1-5 (Insuline like growth factors), mais antagonise partiellement l'effet de l'insuline **(3)**.

Quatre médicaments vétérinaires sont concernés par cette indication : Pruritex chat (a changé de nom le 04/12/03 et s'appelle désormais Derma-chat), Megecat, Megedine et Feliderm. Des rapports périodiques de sécurité ont été fournis par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché. De 1994 à 2002, les 25 **déclarations** notifiées concernent les réactions survenues uniquement chez le **chat**.

## 1. LES MEDICAMENTS A BASE D'ACETATE DE MEGESTROL UTILISES POUR TRAITER LES DERMATITES MILIAIRES

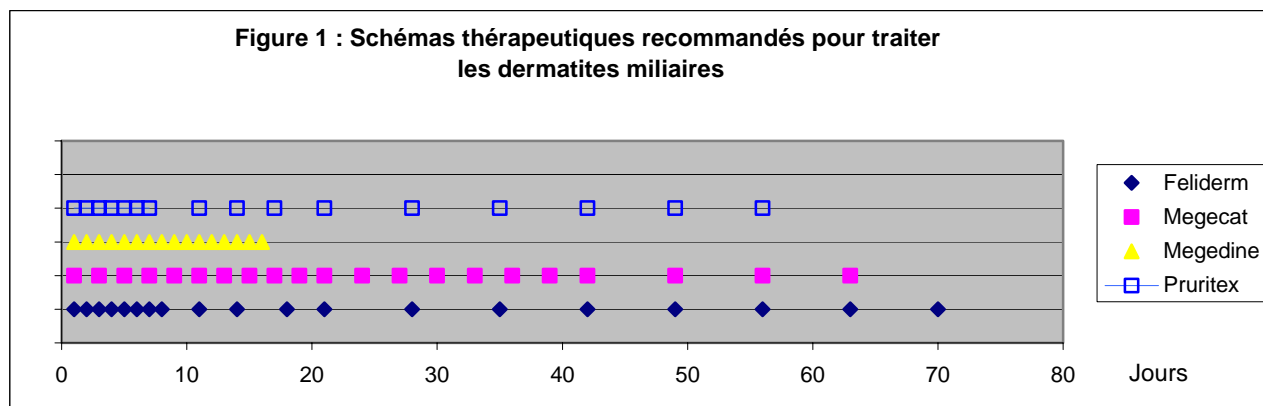
### 1.1. Caractéristiques des médicaments vétérinaires

Les caractéristiques de ces quatre spécialités sont signalées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol pour le traitement des dermatites miliaires**

<b>Médicaments vétérinaires</b>	<b>Teneur / Comprimé</b>	<b>Conditionnement</b>	<b>Libellé officiel des Indications thérapeutiques telles qu'elles figurent lors de la délivrance de l'AMM</b>
Feliderm (Véto-centre)	5 mg	20 comprimés	Dermatite miliaire chez le chat
Megecat (Vétoquinol)	5 mg	18 comprimés	Prévention et régulation de l'oestrus et Dermatite miliaire chez le chat
Megedine (Arkomedica)	10 mg	16 et 32 comprimés	Prévention ou interruption des chaleurs chez la chienne et la chatte, traitement de la grossesse nerveuse chez la chienne, traitement du satyriasis des mâles, eczéma miliaire du chat
Pruritex chat (Derma-chat) (Novartis)	5 mg	16 comprimés	Dermatite miliaire chez le chat

Chez le chat, les schémas thérapeutiques recommandent généralement un traitement d'attaque (Figure 1) à la dose de 5 mg/animal par jour pendant 7 jours suivi d'une dose tous les 2 ou 3 jours sur plusieurs semaines, la durée totale du traitement pouvant dépasser 2 mois. Pour Mégédine, un schéma différent est proposé : 5 mg/animal par jour pendant 16 jours.



## 1.2 Effets secondaires

Les effets secondaires mentionnés par les titulaires d'AMM sont présentés dans le Tableau 2. Les plus classiques sont les effets sur l'utérus chez la chatte, la mamelle chez le chat des deux sexes.

**Tableau 2**

### Contre-indications et effets secondaires / indésirables mentionnés par les titulaires d'AMM

Nom déposé	Effets secondaires / indésirables	Contre-indication
<b>Feliderm</b>	Suppression des chaleurs chez la chatte Diminution du vagabondage et de l'activité Augmentation de l'appétit	Métrite, gestation, diabète, association aux oestrogènes
<b>Megecat</b>	Augmentation de l'appétit, prise de poids.	Diabète, gestation, infection de l'appareil reproducteur, femelles pré-pubères.
<b>Megedine</b>	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.
<b>Pruritex chat (Derma-chat)</b>	L'acétate de mégestrol provoque dans certains cas une augmentation de l'appétit, une prise de poids et plus rarement une hyperplasie mammaire. De tels effets sont transitoires et peuvent être limités facilement en réduisant le rythme d'administration et en observant un régime alimentaire.	Diabète, infection utérine, insuffisance hépatique, gestation, administration simultanée d'un œstrogène.

## 2. BILAN DES EFFETS INDESIRABLES

### 2.1. Nombre de cas notifiés

Certains titulaires d'AMM, comme le montre le Tableau 3, ont collecté les informations avant la mise en place officielle de la pharmacovigilance.

**Tableau 3**

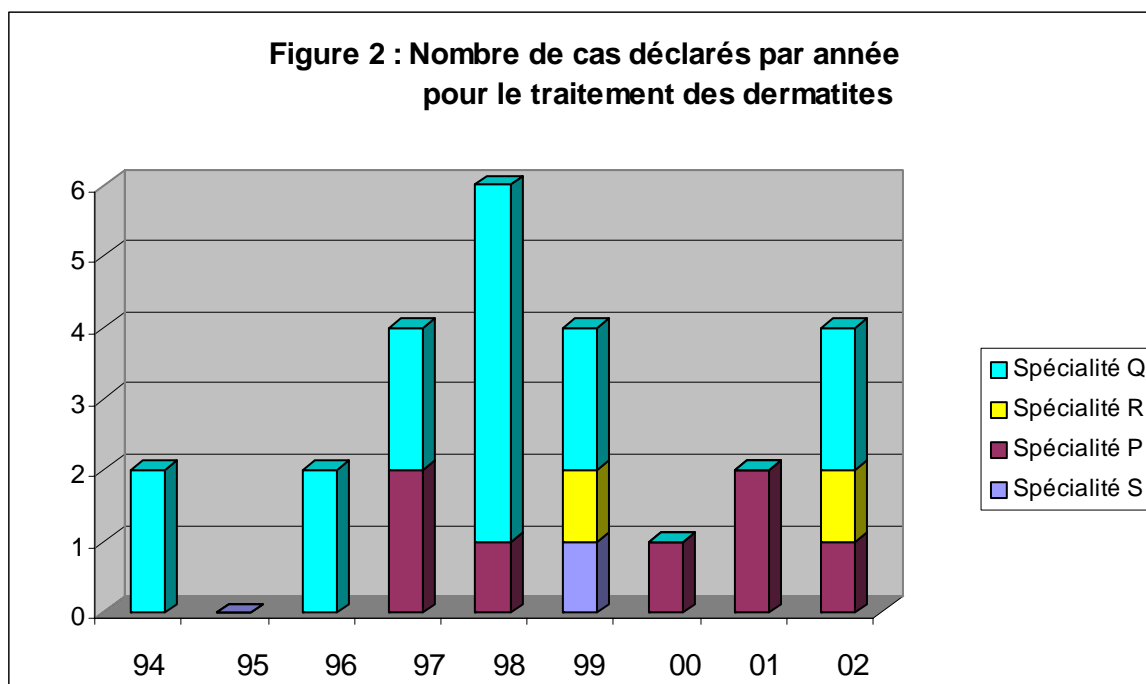
#### **Période couverte par le rapport périodique de sécurité**

	<b>Feliderm</b>	<b>Megecat</b>	<b>Mégédine</b>	<b>Pruritex chat</b>
<b>Date de mise sur le marché</b>	20/11/1986	01/12/1982	29/08/1980	19/02/1980
<b>Titulaire d'AMM</b>	VETO-CENTRE	VETOQUINOL	ARKOMEDIKA	NOVARTIS
<b>Période</b>	01/01/1991 31/12/2002	1987 2002	01/01/1998 31/12/2002	1988 2002

Cependant, seuls les cas répertoriés depuis 1994 ont été pris en considération. Tous les effets indésirables survenus à la suite de l'utilisation de ces médicaments pour la prévention et la régulation de l'oestrus ont été exclus de cette étude. Au final, 25 cas notifiés chez les chats..

Dans la suite de l'étude, les noms des médicaments vétérinaires seront anonymisés comme suit : Spécialité P, Spécialité Q, Spécialité R et Spécialité S.

Pour la Spécialité Q, 15 cas ont été enregistrés. Pour les autres médicaments vétérinaires, le nombre de cas est plus faible : 7 cas pour la Spécialité P, 2 cas pour la Spécialité R et 1 cas pour la Spécialité S.



### **Effectifs**

Ces 25 cas concernent 27 animaux, parmi lesquels 3 sont morts.

### **Cas graves**

Premier cas : quatre jours après le début du traitement par la spécialité R à la dose d'une demi-tablette, une chatte âgée de 8 mois et pesant 2 kg présente des sécrétions vaginales purulentes et sanguinolentes. Un pyomètre est diagnostiqué. Quatorze jours plus tard, après une phase de léthargie, de vomissements associés à des troubles respiratoires, la chatte décède. Ce cas est classé A (probable), car l'apparition de pyomètre lors de ce genre de traitement est bien connue.

Second cas : Dix jours après le début de traitement selon la dose recommandée avec la spécialité Q, un chat de 12 ans décède après avoir présenté une phase d'ataxie et d'incoordination. Les signes cliniques n'étant pas compatibles avec le médicament administré, ce cas a été imputé N.

Troisième cas : une chatte femelle de 18-24 mois et pesant 3 kg reste prostrée, boit beaucoup le cinquième jour après le début de traitement avec la spécialité R. Une tumeur au niveau du ventre (pas plus de précision) est décédée ainsi qu'un pyomètre. Deux jours plus tard, la chatte meurt. Ce cas a été imputé O (non classifiable) car les données étaient limitées.

### **Sexe**

Huit notifications concernent des effets indésirables survenant chez des femelles, 10 chez les males et pour 7 d'entre elles aucune information n'est donnée sur le sexe des animaux.

### **Race**

Dans 72% des cas, la race des chats est inconnue ou non précisée. Les races européennes et persanes représentent respectivement 24 et 4% de la population présentant des effets indésirables suite à l'administration de ces médicaments vétérinaires.

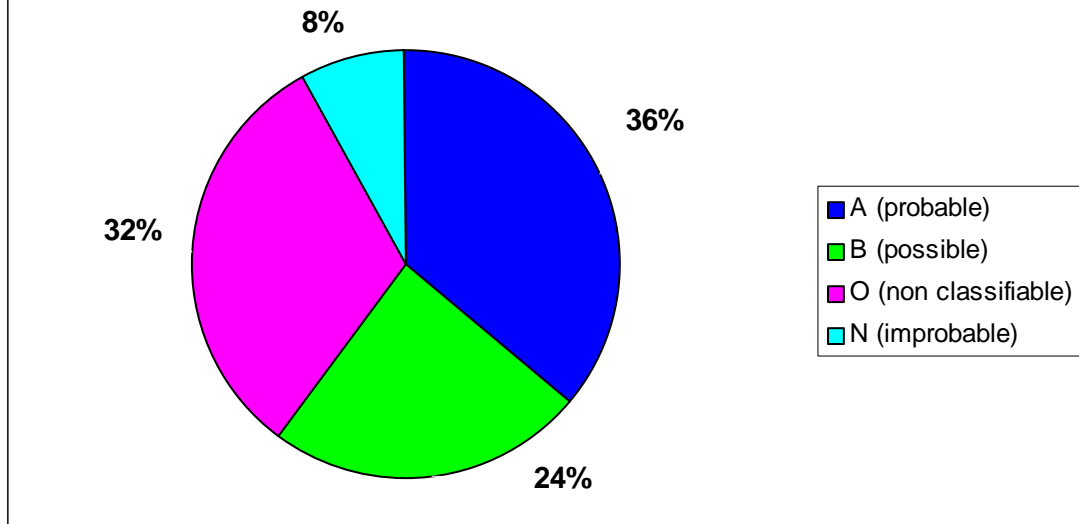
### **Délai d'apparition des effets indésirables**

Dans 20 % des cas (5/25 cas), aucune information n'est disponible sur le délai d'apparition des effets indésirables. Les effets indésirables surviennent soit rapidement après le début du traitement (2 à 7 jours) soit quelques jours voire quelques mois après la fin du traitement. Comme ces traitements sont dispensés pendant de longues périodes sur plusieurs années, les effets indésirables peuvent survenir après plusieurs périodes de traitement.

## **2.2. Imputation**

Dans 60% des cas (Figure 2), il a été possible d'établir un lien (imputation A ou B) entre la réaction observée et le médicament vétérinaire à base d'acétate de mégestrol.

**Figure 2 : Lien de causalité entre les effets indésirables notifiés chez le chat et les médicaments vétérinaires à base de d'acétate de mégestrol administrés pour traiter les dermatites miliaires**



Pour la suite de la synthèse, il a été considéré que ces 2 cas « N » devaient être retirés pour établir le profil symptomatologique et le calcul de l'incidence.

### 2.3. Symptomatologie

Vingt-huit signes cliniques différents ont été utilisés pour décrire les effets indésirables notifiés dans les 23 cas (Tableau 4). Pour décrire chaque cas, plusieurs signes ont été retenus ce qui porte à **60** le nombre total de symptômes cliniques utilisés pour décrire les effets indésirables des 23 cas imputés A, B et O.

Il n'y a pas de profil clinique particulier. On trouve des troubles nerveux comme la prostration (7 fois citée), des troubles digestifs (anorexie et polydipsie), des lésions au niveau de l'appareil génital ou des glandes mammaires.



Tableau 4

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

Signes cliniques	Cas A (9 cas)	Cas B (6 cas)	Cas O (8 cas)	Total
<b>Mortalité</b>	1		1	2
Prostration	3	2	2	7
Anorexie	2	1	3	6
Néoplasme de la glande mammaire	2	1		3
Mastite	2		1	3
Hyperglycémie	1	4	1	6
Perte de poids	1	2		3
Vomissement	1	1		2
Appétit élevé	1		1	2
Inflammation de l'appareil génital	1		1	2
Alanine transférase élevée	1			1
Hémorragie de l'appareil génital femelle	1			1
Gain de poids	1			1
Polydipsie		3	1	4
Glycosurie		3		3
Cystite		1		1
Hémorragies		1		1
Polyurie		1		1
Leucopénie			2	2
Anémie			1	1
Constipation			1	1
Troubles de la Libido			1	1
Production de lait élevé			1	1
Pâleur			1	1
Dépigmentation de la peau			1	1
Thrombocytopénie			1	1
Thrombose			1	1
Tumeur du ventre			1	1

## 2.4. Incidence

De 1994 à 2002, **36 816 538 comprimés** ont été vendus pour l'ensemble de ces médicaments vétérinaires. Arbitrairement, en prenant comme base de calcul l'ingestion de 20 comprimés lors d'un traitement de dermatite miliaire, on peut estimer que 1 840 827 chats ont été traités.

Certains de ces médicaments vétérinaires sont aussi utilisés pour d'autres indications thérapeutiques, il n'a pas été possible d'estimer la proportion de médicaments prescrits selon les pathologies.

L'incidence est présentée dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Calcul de l'incidence pour les médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol utilisés pour le traitement des dermatites miliaires (cas A – B- O)**

Nombre de chats réagissants (A, B et O)	Nombre de comprimés (cp) vendus	Incidence / 100 000 cp vendus	Estimation du nombre de cp vendus pour qu'un chat soit susceptible d'être affecté	Nombre de chats traités pendant la période (20 cp/traitement)	Incidence (/chats traités )	
					1,304 affecté/ 100 000 chats traités	1 chat affecté/ 767000 traités
24	36 816 538	0,065	1 chat susceptible de présenter un effet indésirable pour 1 534 022 comprimés donnés	1 840 827	1,304 affecté/ 100 000 chats traités	1 chat affecté/ 767000 traités

Etant donné l'incertitude des calculs, ces chiffres sont à prendre avec prudence. Lorsque l'incidence est calculée par rapport au nombre total de comprimés vendus, l'incidence moyenne toute spécialité confondue est de 0,065 pour 100 000 comprimés vendus. Un chat sur 76 700 traités est susceptible de présenter des effets indésirables.

### 3. DISCUSSION ET CONCLUSION

Le profil clinique des effets indésirables a été établi sur les déclarations évaluées A(probable), B possible et O (non classifiable) alors que par définition pour ces derniers, le lien entre le traitement effectué et les symptômes observés est incertain. Des troubles nerveux tels que la prostration (incluant apathie ou faiblesse) peuvent apparaître être plutôt des troubles généraux non spécifiques et peuvent être reliés à des modifications du comportement de l'animal.

Dans la symptomatologie décrite, on retrouve les effets indésirables décrits dans la littérature : lésions au niveau de l'appareil génital ou des glandes mammaires.

Le mégestrol comme tout progestatif ou tout corticostéroïde exerce une action hyperglycémiant (4, 5) chez des sujets prédisposés. Il peut en résulter un diabète sucré ou une aggravation d'un diabète préexistant.

On note ainsi des effets secondaires tels que l'augmentation d'appétit ou la prise de poids) (6) ainsi que l'hypoadrénocorticisme (7)

La prescription d'acétate de mégestrol par les praticiens dans le traitement des dermatites miliaires a largement diminué depuis quelques années, notamment grâce à la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques étiologiques efficaces et à une gestion plus raisonnée de la corticothérapie. C'est aussi à cause de l'impression largement répandue que les traitements à base d'acétate de mégestrol provoquent fréquemment des effets indésirables notables. C'est la raison pour laquelle il est apparu important de tenter une estimation de l'incidence de ces troubles tout en sachant que certains de ces médicaments vétérinaires

sont aussi utilisés pour d'autres indications thérapeutiques et qu'il n'a pas été possible d'estimer la proportion de médicaments prescrits selon les pathologies. L'incidence moyenne toute spécialité confondue est de 0,065 pour 100 000 comprimés vendus. Un chat sur 76 700 traités (20 comprimés par traitement) est susceptible de présenter des effets indésirables. On peut conclure que les effets indésirables semblent, malgré les incertitudes sur les cas relatés, relativement faible. Il y a donc une divergence entre les impressions cliniques véhiculées sur le terrain et les données issues de la pharmacovigilance.

Par ailleurs cette indication thérapeutique de l'acétate de mégestrol semble diminuer depuis le développement des connaissances scientifiques en dermatologie.

En conclusion, l'analyse du rapport bénéfice / risque de ces médicaments reste favorable.

Considérant le précédent avis relatif à l'utilisation des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques (CNPV-02 du 09/12/2003) , il apparaît que les recommandations de l'avis CNPV-02 du 09/12/2003 relatif à l'utilisation des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques sont valides lors de leur utilisation dans le traitement des dermatites miliaires.

Il est proposé d'inclure dans le RCP des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol, dont l'utilisation est limitée au traitement des dermatites miliaires, les mentions supplémentaires relatives aux effets indésirables, qui ont été proposées dans l'avis relatif à l'utilisation des médicaments vétérinaires à base d'acétate de mégestrol pour la prévention et l'interruption des chaleurs chez les carnivores domestiques

« Après administration unique ou répétée du médicament, 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 »

## BIBLIOGRAPHIE

1. BOURDEAU P, PARAGON BM. Alternative aux corticoïdes en dermatologie vétérinaire *Rec. Med.vét.* 1992 168 : 645-660
2. KUNKLE G.A. Progestgens in dermatology *in Current Veterinary Therapy*, R.W. Kirk, 9th Ed, WB Saunders, Philadelphie 1986, 601-605
3. HENIK A.R., OLSON P.N., ROSYCHUCK, R.A. Progestagen therapy in cats *Compend. Contin. Educ. Pract.* 1985 7 : 132-138
4. PETERSON ME. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat *Res Vet Sci* 1987 42 : 354-357
5. LENNOZ M. La contraception médicale *Proceeding Congrès National de la CNVSPA novembre 200*
6. ROMATOWSKI J. Use of megestrol acetate in cats, *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1989 ; 194, 700-702
7. CHASTAIN CB, GRAHAM CL *et al* Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate. *Am.J.vet.Res.* 1981 42 : 2029-2035

### ***Autres documents consultés mais non cités***

GIROUD JP, MATHE G, MEYNIEL G. *Pharmacologie Clinique.*

GOSSELIN Y, CHALIFOUX A, PAPAGEORGES M .The use of megestrol acetate in some feline dermatological problems, *Canadian Veterinary Journal*, 1981 ; 22,382-384

HOUDESHHELL JW, HENNESSEY PW, BIGBEE HB. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician*, 1977 ; 72, 573-575

MADDISON, PAGE, Church, *Small Animal Clinical Pharmacology.*

MIDDLETON DJ. Megestrol acetate and the cat, *Veterinary Annual* 1986 ; 26, 341-347