



Impact et évolution des progestatifs oraux, utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs, chez les carnivores domestiques

Aurélie Vaugier

► To cite this version:

Aurélie Vaugier. Impact et évolution des progestatifs oraux, utilisés pour la prévention et l'interruption des chaleurs, chez les carnivores domestiques. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733420

HAL Id: hal-01733420

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733420>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2014

FACULTÉ DE PHARMACIE

T H È S E

Présentée et soutenue publiquement

Le Vendredi 28 Mars 2014, sur un sujet dédié à :

**IMPACT ET ÉVOLUTION DES PROGESTATIFS
ORAUX, UTILISÉS POUR LA PRÉVENTION ET
L'INTERRUPTION DES CHALEURS, CHEZ LES
CARNIVORES DOMESTIQUES**

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Madame Aurélie HUSSON épouse VAUGIER

Née le 1^{er} Février 1984

Membres du Jury

Président : M. Joël COULON,

Maître de Conférences
de Biochimie (Nancy)

Juges : Mme Sandrine BANAS,

Maître de Conférences de
de Parasitologie (Nancy)

Mme Virginie DESLOGES
M. Alain CAROLUS

Pharmacien (Saint Nicolas de Port)
Vétérinaire (Lunéville)

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ☞	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ☞	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✎ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES
DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE
CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Président de Thèse.

Monsieur Joël COULON,

Maître de Conférences de Biochimie à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

De me faire le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Madame et Messieurs les membres du Jury.

À Madame Sandrine BANAS,

**Maître de Conférences de Parasitologie à la Faculté de Pharmacie de
Nancy,**

Qui a encadré ce travail,

M'a guidée et encouragée dans sa réalisation,

Qu'elle trouve ici l'expression de ma plus sincère gratitude.

À Madame Virginie DESLOGES,

Pharmacien,

Pour ses conseils et son soutien,

Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur Alain CAROLUS,

Vétérinaire,

Qui nous fait l'honneur de faire partie de notre jury de thèse et de juger ce travail,

Sincères remerciements.

À tous ceux qui ont participé à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail :

À Madame JULY, Monsieur BISCH, Monsieur REMMEL, et les autres membres de l'équipe officinale qui m'ont permis d'entretenir mes connaissances au comptoir durant ces années d'étude.

À Monsieur TRÉCHOT, Chef de service de Pharmacovigilance de l'Hôpital Central,
De m'avoir appris des méthodes de travail, de m'avoir fait profiter de son savoir et de son temps.
Qu'il soit remercié de la qualité de ces travaux et qu'il sache ma profonde admiration et ma gratitude.

À Monsieur HURTU, Pharmacien et Maître de stage de première année,
De m'avoir fait partager son savoir, et de s'être investi pour moi.
Qu'il soit vivement remercié et qu'il soit assuré de l'expression de ma profonde gratitude.

À mon mari Loïc, tout particulièrement,
À tout ce que nous avons déjà partagé et tout ce que nous partagerons encore.
Que cette thèse soit pour toi la Reconnaissance d'un profond Amour.

À mon fils Baptiste,
Pour ta joie de vivre et tes rires qui me comblent de bonheur chaque jour.
Aucun mot n'est assez fort pour exprimer l'amour d'une mère.

À mon futur bébé,
Tu n'es pas encore né mais tu partages déjà toutes mes émotions.

À mon papa et à la mémoire de ma maman,
Pour l'enfance heureuse qu'ils m'ont offerte,
Pour leur amour, leur soutien et leur encouragement tout au long de mes études,
Merci d'avoir cru si fort en moi.

À ma famille, notamment à ma grand-mère,

Pour ton soutien à chaque instant et ta complicité.

Que tu trouves ici l'expression de tout mon Amour.

À ma marraine Isabelle,

Pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Merci pour tes encouragements.

À ma belle-famille,

Une pensée toute particulière pour Marlène, Raymond, Samantha, David, Nina, et Bernard qui nous a quitté.

Merci pour leur soutien tout au long de ses années et pour leur gentillesse.

À tous mes amis

Des plus anciens aux plus récents,

A ceux qui ont traversé ma vie pour quelques jours ou des années,

Qui m'ont permis de me construire, de devenir qui je suis,

Pour tout ce que nous avons pu vivre ensemble.

Une attention toute particulière à Agathe, Laureline, Marion, Morgane et Ludivine.

**IMPACT ET ÉVOLUTION
DES PROGESTATIFS
ORAUX, UTILISÉS POUR
LA PRÉVENTION ET
L'INTERRUPTION DES
CHALEURS, CHEZ LES
CARNIVORES
DOMESTIQUES**

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	1
Liste des abréviations	4
Liste des illustrations	5
Introduction	6
 1^{ère} partie – Étude générale des progestatifs oraux vétérinaires de synthèse, commercialisés en pharmacie d'officine	 8
 1. Le médicament vétérinaire	 9
1.1. Le marché du médicament vétérinaire en pharmacie d'officine	13
1.2. La législation du médicament vétérinaire et son évolution en pharmacie d'officine ..	13
1.2.1. La définition et l'origine du médicament vétérinaire	13
1.2.2. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	14
1.2.3. L'intérêt des notices et signalement des contre-indications	15
1.2.4. La notion d'exonération	15
1.2.5. La prescription et la délivrance	16
2. La reproduction chez les carnivores domestiques	17
2.1. Le cycle sexuel	17
2.1.1. Chez la chienne	17
2.1.2. Chez la chatte	19
2.2. Les chaleurs	20
2.2.1. Chez la chienne	20
2.2.2. Chez la chatte	22
2.3. Les hormones sexuelles	22
3. La mise à profit des progestatifs oraux de synthèse dans la prévention des chaleurs et la maîtrise de l'œstrus chez les carnivores domestiques	26
3.1. L'origine des progestatifs de synthèse	26
3.2. Les rôles physiologiques et les activités des progestatifs	26
3.2.1. L'activité anti-gonadotrope	26
3.2.2. L'activité progestative	27
	1

3.2.3. L'activité anti-œstrogène	27
3.2.4. L'activité anti-androgène	28
3.2.5. L'activité sur la glande mammaire	28
3.3. Les indications des progestatifs	29
3.3.1. Chez la chienne	29
3.3.2. Chez la chatte	30
3.4. L'utilisation pratique des progestatifs de synthèse oraux	31
3.4.1. L'acétate de mégestrol	31
3.4.1.1. Les protocoles d'usage chez la chienne	32
3.4.1.2. Les protocoles d'usage chez la chatte	33
3.4.2. L'acétate de médroxyprogestérone	34
3.4.2.1. Les protocoles d'usage chez la chienne	34
3.4.2.2. Les protocoles d'usage chez la chatte	36
3.5. Les avantages et les limites d'utilisation des progestatifs oraux de synthèse	37
3.5.1. Les avantages principalement appréciés par les propriétaires	37
3.5.1.1. La réversibilité de la méthode contraceptive	37
3.5.1.2. La simplicité du procédé chimique	38
3.5.1.3. Le prix attractif	38
3.5.1.4. L'alternative à une stérilisation chirurgicale différée	39
3.5.2. Les limites d'utilisation	39

2^{ème} partie – Impact des effets indésirables des progestatifs oraux de synthèse, notifiés chez les carnivores domestiques, dans la littérature 41

1. Les effets secondaires générés par l'acétate de mégestrol et l'acétate de médroxyprogestérone mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit	42
1.1. Le rythme d'administration	43
1.2. Le moment du cycle œstral pendant lequel l'animal est traité	45
1.3. Le dosage utilisé	45
1.4. Les particularités liées à l'espèce et la molécule utilisée	46
2. L'influence des progestatifs oraux sur l'apparition de pathologies relatée dans la littérature	47
2.1. Les affections majoritairement induites	47

2.1.1. Les effets directs selon leur activité pharmacologique	48
2.1.2. Les effets indirects	48
2.2. L'incidence accrue du pyomètre et des tumeurs mammaires	49
2.2.1. Le pyomètre chez la chienne	49
2.2.2. Le pyomètre chez la chatte	50
2.2.3. Les tumeurs mammaires chez la chienne	51
2.2.4. Les tumeurs mammaires chez la chatte	53
3^{ème} partie – Comment pallier à ces risques ?	55
1. La réalisation d'une fiche de bon usage de déclaration de pharmacovigilance vétérinaire destinée aux équipes officinales	56
1.1. Pourquoi déclarer au centre de pharmacovigilance vétérinaire ?	56
1.1.1. La définition de la pharmacovigilance vétérinaire	56
1.1.2. Les acteurs et leurs rôles	57
1.2. Comment déclarer au centre de pharmacovigilance vétérinaire ?	58
2. La réalisation d'une fiche pratique : informations sur l'intérêt de stériliser votre chatte ...	62
3. Les perspectives d'avenir	65
3.1. Chez la chienne	65
3.1.1. L'implant d'agonistes GnRH	65
3.1.2. Les antagonistes GnRH	67
3.1.3. L'immunocontraception : vaccin contraceptif réversible	68
3.2. Chez la chatte	69
3.2.1. L'implant d'agonistes GnRH	69
3.2.2. Les implants de mélatonine	69
Conclusion	71
Références bibliographiques	73
Glossaire	84
Annexes	87

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AIEMV : Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANPVO : Association Nationale de Pharmacie Vétérinaire d'Officine.

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail.

ARS : Agence Régionale de Santé.

CE : Communauté Européenne.

CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire.

CPVL : Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon.

CSP : Code de la Santé Publique.

DMV : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires.

ENVL : Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

FSH : Follicule Stimulating Hormone (Hormone folliculo-stimulante).

GH : Growth Hormone ou Hormone de croissance.

GnRH : Gonado Tropin Releasing Hormone ou Gonadolibérine.

IGF 1-5 : Insuline like Growth Factor.

LH : Luteinizing Hormone (Hormone lutéinisante).

MPA : Acétate de Médroxy-Progestérone.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.

SIMV : Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire.

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des phases du cycle sexuel chez la chienne.

Figure 2 : Cycles œstraux chez la chatte.

Figure 3 : Évolution des taux de sécrétions hormonales durant les chaleurs chez la chienne.

Figure 4 : Physiologie endocrinienne simplifiée de la chienne et la chatte.

Figure 5 : Physiologie endocrinienne simplifiée et mode d'action des contraceptifs

Figure 6 : Organisation de la Pharmacovigilance Vétérinaire en France

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition du marché de médicaments vétérinaires et produits de santé animale par catégories.

Tableau II : Marché par ayants droit.

Tableau III : Produits nouveaux lancés en 2012.

Tableau IV : Marché par grandes classes thérapeutiques.

INTRODUCTION

La contraception chimique est un des moyens de contrôler la reproduction des populations canine et féline. Elle est une solution pour les propriétaires qui souhaitent réduire les contraintes qu'impose le comportement sexuel de leur animal. Un rapport d'expertise de pharmacovigilance en 2003, puis le retrait de certaines spécialités à base de progestatifs de synthèse, et enfin le changement de législation des progestatifs oraux encore en vente libre en pharmacie il y a peu de temps (avant mai 2012), relancent le débat sur leurs utilisations et leurs effets à long terme.

Cette prescription vétérinaire, maintenant obligatoire, assurerait une meilleure observance des traitements. En effet, un nombre non négligeable d'effets indésirables de ces médicaments vétérinaires sont de plus en plus relatés dans la littérature.

L'objectif de ce travail est de souligner l'intérêt de la surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires, en mettant en évidence les effets indésirables des progestatifs oraux de synthèse. Mais aussi, de montrer la fréquence d'apparition des effets indésirables déjà mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dans les populations canine et féline. Ainsi, nous souhaitons évaluer l'influence des effets indésirables des progestatifs oraux sur l'apparition de pathologies dans les deux espèces.

Un deuxième élément consiste à repositionner les connaissances du pharmacien sur l'utilisation des progestatifs oraux de synthèse notamment sur leurs activités pharmacologiques et à revaloriser le rôle du pharmacien dans la santé animale par l'initiative de déclaration de pharmacovigilance vétérinaire quand un effet indésirable lui est rapporté.

Le terme de carnivores domestiques utilisé regroupe trois espèces animales : le chien, le chat et le furet ; pour ce travail, le furet sera exclu.

Ce travail de thèse est donc constitué de trois parties :

- la première partie est une synthèse sur la législation et l'évolution des progestatifs oraux commercialisés en pharmacie, permettant d'introduire l'utilisation de l'acétate de mégestrol et l'acétate de médroxyprogestérone dans la maîtrise de la reproduction chez les carnivores domestiques ;

- la deuxième partie aborde l'impact des effets indésirables des progestatifs oraux notifiés chez la chienne et la chatte, dans le but d'évaluer leurs influences sur l'apparition de pathologies relatées dans la littérature ;
- la troisième partie propose un plan d'amélioration avec l'élaboration d'une fiche de bon usage de déclaration de pharmacovigilance vétérinaire à destination des pharmacies officinales, et avec une fiche pratique d'informations sur la stérilisation pour les propriétaires de chats.

Pour terminer, nous discuterons également des perspectives d'avenir telles que l'utilisation de nouvelles molécules et d'autres formes galéniques.

1^{ère} partie

Étude générale des progestatifs oraux vétérinaires de synthèse, commercialisés en pharmacie d'officine

« La France compte la plus grande population d'animaux de compagnie de l'Union Européenne » et « la tendance à posséder plusieurs félins est en pleine croissance ». (SERES, 2011)

1. Le médicament vétérinaire

Les données pour l'année 2013 ne sont pas encore parues, néanmoins celles de 2012 reflètent bien le propos actuel.

En 2012, le marché du médicament vétérinaire et de produits de santé animale est estimé à 1368 millions d'euros (base Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire AIEMV) ; soit une progression de 4,13%. (SIMV, 2012)

« Le marché vétérinaire bénéficie à la fois du dynamisme du segment des animaux de compagnie dû à l'investissement croissant des français dans le bien-être de leurs compagnons domestiques », et « de celui des animaux de rente qui représente plus de la moitié du marché ». (SIMV, 2012)

L'évolution du marché vétérinaire, que partagent le pharmacien, et surtout le vétérinaire et les groupements, est actuellement en faveur des animaux de compagnie comme le montrent les trois tableaux suivants. (Tableaux I, II et III)

Tableau I : Répartition du marché de médicaments vétérinaires et produits de santé animale par catégories. (SIMV, 2012)

Marché	2010	2011	2012
Animaux de compagnie (hors Petfood)	32,49 %	33,24 %	33,19 %
Équins	4,05 %	4,04 %	4,12 %
Animaux de rente	49,98 %	49,21 %	48,75 %
Petfood	12,92 %	12,8 9%	13,29 %
Total (Animaux de compagnie + Petfood)	45,41 %	46,13 %	46,49 %
Divers non-répartis	0,56 %	0,62 %	0,64 %

Le tableau I indique une répartition plus importante pour les animaux de rente. Cependant, le marché du Petfood, qui est le terme général désignant les aliments destinés aux animaux de compagnie, associé au marché des animaux de compagnie représente environ 45 % du marché.

Tableau II : Marché par ayants droit. (SIMV, 2012)

Ayants Droit	Évolution 2010/2009	Parts de marché 2010	Évolution 2011/2010	Parts de marché 2011	Évolution 2012/2011	Parts de marché 2012
ACTIVITÉ INDUSTRIELLE, GROUPEMENTS	+ 6,38 %	17,06 %	+ 1,07 %	16,21 %	+1,39 %	15,87 %
ADMINISTRATION	+ 2,44 %	0,21 %	+ 16,57 %	0,23 %	+ 0,58 %	0,22 %
PHARMACIENS	+ 0,15 %	5,09 %	+ 7,15 %	5,13 %	+ 6,86 %	5,26 %
VÉTÉRINAIRES	+ 3,71 %	77,63 %	+ 7,48 %	78,43 %	+ 4,53 %	78,65 %

Le tableau II montre d'importantes différences entre les ayants droit. Ainsi, les vétérinaires possèdent des parts de marché proches de 80 %, tandis que les pharmaciens détiennent tout juste 5 %, même si les deux bénéficient d'une évolution depuis 2009.

Tableau III : Produits nouveaux lancés en 2012. (SIMV, 2012)

Année	Produits	Spécialités	Animaux de rente	Animaux de compagnie	Équins	Toutes catégories
2009	<i>147</i>	<i>402</i>	<i>103</i>	<i>246 (dont 123 Petfood)</i>	<i>14</i>	<i>39</i>
2010	<i>138</i>	<i>448</i>	<i>81</i>	<i>303 (dont 205 Petfood)</i>	<i>28</i>	<i>36</i>
2011	<i>120</i>	<i>383</i>	<i>94</i>	<i>250 (dont 121 Petfood)</i>	<i>19</i>	<i>20</i>
2012	<i>105</i>	<i>380</i>	<i>51</i>	<i>269 (dont 126 Petfood)</i>	<i>13</i>	<i>47</i>

Le tableau III montre une importante diminution du nombre de médicaments vétérinaires autorisés et commercialisés depuis 2009. Celle-ci peut s'expliquer par les nombreuses exigences réglementaires et scientifiques maintenant demandées lors de la constitution du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Le développement de nouveaux médicaments reste donc limité et focalisé sur les espèces ou les indications dont l'intérêt commercial est suffisant comme les animaux de compagnie et leurs aliments.

Tableau IV: Marché par grandes classes thérapeutiques. (SIMV, 2012)

Classe Thérapeutique	Parts de marché 2011	Évolution du chiffre d'affaires 2011/2010	Parts de marché 2012	Évolution du chiffre d'affaires 2012/2011
Vaccins	20,08 %	+ 9,86 %	19,81 %	+ 2,56 %
Anti-infectieux	16,04 %	+ 2,04 %	15,06 %	- 2,34 %
Produits topiques	7,71 %	+ 6,81 %	7,87 %	+ 6,47 %
Antiparasitaires internes	7,82 %	+ 0,63 %	7,92 %	+ 5,38 %
Insecticides / Éctoparasitiques	8,62 %	+ 14,19 %	9,04 %	+ 9,35 %
Endectocides	6,49 %	+ 9,85 %	6,65 %	+ 6,70 %
Autres classes	20,33 %	+ 5,02 %	20,34 %	+ 4,20 %
Sous-total Produits de Santé Animale	87,09 %	+ 6,46 %	86,69 %	+ 3,62 %
Petfood	12,89 %	+ 5,91 %	13,30 %	+ 7,62 %

Dans le tableau IV, on observe une répartition du marché par grandes classes thérapeutiques avec une prédominance de la prévention des maladies infectieuses.

Les produits vétérinaires liés au contrôle de la reproduction sont regroupés sous le terme « Autres classes » qui reste très général et il n'apporte pas d'informations sur la perte du chiffre d'affaires pour ces produits.

Ce tableau met surtout en évidence une nette évolution du chiffre d'affaires pour les antiparasitaires internes qui est représentatif du marché du médicament vétérinaire en pharmacie d'officine.

1.1. Le marché du médicament vétérinaire en pharmacie d'officine

« Moins de 5 % des médicaments vétérinaires sont dispensés en pharmacie ». (FSPF, 2013)
De plus, ce marché du médicament vétérinaire en pharmacie se concentre principalement sur les antiparasitaires externes et internes. (Tableau IV)

L'acétate de mégestrol, proposé afin de maîtriser la reproduction, était un produit leader des ventes en pharmacie. Les laboratoires vétérinaires proposaient de le commander en grande quantité et donc d'augmenter le taux de remise accordé aux pharmacies au titre de « marges arrière ».

Depuis le changement de législation sur la vente des contraceptifs pour les animaux de compagnie, la reproduction est un marché qui tend progressivement à disparaître des pharmacies d'officine.

De plus, l'intérêt qui est accordé aux connaissances vétérinaires en pharmacie sur la reproduction est limité. Par conséquent, très peu de conseils sont formulés par les équipes officinales lors d'une vente concernant la contraception et la reproduction.

Les laboratoires des gammes BIOCANINA ou CLEMENT-THEKAN réalisent à destination des pharmacies un guide de formation vétérinaire, un guide professionnel et un site internet, pour développer le conseil vétérinaire officinal sur l'ensemble de leur gamme, mettant en évidence quelques cas de comptoirs. Mais en aucun cas ils forment objectivement les professionnels de santé.

1.2. La législation du médicament vétérinaire et son évolution en pharmacie d'officine

1.2.1. La définition et origine du médicament vétérinaire

L'article L.511 du Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament vétérinaire comme suit : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue

d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

C'est en 1975 que la loi sur la pharmacie vétérinaire a été mise en place afin de permettre une amélioration de la qualité des médicaments vétérinaires, et une sécurisation accrue de leur utilisation. Cette réglementation assure la qualité du médicament vétérinaire par le contrôle des médicaments intéressés et par la création pour chaque médicament d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

1.2.2. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

La structure standard d'un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché comprend quatre grandes parties. La première partie correspond au résumé du dossier ; elle comprend une partie administrative, un Résumé des Caractéristiques du Produit et des textes d'étiquetage et des rapports d'expertise. La deuxième partie concerne la documentation chimique, pharmaceutique et biologique (composition, fabrication, contrôle et stabilité du produit). Dans la troisième partie, l'ensemble de la documentation sur l'innocuité (aussi dite pharmacotoxicologique) est abordée. Enfin, la quatrième partie regroupe la documentation sur l'efficacité ; elle est aussi appelée partie clinique.

Les médicaments vétérinaires ne bénéficient donc d'une Autorisation de Mise sur le Marché que si l'évaluation des données relatives à leur qualité, leur innocuité, et leur efficacité permet de conclure que le bénéfice lié à leur utilisation est supérieur aux risques encourus. Cependant, ces essais étant réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions d'utilisation standardisées, l'utilisation du médicament à grande échelle et dans les conditions réelles du terrain dès lors qu'il a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché, permet de préciser les effets indésirables de ce médicament et d'identifier de potentiels facteurs de risque (espèce, race, âge, affections préexistantes, ...). (ORAND, LAURENTIE, BEGON et al, 2012)

Le rôle de surveillance des effets indésirables par le système de pharmacovigilance vétérinaire prend alors tout son intérêt.

Les autorisations sont initialement valides pour une période de cinq ans, renouvelables. La décision d'autoriser le renouvellement est essentiellement fondée sur un rapport d'experts sur la pharmacovigilance analytique du produit au moment du renouvellement.

Ensuite, l'Autorisation de Mise sur le Marché n'a plus à être renouvelé, néanmoins, les autorités peuvent réexaminer sa sécurité et les avantages à tout moment.

1.2.3. L'intérêt des notices et signalement des contre-indications

Un renforcement des dispositions relatives à l'étiquetage et à la notice est de plus en plus constaté, afin d'accroître l'information de l'utilisateur lors de la prescription d'un médicament vétérinaire.

Les fabricants sont sujets à des obligations préalables en matière de conditionnement, d'emballage et d'étiquetage dès la procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Un encadré rouge est présent, maintenant, sur l'emballage des spécialités vétérinaires à base d'acétate de mégestrol et d'acétate de médroxyprogestérone qui signale que ces médicaments vétérinaires appartiennent à une liste des médicaments vénéneux (liste I) et qu'ils ne peuvent être acquis que sur ordonnance.

On dit qu'ils sont « listés » ou « non exonérés ».

1.2.4. La notion d'exonération

Le dernier arrêté d'exonération de la réglementation des substances vénéneuses des médicaments vétérinaires destinés aux animaux de compagnie datait du 3 Décembre 1986.

Une révision générale a donc été jugée indispensable. Ainsi, l'arrêté du 24 avril 2012 porte une attention particulière à la délivrance de substances et spécialités auparavant exonérées dont les contraceptifs pour animaux de compagnie, et ce depuis de nombreuses années, qui nécessitent désormais une prescription vétérinaire. (ARS, 2012)

Cette tendance actuelle au contrôle de la délivrance des spécialités vétérinaires augmente la sécurité médicale de la patientèle, mais génère des conflits d'intérêts.

1.2.5. La prescription et la délivrance

Le pharmacien d'officine est habilité à délivrer un médicament vétérinaire soumis à prescription sur présentation d'une ordonnance.

Un renouvellement correspond à une nouvelle délivrance de médicaments vétérinaires à partir d'une ordonnance ayant déjà fait l'objet d'une délivrance antérieure. (MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE, 2007)

Le statut actuel du vétérinaire profite au système de pharmacovigilance vétérinaire ; si ce découplage se pratiquait, on peut se demander si ce dispositif de surveillance des effets indésirables ne perdrait pas en efficacité.

Ce paragraphe montre donc que le marché du médicament vétérinaire est un marché en pleine évolution, et que paradoxalement, il disparaît peu à peu des pharmacies d'officine.

Les changements de législation, notamment la révision de l'exonération pour certaines spécialités vétérinaires, ont relancé le débat sur le système prescription / délivrance des médicaments vétérinaires dont le pharmacien et le vétérinaire se trouvent au cœur de la discussion. Mais, actuellement ce découplage n'est plus à l'ordre du jour.

Toutefois, la nécessité d'une ordonnance obligatoire a permis de limiter la délivrance de molécules telles que l'acétate de mégestrol et l'acétate de médroxyprogestérone, responsables de trop d'effets secondaires comme il sera développé dans le chapitre suivant et ce renforcement actuel du contrôle des spécialités vétérinaires laisse l'opportunité aux pharmaciens d'officine d'améliorer ses compétences dans la surveillance des médicaments vétérinaires délivrés.

2. La reproduction chez les carnivores domestiques

2.1. Le cycle sexuel

À la différence des primates dont le cycle est basé sur la menstruation (Jour 1 du cycle = jour 1 de la menstruation), chez le chien et le chat, le cycle est basé sur l'œstrus qui est l'ensemble des phénomènes physiologiques liés à l'ovulation. Le jour 1 du cycle correspond au début de l'œstrus et l'accouplement n'est accepté que pendant l'œstrus.

On peut donc considérer l'œstrus comme le point de départ du cycle sexuel chez ces animaux.

2.1.1. Chez la chienne

La chienne est une espèce monoœstrienne, ovulant une à deux fois par an, le plus souvent au printemps et à l'automne.

L'ovulation a lieu en l'absence de mâles et à intervalles de temps réguliers, elle est donc dite spontanée. (GAYRARD, 2007)

Le cycle sexuel de la chienne dure en moyenne 7 mois, et il regroupe l'activité ovarienne et l'activité œstrale qui évoluent en parallèle (CONCANNON, 2011 ; CLOIX, 2011) :

- L'activité ovarienne, encore appelée cycle ovarien correspond à la fonction germinale de l'ovaire. Il y a maturation de follicules en vue de l'ovulation.

- L'activité œstrale, encore appelée cycle œstral correspond à l'ensemble des modifications périodiques morphologiques, histologiques et physiologiques des organes génitaux et des glandes mammaires, auxquelles sont associées des modifications comportementales.

Cette activité œstrale comprend quatre phases représentées en figure 1, qui sont :

- Le pro-œstrus : Il marque la reprise de l'activité sexuelle de la femelle, il correspond à la maturation du follicule ovarien et à l'imprégnation œstrogénique en fin de pro-œstrus.

- L'œstrus : Il y a maturation finale du follicule ovarien avec une importante sécrétion d'œstrogènes. Le follicule éclate et l'ovule est libéré.

Ainsi l'œstrus et le pro-œstrus représentent la phase folliculaire. Cette période ovulatoire est corrélée à l'étape de réceptivité sexuelle, dite acceptation du mâle.

- Le diœstrus : il correspond à l'étape de formation des corps jaunes à partir des follicules ovulés. C'est la phase lutéale qui s'achève à la régression des corps jaunes. Elle reste identique, que la chienne soit fécondée ou non, et débute dès le premier refus de saillie.
- L'anœstrus : Il correspond à l'intervalle entre deux cycles. On parle de repos œstral.

Lors de ces modifications hormonales de l'ovaire, deux types d'hormones sont sécrétés : les œstrogènes, principalement sécrétés par les follicules, durant la phase folliculaire, jusqu'à l'ovulation et la progestérone, en provenance majoritaire des corps jaunes ovariens après ovulation, principalement sécrétés durant la phase lutéale

Le taux de progestérone diminue ensuite pendant l'anœstrus. (OLSON, BOWEN, BEHRENDT et al, 1982 ; GAYRARD, 2007)



Figure 1 : Répartition des phases du cycle sexuel chez la chienne. (GAYRARD, 2007)

2.1.2. Chez la chatte

La chatte est une espèce à ovulation provoquée, et elle a une activité sexuelle saisonnière.

Ainsi, l'apparition de la cyclicité chez la chatte sera conditionnée par la durée quotidienne du jour, encore appelée photopériode. (GAYRARD, 2007)

Il existe deux types de cycles chez la chatte représentés en figure 2. (FONTBONNE, LEVY, FONTAINE et al, 2007 ; GAYRARD, 2007 ; CLOIX, 2011) :

Le cycle anovulatoire, qui est le plus fréquent ; l'ovulation est normalement provoquée par les stimuli tactiles de l'accouplement. L'absence de stimulation vaginale conduit à une absence d'ovulation.

Ce cycle comprend deux phases annuelles qui sont la saison de reproduction (ou saison sexuelle), il y a une alternance de succession d'œstrus et de diœstrus et la saison de repos sexuel qui correspond à la saison hivernale.

Le cycle pseudogestation qui se définit par une ovulation non suivie d'une gestation. Une phase lutéale s'installe, le corps jaune sécrète alors de la progestérone durant environ 35 à 40 jours, et l'œstrus suivant réapparaît généralement 7 à 10 jours plus tard.

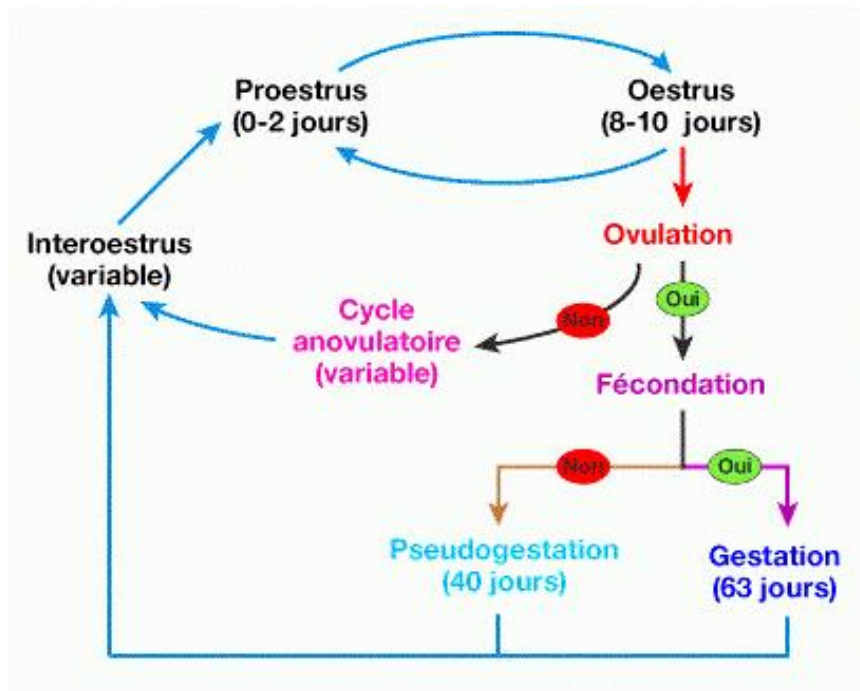


Figure 2 : Cycles œstraux chez la chatte. (GAYRARD, 2007)

2.2. Les chaleurs

2.2.1. Chez la chienne

Les chaleurs se déroulent pendant les deux premières phases du cycle sexuel. La notion comportementale d'acceptation ou non du coït prend toute sa définition. Les taux hormonaux évoluant durant les chaleurs sont représentés en figure 3. (CONCANNON, 2011 ; CLOIX, 2011)

Durant le pro-œstrus, la chienne est en chaleurs, mais n'accepte pas encore l'accouplement. Les ovaires subissent un remaniement intense et les follicules se développent et grossissent, sécrétant des œstrogènes à des taux de plus en plus élevés.

Lors de l'œstrus, la chienne devient réceptive au mâle et accepte le coït.

Le taux de sécrétion d'œstrogènes a atteint son maximum et commence à décroître.

Le taux de progestérone augmente suite à un phénomène de lutéinisation corticale pré-ovulatoire. Il s'ensuit le pic de LH (Hormone Lutéinisante), qui précède l'ovulation ; à cet instant, le taux de progestérone sécrétée par le corps jaune, passe le seuil des 25 à 30 nmol/L, et atteint un taux maximal durant le metœstrus, pour finalement diminuer pendant l'anœstrus en cas de non gestation, c'est à dire en l'absence de corps jaune gestationnel.

Ces chaleurs chez la chienne se traduisent par des écoulements sanguins durant deux semaines, une attraction des mâles environnants, des troubles du comportement, des fugues, et une excitabilité qui restent des contraintes au regard de leurs propriétaires. (PONCET, 2004)

La figure 3 montre que la période des chaleurs chez la chienne est le siège d'activités hormonales intenses :

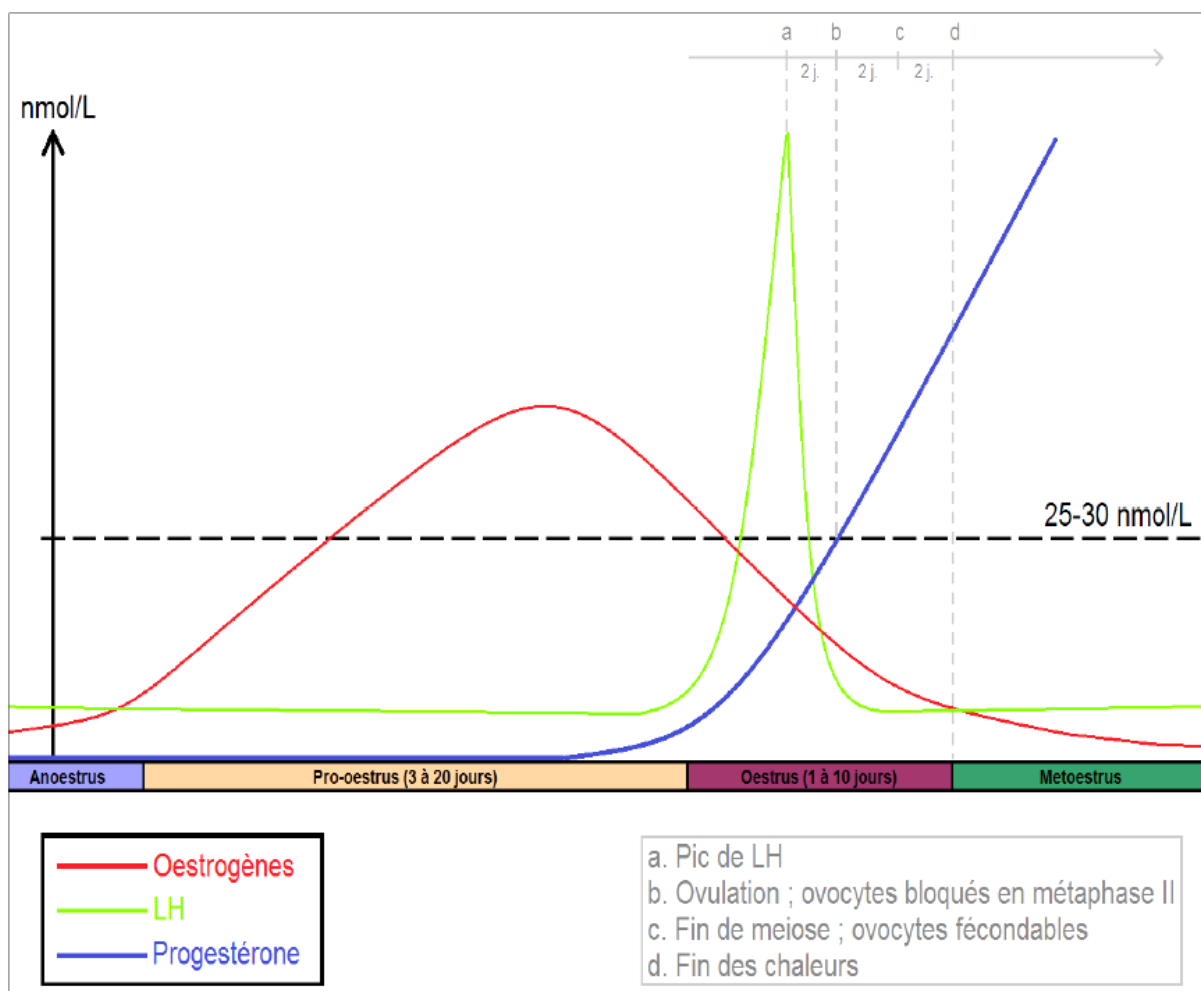


Figure 3 : Évolution des taux de sécrétions hormonales durant les chaleurs chez la chienne.
(CONCANNON, 2011)

2.2.2. Chez la chatte

La chatte va rentrer en chaleurs en moyenne toutes les deux à trois semaines durant cette saison sexuelle. (FONTBONNE, LEVY, FONTAINE et al, 2007)

Le pro-œstrus n'existe que chez une minorité de femelles. La plupart des chattes débutent directement les chaleurs en œstrus, avec l'acceptation de l'accouplement associée à des comportements exprimés de manière plus ou moins prononcés. (FONTBONNE, LEVY, FONTAINE et al, 2007)

La durée et la fréquence des chaleurs restent variables en fonction de l'état de l'animal, des conditions d'élevage, de la race qui joue un rôle important sur les chaleurs et leur cyclicité (les races à poils longs ont des chaleurs moins fréquentes et moins marquées que les races à poils courts), et de la saison (les chattes reviennent en chaleur après la saison hivernale). (FONTBONNE, LEVY, FONTAINE et al, 2007 ; DMV, 2011)

Les chaleurs chez la chatte présentent également un certain nombre d'inconvénients aux yeux des leurs propriétaires tels que des miaulements intenses et continus, des mictions, une attraction des mâles environnants, avec un fort risque de saillie non désirée si la femelle a libre accès à l'extérieur, et des troubles du comportement. (PONCET, 2004)

Ainsi, les désagréments des chaleurs chez la chatte et le fort risque de saillie conduisent d'autant les propriétaires de chat à utiliser des méthodes contraceptives efficaces.

2.3. Les hormones sexuelles

L'évolution du taux d'œstrogènes, de progestérone et des gonadotrophines durant le cycle sexuel chez la chienne et la chatte, dépend de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce complexe est responsable d'une véritable cascade hormonale au cours de laquelle divers organes endocriniens vont successivement être stimulés ou bien inhibés, on parle de rétrocontrôle ou *feedback* positif et négatif, comme l'illustre la figure 4.

La GnRH (Gonado Tropin Releasing Hormone ou Gonadolibérine) est sécrétée par l'hypothalamus et est libérée dans le système porte hypophysaire. La sécrétion pulsatile de GnRH et sa demi-vie courte (4 minutes) sont déterminantes dans les modalités de libération des gonadotrophines, LH (Luteinizing Hormone ou Hormone lutéinisante) et FSH (Follicule Stimulating Hormone ou Hormone folliculo-stimulante), qui agissent en corrélation sur l'ovaire durant le pro-œstrus et l'œstrus. (KESSLER, 2001 ; GAYRARD, 2007 ; CLOIX, 2011)

On note qu'il existe différentes GnRH dans le règne animal, ainsi la GnRH des mammifères est identique, en outre, chez les bovins, les ovins, les primates, les chiens et l'homme.

De plus, cette apparition de sécrétion pulsatile de GnRH correspond à la puberté chez les mammifères. (KESSLER, 2001)

La FSH est responsable de la croissance des follicules et elle fragilise la paroi de l'ovaire, en vue de la prochaine ovulation. Elle stimule également l'expression des récepteurs à la LH au niveau de la granulosa, qui est une couche de cellules folliculaires granuleuses entourant l'ovocyte.

La LH est responsable de la maturation des follicules. Mais, son rôle essentiel est dans le déclenchement de l'ovulation, après une élévation brusque et brève de son taux durant l'œstrus. Ce pic de LH, également appelé décharge ovulatoire, est spontané chez la chienne, et provoqué par stimulation chez la chatte.

Les hormones gonadotropes, qui produisent à leur tour deux hormones, jouent ainsi un rôle essentiel dans la régulation de la biosynthèse des stéroïdes sexuels par les ovaires :

- Les œstrogènes sécrétés, durant le pro-œstrus et l'œstrus, sont responsables des manifestations des chaleurs, et exercent un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus jusqu'à l'ovulation. (GAYRARD, 2007)
- La progestérone dont le rôle est de préparer l'utérus à une éventuelle gestation, exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, excluant momentanément toute autre croissance folliculaire par inhibition de synthèse des gonadotrophines.

Le complexe hypothalamo-hypophysaire n'est pas capable de finir le cycle sexuel, ainsi au niveau de l'utérus, l'endomètre synthétise des prostaglandines F2- α , lutéolytiques. (KESSLER, 2001)

On note que chez la chatte, espèce saisonnière, l'hypothalamus est stimulé en amont par la glande pinéale, par l'intermédiaire de la mélatonine. (GOERICKE-PESCH, 2010)

La figure 4 illustre de manière simplifiée les événements endocriniens durant le cycle sexuel. On constate que la GnRH est au sommet de l'organigramme, contrôlant les fonctions de reproduction par son action sur la libération des gonadotrophines. Par conséquent, cette représentation schématique laisse déjà présager les différentes interventions médicales possibles pour modifier les fonctions de reproduction via ces hormones.

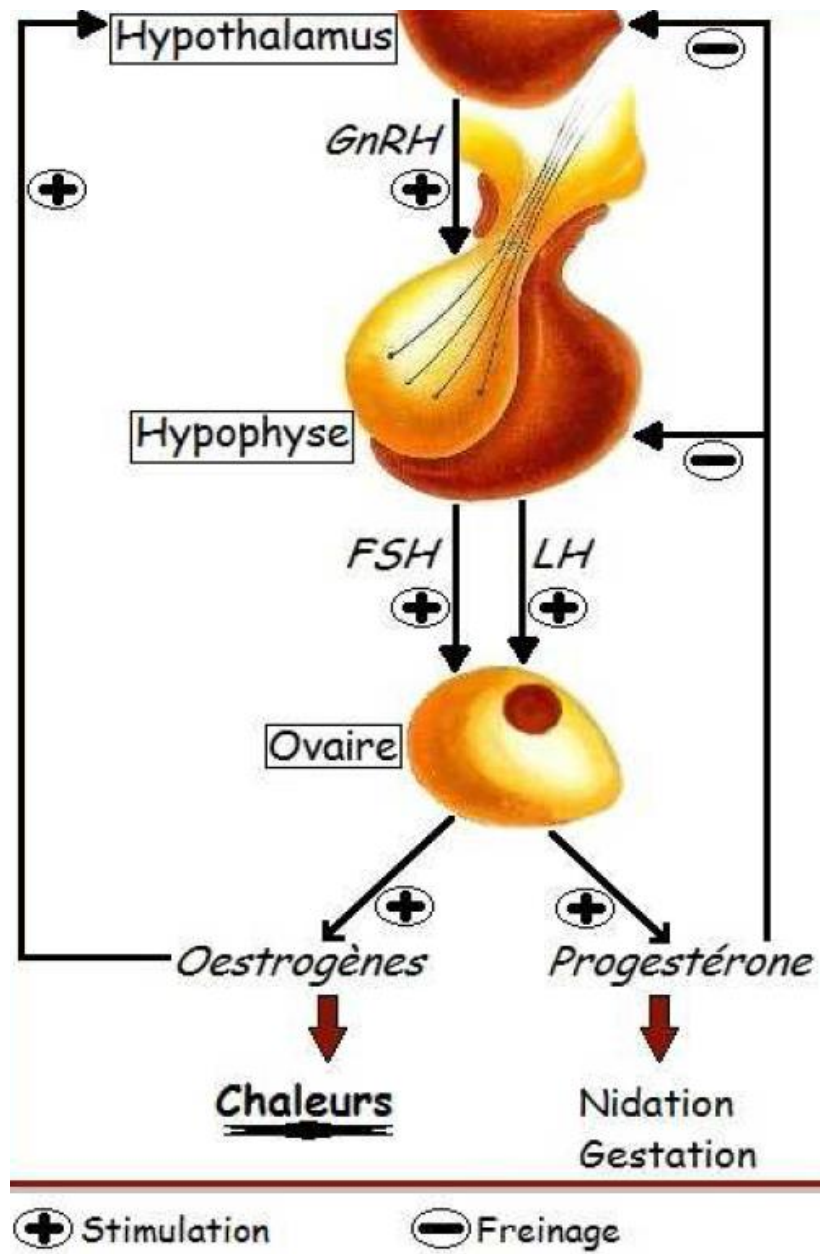


Figure 4 : Physiologie endocrinienne simplifiée de la chienne et la chatte. (CONCANNON, 2011)

3. La mise à profit des progestatifs oraux de synthèse dans la prévention des chaleurs et la maîtrise de l'œstrus chez les carnivores domestiques

La prévention des chaleurs et maîtrise de l'œstrus fait majoritairement appel à des stéroïdes de synthèse empêchant la survenue de l'ovulation. (GOERICKE-PESCH, 2010)

3.1. L'origine des progestatifs de synthèse

« La progestérone a été mise en évidence en 1934 à partir du corps jaune par BUTENANDT (Allemagne), WINTERSTEINER (États-Unis) et ALLEN (États-Unis), puis en 1937 à partir du cholestérol par BUTENANDT ». (CLOIX, 2011 ; FRANCONVILLE, 2011)

« Diverses expériences ont alors été réalisées démontrant que l'utilisation de la progestérone occasionnait l'inhibition temporaire de l'ovulation.

A partir de cet instant, ont débuté la mise au point et le développement des progestagènes de synthèse ». (BROERS, 1990 ; CLOIX, 2011)

3.2. Les rôles physiologiques et les activités des progestatifs

Les progestagènes présentent des actions complémentaires et variées, comprenant des effets anti-gonadotropes, progestatifs, œstrogéniques, androgéniques, mais également antiœstrogéniques, anti-androgéniques et anabolisants, d'où la nécessité d'une utilisation raisonnée de ces molécules.

3.2.1. L'activité anti-gonadotrope

Les progestagènes présentent une activité anti-gonadotrope en agissant comme la progestérone par blocage de l'activité stimulante de l'hypophyse sur les ovaires. (PRIGENT, 2001 ; FELDMAN et al, 2004)

Ce rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire entraîne une diminution de la GnRH par inhibition de toute sécrétion pulsatile, avec un effet retard variable, allant de quelques semaines à quelques mois.

La diminution consécutive de FSH et de LH, et par conséquent, l'inhibition de la décharge de LH, provoque une inhibition de la maturation folliculaire ; il y a alors, suppression de la synthèse d'œstrogènes, un blocage de l'ovulation et l'absence de formation du corps jaune, comme illustré en figure 5 (p.29).

On parle d'effet anti-œstrogène par action sur les récepteurs. (BROERS, 1990 ; PRIGENT, 2001 ; FONTBONNE et al, 2007)

3.2.2. L'activité progestative

L'activité progestative des progestagènes permet le maintien de la gestation et stimule le développement et la sécrétion des glandes de l'endomètre. (BROERS, 1990)

Dans le contexte de la maîtrise de la reproduction, cette action est néfaste car, elle présente des risques de métropathies, telles qu'une hyperplasie glandulo-kystique, un pyomètre.

On note que plus l'activité anti-gonadotrope est forte, plus l'action progestative est importante.

3.2.3. L'activité anti-œstrogène

L'activité anti-œstrogène des progestagènes diminue l'influence de l'œstradiol sur la kératinisation de l'épithélium et sur la trophicité de l'utérus, ce qui permet de contrôler les œdèmes et les saignements vaginaux. (BROERS, 1990)

3.2.4. L'activité anti-androgène

Les progestagènes présentent aussi une activité anti-androgène et diminuent le comportement sexuel, notamment la libido chez le mâle. (BROERS, 1990)

3.2.5. L'activité sur la glande mammaire

Les progestagènes stimulent le développement des acini par action directe sur la glande mammaire.

Les œstrogènes multiplient les canaux excréteurs, et les progestatifs sont à l'origine d'une hypertrophie mammaire. Cette observation est notamment fréquente chez les chattes. (PRIGENT, 2001)

On note que l'effet progestagène de ces progestatifs est jusqu'à 40 fois supérieur à celui de la progestérone.

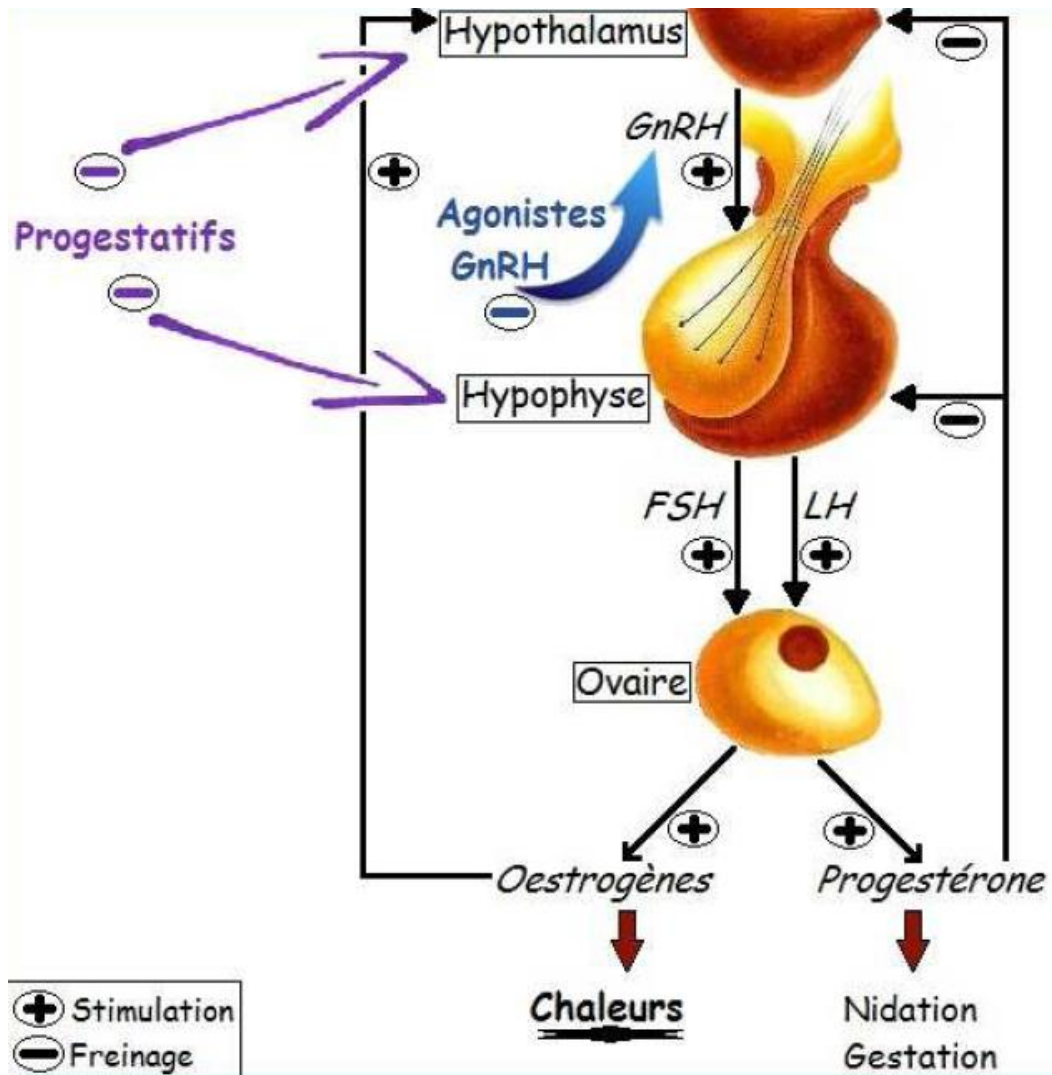


Figure 5 : Physiologie endocrinienne simplifiée et mode d'action des contraceptifs.
(PRIGENT, 2001)

3.3. Les indications des progestatifs

3.3.1. Chez la chienne

Les progestagènes, à activité anti-gonadotrope prédominante, sont indiqués afin d'obtenir une stérilisation réversible de la chienne, par action directe sur l'activité du cycle ovarien.

L'objectif étant la prévention ou la suppression des manifestations des chaleurs de manière momentanée ou pour une plus longue durée. Ils restent plus facilement utilisables que la progestérone. (PICAUVET, 1994 ; PRIGENT, 2001 ; FELDMAN et NELSON, 2004 ; FONTBONNE, LEVY, FONTAINE et al, 2007)

Trois méthodes peuvent être utilisées pour contrôler le cycle sexuel de la chienne.

Ainsi, l'administration des progestagènes peut se faire, soit en phase d'anœstrus, dans le but de prévenir l'œstrus de manière permanente ou définitive, chaque administration prolongeant l'anœstrus jusqu'au cycle suivant (BROERS, 1990), soit juste avant le pro-œstrus, dans le but de prévenir temporairement l'œstrus et d'en retarder l'apparition, reportant par conséquent le cycle à venir jusqu'à une période plus favorable pour le propriétaire.

Il est conseillé d'intervenir dans le mois précédant la date présumée des chaleurs. (BROERS, 1990 ; DMV, 2009 ; CBIP, 2001-2011)

Cette administration peut, enfin, se faire en début de pro-œstrus, afin d'interrompre et supprimer les chaleurs et de prévenir la fécondation.

La suppression de l'œstrus consiste à mettre un terme à un pro-œstrus débutant, par l'inhibition rapide de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires via une rétroaction négative des progestagènes administrés.

Il est vivement recommandé d'intervenir durant l'un des trois premiers jours des chaleurs, et non au-delà. (DMV, 2009 ; CBIP, 2001-2011 ; CLOIX, 2011)

3.3.2. Chez la chatte

Le cycle sexuel de la chatte peut être contrôlé, de même que chez la chienne, selon trois méthodes :

- en prévenant l'œstrus de manière permanente par administration de doses répétées durant la période d'anœstrus, de diœstrus ou parfois même au moment des chaleurs, les progestatifs empêchent l'apparition de ces dernières (BROERS, 1990),
- en prévenant temporairement l'œstrus par administration lors d'une période d'anœstrus ou lors de la saison sexuelle entre deux chaleurs. Les progestatifs retardent l'apparition de l'œstrus suivant. Cependant, de même que chez la chienne, il est

préférable d'intervenir dans le mois précédant la date présumée des chaleurs. (BROERS, 1990 ; CBIP, 2001-2011)

- ce contrôle du cycle peut se faire en supprimant les chaleurs par une administration dès les premiers signes des chaleurs, c'est-à-dire en début d'œstrus, les progestagènes inhibant la phase d'expression des chaleurs. De même que chez les chiennes, il est vivement conseillé d'intervenir durant l'un des trois premiers jours de l'œstrus. (BROERS, 1990 ; CBIP, 2001-2011 ; CLOIX, 2011)

3.4. L'utilisation pratique des progestatifs de synthèse oraux

Après avoir abordé les indications de ces progestatifs oraux chez la chienne et la chatte, les effets attendus et souhaités sur l'appareil génital sont donc des modifications caractéristiques du cycle œstral, avec un blocage temporaire de la cyclicité et un effet anovulatoire.

Il existe une classification des molécules, qui ont la même indication, selon leur ancienneté de création ; on parle de « génération ».

Ainsi, les molécules de première génération sont les plus anciennes et souvent les plus concentrées.

3.4.1. L'acétate de mégestrol

L'acétate de mégestrol est une hormone stéroïdienne de première génération, (BROERS, 1990) très active, à action retard, dérivée de la progestérone. Elle est disponible uniquement par voie orale. (FONTBONNE, LEVY, FONTAINE et al, 2007)

L'acétate de mégestrol possède une forte action anti-gonadotrope et une forte action progestative.

Cette hormone stéroïdienne de première génération a également une action anti-œstrogénique et elle ne présente aucune action androgénique.

L'acétate de mégestrol possède également une forte action glucocorticoïde, et une plus faible action minéralocorticoïde.

Cette molécule présente une affinité non sélective pour les récepteurs de la progestérone présents dans les organes cibles des hormones stéroïdes sexuelles, tels que l'ovaire, l'utérus et la mamelle. (CNPV, 2003 ; DMV, 2009)

Elle favorise également la production des facteurs de croissance (GH) et d'Insuline like Growth Factor (IGF 1-5), mais elle antagonise partiellement l'effet de l'insuline. (DMV, 2009)

« L'effet contraceptif de l'acétate de mégestrol n'est pas clairement élucidé.

Il pourrait résulter d'altérations des concentrations de GnRH et des gonadotrophines FSH et LH, induites par une action inhibitrice de la molécule au niveau hypothalamo-hypophyso-ovarien ou, de l'altération du transport des ovocytes et de la fécondation, liée à une perturbation des contractions tubulaires ou, de l'altération de l'implantation, engendrée par une modification de l'environnement utérin ». (DMV, 2009)

3.4.1.1. Les protocoles d'usage chez la chienne

L'acétate de mégestrol est employé pour une prévention temporaire et une interruption des chaleurs, ainsi que dans le traitement de la lactation de pseudogestation. (FELDMAN et NELSON, 2004 ; KUTZLER et WOOD, 2006)

Quelques précautions sont à prendre avant d'administrer de l'acétate de mégestrol chez les chiennes. « Elles doivent être ni pubères, ni en gestation, ni sous imprégnations œstrogéniques thérapeutiques, ni présenter de développement de tumeurs mammaires, ni sujettes à des infections utérines, ni sujettes à des insuffisances hépatiques, ni diabétiques, et enfin leurs chaleurs ne doivent pas avoir commencé depuis plus de trois jours ». (DMV, 2009)

On note ainsi un grand nombre de critères à exclure avant toute utilisation de cette molécule chez la chienne.

Le seul médicament à base d'acétate de mégestrol pour l'espèce canine commercialisé en pharmacie est CANIPIL® du laboratoire VETO-CENTRE BIOCANINA. Il est utilisé pour la prévention des chaleurs à la dose de 0,5 mg/kg/jour pendant 30 jours et pour l'interruption des chaleurs à la dose de 2 mg/kg/jour pendant 8 jours.

Lorsqu'il est administré dans les trois premiers jours du pro-œstrus selon la dose journalière recommandée, l'œstrus est supprimé dans 92 % des cas. (KUTZLER et WOOD, 2006)

Cette molécule reste cependant peu utilisée chez la chienne, contrairement à son usage chez l'espèce féline.

3.4.1.2. Protocoles d'usage chez la chatte

L'acétate de mégestrol est employé pour une prévention temporaire des chaleurs, une interruption des chaleurs, ainsi que dans le traitement des dermatites miliaires. (BROERS, 1990 ; DMV, 2009)

Il est déconseillé d'administrer l'acétate de mégestrol chez les chattes selon les mêmes critères que précédemment cités chez la chienne. (FELDMAN et NELSON, 2004 ; DMV 2011)

Les médicaments à base d'acétate de mégestrol pour l'espèce féline commercialisés en pharmacie sont utilisés pour la prévention et l'interruption, la spécialité FÉLIPIL® du laboratoire VETO-CENTRE BIOCANINA, à 5 mg tous les 15 jours en prévention (soit un comprimé tous les 15 jours) et à 5 mg/jour pendant 3 à 5 jours pour l'interruption (soit un comprimé par jour pendant 3 à 5 jours) ; seulement en prévention, les spécialités MÉGÉPIL® du laboratoire CLEMENT-THEKAN, et MÉGÉCAT® du laboratoire VETOQUINOL à 5 mg tous les 15 jours (soit un comprimé toutes les deux semaines), sans excéder une période de traitement de 18 mois consécutifs.

On sait que dans le cas de la prévention temporaire de l'œstrus, il est possible d'augmenter la fréquence de prise du comprimé, soit une administration journalière, lorsque le traitement est débuté durant la saison de reproduction. (BROERS, 1990)

3.4.2. L'acétate de médroxyprogestérone

L'acétate de médroxyprogestérone (MPA) est une hormone stéroïdienne de première génération, à action retard, dérivée de la progestérone. Cet effet retard permet d'envisager l'inhibition de l'œstrus durant une période prolongée, comparativement aux autres progestatifs. (KUTZLER et WOOD, 2006 ; DMV 2009)

L'acétate de médroxyprogestérone possède une très forte action anti-gonadotrope et une très forte action progestative.

Son action anti-œstrogénique et son action androgénique sont plus ou moins marquées.

De même que pour l'acétate de mégestrol, l'acétate de médroxyprogestérone présente une affinité non sélective pour les récepteurs de la progestérone présents dans les organes cibles des hormones stéroïdes sexuelles, tels que l'ovaire, l'utérus et la mamelle. (KUTZLER et WOOD, 2006 ; DMV 2011)

« L'effet contraceptif de l'acétate de médroxyprogestérone résulterait soit d'altérations des concentrations de GnRH et des gonadotrophines FSH et LH, induites par une action inhibitrice du progestatif au niveau hypothalamo-hypophyso-ovarien, ou de l'altération du transport des ovocytes et de la fécondation, liée à une perturbation des contractions tubulaires, ou de l'altération de l'implantation, engendrée par une modification de l'environnement utérin ». (DMV, 2011)

3.4.2.1. Les protocoles d'usage chez la chienne

L'acétate de médroxyprogestérone est employé pour une prévention temporaire ou permanente des chaleurs, une interruption des chaleurs, ainsi que dans le traitement de la lactation de pseudogestation. (FELDMAN et NELSON, 2004 ; BEIJERINK et al, 2007 ; DMV, 2009)

L'ensemble des précautions d'emploi est à prendre en considération avant toute administration d'acétate de médroxyprogestérone chez les chiennes. « Elles doivent être non pubères, lorsque la molécule est administrée par voie orale. En revanche, le traitement sous forme injectable peut être appliqué chez les femelles prépubères ; il est cependant souhaitable de laisser passer une première période de chaleurs afin de détecter une éventuelle affection de l'appareil reproducteur. Il faut s'assurer que la chienne n'est ni en gestation, ni sous imprégnation œstrogénique thérapeutique, qu'elle ne présente pas des cycles irréguliers, ni des tumeurs mammaires, au vu de la forte activité progestative, ni des affections de l'appareil reproducteur ou des antécédents de métropathies, telles qu'un dysfonctionnement génital, des infections utérines, et autres perturbations de l'appareil reproducteur, au vu de la forte activité progestative. Les chiennes sujettes à des insuffisances hépatiques, diabétiques (diabète sucré) et / ou dont les chaleurs ont commencé depuis plus de trois jours sont à exclure ». (DMV, 2009 ; PRIGENT, 2001)

Les médicaments à base d'acétate de médroxyprogestérone pour l'espèce canine commercialisés en pharmacie sont utilisés à des posologies différentes selon l'indication, le poids, mais également selon l'avis du vétérinaire traitant.

Cette notion de posologie personnalisée selon l'animal souligne la nécessité de maintenir une surveillance médicale de l'animal pendant la durée du traitement.

Ces médicaments sont commercialisés en pharmacie sous le nom des spécialités SUPPRESTAL[®] du laboratoire VÉTOQUINOL (qui manque fabricant depuis 2010), PERLUTEX[®] du laboratoire LÉO SANTÉ ANIMALE, et CONTROLESTRIL[®] du laboratoire CLEMENT-THEKAN, et présentent différents dosage pour une même spécialité.

3.4.2.2. Les protocoles d'usage chez la chatte

L'acétate de médroxyprogestérone est employé pour une prévention temporaire ou permanente des chaleurs, et beaucoup plus rarement pour une interruption des chaleurs. (KUTZLER et WOOD, 2006 ; DMV, 2009)

« Il est déconseillé d'administrer l'acétate de médroxyprogestérone chez les chattes non pubères, ou en gestation, ou sous imprégnation œstrogéniques thérapeutiques, ou présentant des cycles irréguliers, ou présentant des tumeurs mammaires, ou présentant des affections de l'appareil reproducteur ou des antécédents de métropathies telles qu'un dysfonctionnement génital, ou des infections utérines et autres perturbations de l'appareil reproducteur, ou sujettes à des insuffisances hépatiques, ou diabétiques, et dont les chaleurs ont commencé depuis plus de trois jours ». (DMV, 2009)

Les médicaments à base d'acétate de médroxyprogestérone pour l'espèce féline commercialisés en pharmacie sont présents dans les spécialités SUPPRESTAL[®] du laboratoire VETOQUINOL (qui manque fabricant depuis 2010), PERLUTEX[®] du laboratoire LÉO SANTÉ ANIMALE, CONTROLESTRIL[®] et HEBDO'PIL[®] du laboratoire CLEMENT-THEKAN.

On constate que depuis le rapport d'évaluation de la commission du 9 décembre 2003 sur les huit spécialités commercialisées, de nombreuses spécialités dont la date de mise sur le marché était dans les années 80, ont été retirées. (CNPV, 2003)

En effet, une demande d'harmonisation des libellés des conditions d'utilisation et des mentions supplémentaires relatives aux effets indésirables susceptibles d'être observés, a été exigée ; ces libellés doivent être ajoutées sur l'étiquetage extérieur et, le cas échéant, sur la notice.

Le libellé suivant sur les effets indésirables a pu 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 ». (CNPV, 2003)

Pour conclure sur l'utilisation pratique des progestatifs oraux, il faut retenir que leur utilisation devra être limitée aux chiennes et aux chattes répondant aux critères d'usage mais aussi limitée dans le temps.

Un tableau récapitulatif des progestatifs oraux commercialisés en pharmacie d'officine a été conçu pour rappeler les posologies selon les indications des spécialités encore commercialisées. (Annexe 1)

Malgré leurs précautions d'emploi, ces médicaments vétérinaires présentent différents « avantages » aux yeux des propriétaires.

3.5. Les avantages et les limites d'utilisation des progestatifs oraux de synthèse

Les avantages mentionnés permettent de se mettre à la place du propriétaire qui souhaite maîtriser les contraintes qu'occasionne le comportement sexuel de son animal.

Cependant, l'objectif de cette thèse étant de mettre en avant les limites d'utilisation des progestatifs oraux, les avantages, ci-dessous seront, néanmoins nuancés.

3.5.1. Les avantages principalement appréciés par les propriétaires

3.5.1.1. La réversibilité de la méthode contraceptive

La contraception chimique présente un critère de réversibilité qui paraît un avantage pour les propriétaires désirant conserver la possibilité d'une reproduction ultérieure, sans avoir à subir les modifications comportementales de leurs femelles en chaleurs, ni courir le risque d'une fécondation précoce et non désirée par exemple pour les chattes vivant à l'extérieur ou les chiennes côtoyant des congénères mâles.

Chez la femelle destinée à une reproduction ultérieure, la contraception chimique permet de reporter les chaleurs à une date ultérieure si ces dernières apparaissent à un moment inopportun comme un départ en vacances, une saison de la chasse, des journées de dressage, d'agilité ou de courses, ou même une présentation à des concours. (PRIGENT, 2001)

Il est important cependant de souligner le fait qu'un emploi sur le long terme ou à mauvais escient de tels traitements peuvent occasionner une stérilité irréversible. C'est pourquoi, aujourd'hui, les éleveurs n'utilisent presque plus les progestatifs oraux jugés trop dangereux.

3.5.1.2. La simplicité du procédé chimique

Le procédé chimique ne comprend ni risques anesthésiques, ni risques per ou post-chirurgical. En effet, les propriétaires se montrent souvent réticents vis-à-vis d'une chirurgie, et préfèrent opter pour la solution la moins risquée et la moins invasive à leurs yeux, occultant tous les effets engendrés par les progestatifs oraux de première génération.

La prise régulière de comprimés est réalisée par et chez le propriétaire. Néanmoins, l'observance du traitement n'est pas optimale et elle peut remettre en cause l'efficacité du procédé chimique.

3.5.1.3. Le prix attractif

L'avantage financier est le plus souvent cité par les propriétaires. En effet, le tarif d'une prescription de comprimés est plus abordable que la stérilisation chirurgicale, notamment lorsque l'on agit sur du court terme. Cependant, les propriétaires n'ont en général pas conscience du coût d'une contraception chimique sur le long terme, ce coût pouvant largement dépasser celui d'une contraception chirurgicale.

3.5.1.4. L'alternative à une stérilisation chirurgicale différée

Certains propriétaires peuvent avoir recours à la contraception chimique, dans l'attente d'une stérilisation chirurgicale différée, lorsque la femelle présente une activité sexuelle précoce, avec des premières chaleurs débutant avant le rendez-vous chirurgical prévu, ou lorsque l'état général de la femelle représente une contre-indication ponctuelle d'une anesthésie.

Néanmoins, dans le cadre de la prévention de tumeurs mammaires, il est déconseillé d'utiliser des progestatifs oraux même dans l'attente d'une stérilisation chirurgicale.

3.5.2. Les limites d'utilisation

Plusieurs notions limitant l'utilisation des progestatifs oraux ont déjà été notifiées précédemment.

Ainsi, l'objectif de ce paragraphe est seulement d'aborder quelques particularités.

Il est recommandé d'administrer une dose inférieure ou égale à celle recommandée par le fabricant pour toutes les spécialités commercialisées. (KUTZLER et WOOD, 2006)

La durée de la contraception n'est pas toujours parfaitement contrôlée.

En effet, l'intervalle de temps entre l'administration du traitement et la réapparition des chaleurs dépend de l'activité anti-gonadotrope, et comprend également des variations individuelles importantes. Cet intervalle est donc impossible à prévoir avec précision, la date de retour en chaleur restant parfaitement aléatoire, chaque traitement pouvant potentiellement engendrer des retards de cycle. (PICAVET, 1994)

L'administration hebdomadaire *per os*, généralement débutée en période anœstrale, peut devenir journalière lorsque le traitement est débuté durant la saison de reproduction (ou diœstrus). (BROERS, 1990)

Cependant, il est rapporté de fréquents cas d'échec thérapeutique avec l'administration *per os*, principalement causés par un oubli de la prise du traitement, une administration mal réalisée, des vomissements..., suscitant un véritable problème d'observance.

Dans le cas d'une administration de l'acétate de médroxyprogestérone chez une chatte gestante, il est préconisé d'interrompre le traitement jusqu'au 15^{ème} jour précédant la mise-bas.

Chez les femelles de race siamoise, il est nécessaire d'adapter une posologie davantage personnalisée, l'activité génitale de ces races étant parfois presque continue. (DMV, 2009)

Enfin, le blocage définitif de la cyclicité est également possible si l'administration du traitement a eu lieu avant la puberté, cela même sans surdosage. Il est donc recommandé d'employer ce traitement avec une extrême prudence en particulier si les femelles sont destinées à une reproduction ultérieure.

2^{ème} partie

Impact des effets indésirables des progestatifs oraux de synthèse, notifiés chez les carnivores domestiques, dans la littérature

En 2003, le rapport d'expertise de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire (CNPV) dénonçait le manque d'informations que reçoivent les futurs utilisateurs auprès des distributeurs d'acétate de mégestrol en particulier des pharmacies d'officine. Néanmoins, la pertinence d'une levée de l'exonération ne semblait pas encore fondée, compte tenu de la faible incidence des effets indésirables notifiés lors de l'étude. (CNPV, 2003)

Aujourd'hui, la littérature sur les effets indésirables des progestatifs oraux de synthèse s'étoffe et ces médicaments sont maintenant listés.

Dans cette deuxième partie, nous allons détailler les différents effets indésirables pour en évaluer la gravité et expliquer les risques de pathologies encourues pour les populations canine et féline.

Certains cas cités ci-dessous relatent le lien entre l'utilisation de l'acétate de mégestrol et l'apparition d'effets indésirables et de pathologies mais dans un autre contexte que leur utilisation pour la prévention ou l'interruption des chaleurs.

En effet, dans les années 80, l'acétate de mégestrol était indiqué également en dermatologie pour traiter les dermites miliaires du chat. Aujourd'hui, cette dermatose est traitée par corticothérapie.

D'autres cas concernent l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone, en injectable, employée en cas de satyriasis chez les carnivores domestiques, c'est-à-dire d'hypersexualité du mâle ou de comportement agressif.

Il était important de mentionner ces populations et surtout de montrer l'étendue des risques liés à l'utilisation de ces thérapeutiques sur la santé animale.

1. Les effets secondaires générés par l'acétate de mégestrol et l'acétate de médroxyprogestérone mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

L'acétate de mégestrol et l'acétate de médroxyprogestérone peuvent provoquer l'apparition d'affections de l'appareil génital (ou métropathies), des affections de la mamelle, du diabète sucré, de l'acromégalie, une lactation de pseudogestation persistante, un hypocorticisme, des

modifications du comportement, une polyphagie associée à une prise de poids, une modification de la fertilité sur le long terme. (KUTZLER, WOOD, 2006 ; CBIP, 2007 ; BHATTI, RAO, OKKENS et al, 2007)

L'épidémiologie est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1968 comme « l'étude de la distribution et des déterminants des états de santé et des maladies dans les populations humaines ainsi que des influences qui déterminent cette distribution ». Cette définition peut servir de modèle pour établir la fréquence d'apparition des affections citées par le Résumé des Caractéristiques du Produit et la corréler à différents facteurs risques dans le but d'une évaluation.

1.1. Le rythme d'administration

Une administration unique ou répétée de ces molécules, à action retard et à forte activité progestative, est susceptible d'engendrer différentes atteintes :

Des atteintes utérines comme des hyperplasies kystiques de l'endomètre :

BHATTI rapportait en 2007, une certaine corrélation entre le développement de l'hyperplasie kystique de l'endomètre et l'hypersécrétion locale des hormones de croissance responsables de l'apparition de tumeurs mammaires suite à l'administration répétée de progestatifs. (BHATTI, RAO, OKKENS et al, 2007)

Cependant, KOOISTRA, en 1997, excluait l'implication de la production en excès des hormones de croissance dans l'induction des hyperplasies glandulo-kystiques. (KOOISTRA, OKKENS, MOL et al, 1997)

Des vaginites, inflammations du vagin très fréquentes, peuvent également avoir une origine iatrogène.

En effet, ce déséquilibre de la flore bactérienne par manque d'efficacité du système immunitaire local peut être provoqué par l'effet contraceptif des progestatifs oraux de synthèse qui modifient l'environnement utérin. La prise en charge ne doit pas être négligée au risque de complications telles que des métrites ou une infertilité.

Par stimulation de la synthèse d'hormones de croissance, on observe aussi des atteintes de la mamelle, illustrées par un cas d'hyperplasie mammaire :

MACDOUGALL rapportait en 2003 le cas d'un jeune chat de un an et demi, traité pour pyodermite superficielle au menton (dermite miliaire) par acétate de mégestrol, à la posologie de 1 mg/kg/jour pendant 5 jours puis de 0,5 mg/kg/jour pendant 21 jours, deux mois consécutifs, présentait une hyperplasie mammaire fibroadénomateuse.

58 jours après ces injections, le jeune chat était léthargique avec une hésitation à la marche et il présentait un accroissement rapide et très important de toutes les glandes mammaires.

Cette hypertrophie était traitée par mastectomie, mais 80 jours après l'initialisation du traitement, le chat était euthanasié (néoplasie). (MACDOUGALL, 2003)

Le cas d'un hypocorticisme corrélé à l'utilisation d'acétate de mégestrol a également été publié. (MACDOUGALL, 2003)

Sa forte action glucocorticoïde peut être assimilée à l'effet des corticoïdes, qui en traitement prolongé, engendrent un rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysaire mettant au repos l'axe corticotrope. L'apparition de cet hypocorticisme iatrogène secondaire est néanmoins très dépendante de la sensibilité individuelle de l'animal aux corticoïdes.

Des modifications du comportement, telles que de l'agressivité, de l'apathie ou une certaine léthargie ont été notifiées avec la prise de progestagènes de synthèse. (MACDOUGALL, 2003)

HERRTAGE rapportait en 1985 le cas d'un vieux chat, de 10 ans, traité pour une dermite miliaire par administration prolongée acétate de mégestrol (5mg tous les jours pendant cinq ans). Le chat présentait une rétinopathie diabétique avec un signe de cécité de l'œil gauche apparu rapidement et associée à l'apparition d'un diabète sucré sévère. Il a été traité par insulinothérapie transitoire. Dans ce cas rare de rétinopathie diabétique apparue brutalement par la sévérité du diabète sucré, il n'y pas eu développement d'une insulino-résistance. (HERRTAGE, BARNETT, MACDOUGALL, 1985)

1.2. Le moment du cycle œstral pendant lequel l'animal est traité

Si l'administration est pratiquée trop tardivement après le début du pro-œstrus, à savoir au-delà du troisième jour, le traitement peut se révéler inefficace ; l'ovulation risquant de ne pas être bloquée, une éventuelle gestation en cas de fécondation reste alors possible.

L'emploi de progestatifs, durant les chaleurs, présente des risques accrus de complications telles que le pyomètre. (DMV, 2011)

Si l'administration est réalisée dans les jours qui précèdent ou qui suivent une saillie fécondante, un fort risque de difficultés lors de la mise-bas sera constaté, telles qu'une mortinatalité et une atonie utérine, qui se prolonge au-delà de la période de gestation, empêchant ainsi la mise-bas, et qui engage le pronostic vital de l'animal. (PRIGENT, 2001)

Si l'administration est réalisée avant la puberté, le traitement peut engendrer une stérilisation irréversible, bloquant le cycle sexuel en anœstrus définitif. (PRIGENT, 2001)

1.3. Le dosage utilisé

Le choix du dosage en fonction du poids de l'animal est primordial.

En effet, un sous-dosage est susceptible d'entraîner un échec thérapeutique, alors qu'un surdosage prédispose aux complications, telles que des pyomètres ou des tumeurs mammaires. (PRIGENT, 2001)

Tout traitement progestatif entraîne une affection tumorale de la mamelle de manière dose-dépendante. (SELMAN, WOLFSWINKEL, MOL, 1996; DAVID, 2010)

1.4. Les particularités liées à l'espèce et la molécule utilisée

Selon l'espèce traitée, on observe des spécificités :

Ainsi, chez les chiennes de race Greyhound, le traitement peut provoquer un gonflement des mamelles et une galactorrhée. (DMV, 2011)

Chez la chienne, les tumeurs mammaires observées sont majoritairement bénignes, allant du simple adénome tubulaire et papillaire, aux tumeurs complexes et mixtes, quoique bénignes.

On note une incidence plus élevée de tumeurs mammaires chez les chiennes âgées traitées, observée selon certaines études, qui pourrait s'expliquer par l'effet du traitement se cumulant avec l'apparition spontanée des tumeurs mammaires. (PICAVET, 1994)

Chez l'espèce féline, les protocoles des diverses molécules sont souvent établis selon une dose fixe par animal, et non basés selon le poids individuel de la chatte, ce qui peut se surajouter aux facteurs de risques d'apparition des effets secondaires. (GOERICKE-PESCH, 2010)

Selon la molécule utilisée, on observe des particularités :

Des notifications spécifiques liées à l'usage de l'acétate de mégestrol sont cités par plusieurs auteurs.

VAN DEN BROEK et O'FARELL rapportaient en 1994 que l'usage de l'acétate de mégestrol induisait une suppression de la sensibilité de la fonction adrénocorticale plus importante pour l'espèce féline, comparée à l'espèce canine. On note ainsi une sensibilité d'espèce à l'utilisation de cette molécule. (VAN DEN BROEK, O'FARELL, 1994)

Ensuite, BULMAN-FLEMING rapportait en 2008, le cas rare d'une chatte siamoise âgée de 12 ans, avec des antécédents à long terme de traitement à l'acétate de mégestrol pour la suppression de l'œstrus qui a présenté des vomissements et des douleurs abdominales. Une

adénomyose était diagnostiquée après une ovariohystérectomie. (BULMAN-FLEMING, 2008)

Le type de progestatif administré ne détermine cependant aucunement la nature histologique de la tumeur engendrée. (SELMAN, WOLFSWINKEL, MOL, 1996 ; DAVID, 2010)

De la même façon, d'autres auteurs décrivent des notifications spécifiques liées à l'usage de l'acétate de médroxyprogestérone.

Ainsi, certaines études antérieures ont démontré que l'emploi de l'acétate de médroxyprogestérone, même à faible dose, entraîne majoritairement l'apparition de tumeurs malignes. (STOVRING, MOE, GLATTRE, 1997)

Chez les femelles destinées à la reproduction, il est recommandé d'aviser le propriétaire quant à l'éventualité d'une importance accrue du complexe pyomètre et hyperplasie endométriale et d'émettre ainsi une certaine réserve sur l'emploi d'acétate de médroxyprogestérone lorsque des maternités ultérieures sont projetées, le prolongement de la phase d'œstrus pouvant devenir irréversible. (DMV, 2011)

2. L'influence des progestatifs oraux sur l'apparition de pathologies relatée dans la littérature

2.1. Les affections majoritairement induites

Les effets indésirables principalement retrouvés peuvent directement être liés à l'activité pharmacologique de la molécule, se différenciant le plus souvent en fonction du degré d'activité progestagène. (CBIP, 2007 ; GOERICHKE-PESCH, 2010) ; mais, ces effets indésirables peuvent également être indirects, et plus graves.

2.1.1. Les effets directs selon leur activité pharmacologique

Les effets indésirables directement liés à l'activité pharmacologique des progestatifs oraux sont mentionnés par ordre d'importance.

On note une incidence accrue de métropathies, regroupant les hyperplasies glandulo-kystiques de l'endomètre, les hypertrophies de l'utérus, les mucomètres, les métrites et les pyomètres. Mais, également, une incidence accrue de tumeurs mammaires, induites lors d'une hypersécrétion locale d'hormones de croissance.

L'incidence accrue de ces deux affections étant jugée les plus courantes, elles seront plus détaillées au prochain paragraphe par l'étude de cas cliniques.

Ces molécules de première génération sont en général considérées comme des stimulants des tumeurs hyperplasiques ou néoplasiques (PICAVET, 1994)

De l'hyperglycémie associée à du diabète sucré sont observés suite à un taux accru d'hormones de croissance. La synthèse anormale d'hormones de croissance entraîne donc des risques d'acromégalie et de diabète sucré par insulino-résistance. (SELMAN, VAN GARDEREN, MOL et al, 1995 ; SELMAN, WOLFSWINKEL, MOL, 1996)

WEIKEL, NELSON et RENO rapportaient en 1975, le cas de deux chiennes présentant un diabète sucré avec une cataracte bilatérale, une hyperglycémie et une glycosurie, après quatre années de traitement par acétate de mégestrol. On note donc un certain effet iatrogène de l'acétate de mégestrol administré à long terme. (WEIKEL, NELSON, RENO, 1975)

2.1.2. Les effets indirects

Certains effets secondaires peuvent apparaître indirectement ; ces effets sont cités selon leur fréquence d'apparition :

- une polyphagie associée à une prise de poids.
- une polyuro-polydipsie.
- une dépression légère associée à une léthargie.

- des symptômes d'acromégalie, observés suite à un taux accru d'hormones de croissance.
- une stimulation de la lactation de pseudogestation.
- une inhibition subclinique de la glande surrénale.
- le décès de l'animal.

2.2. L'incidence accrue du pyomètre et des tumeurs mammaires

Les atteintes de l'utérus et de la chaîne mammaire sont les principales affections dont l'incidence augmente considérablement sous imprégnation stéroïdienne iatrogène.

En effet, lors de la stéroïdogénèse, intervenant principalement durant les chaleurs, les stéroïdes sexuels retrouvés sont essentiellement les œstrogènes et les progestagènes. Leurs sécrétions associées en excès impliquent bien souvent le développement de tumeurs mammaires et/ou ovariennes, ainsi que des infections utérines type pyomètre. (FONTBONNE, LEVY, FONTAINE et al, 2007 ; CLOIX 2011)

2.2.1. Le pyomètre chez la chienne

Il s'agit de l'affection la plus importante chez la chienne liée au tractus génital.

Elle est très fréquente et correspond à une augmentation anormale des liquides utérins, associée à la présence de bactéries. (BROERS, 1990)

Classiquement, les signes de cette pathologie surviennent en moyenne 4 à 6 semaines après les chaleurs, allant de la période de fin d'œstrus jusqu'à 12 à 14 semaines après les chaleurs. (CNPV, 2003)

D'après la littérature, cette pathologie est liée à une dérivation progressive des équilibres hormonaux, associée à une sensibilité particulière de l'utérus à la progestérone et à une modification de l'expression des récepteurs stéroïdiens de l'endomètre, lui-même fragilisé par l'impact bactérien.

Ainsi, une imprégnation séquentielle par les œstrogènes, suivie d'une imprégnation prolongée par la progestérone, entraînent une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre, pouvant évoluer en mucomètre, ou en métrite puis en pyomètre. (CHEN, WRIGHT, LEE, 2001 ; CLOIX, 2011)

L'action de la progestérone peut être renforcée par une imprégnation des œstrogènes sur l'utérus, expliquant ainsi le moment de survenue d'un pyomètre, environ un à deux mois après les chaleurs. (MARINELLI, GABAI, WOLFSWINKEL et al, 2004)

Le pyomètre peut être d'origine naturelle, généralement chez les chiennes cyclées n'ayant encore jamais eu de portée.

L'origine du pyomètre peut également être iatrogène, induit par une utilisation non raisonnée de progestatifs, notamment ceux de première génération.

En effet, le développement d'un pyomètre dépend à la fois de la quantité administrée, de la durée d'utilisation de ces molécules et du moment d'administration (CHEN, WRIGHT, LEE, 2001 ; PRIGENT, 2001 ; SMITH, 2006 ; CLOIX 2011)

BHATTI rapportait en 2007, une croissance excessive de la muqueuse de l'utérus suite à une administration importante de progestérone ; l'utérus est alors fragilisé et plus sensible à une éventuelle infection.

Cette possible infection est le plus souvent d'origine bactérienne et peut survenir lors de l'ouverture du col pendant les chaleurs ou à la fin du metœstrus (2 mois après la fin des chaleurs). (BHATTI, RAO, OKKENS et al, 2007)

C'est pourquoi, l'utilisation des progestatifs durant les chaleurs est déconseillée. Cependant, KUTZLER rapportait en 2006, une plus faible incidence avec l'usage de l'acétate de mégestrol comparativement à l'emploi de l'acétate de médroxyprogestérone. (KUTZLER et WOOD, 2006)

2.2.2. Le pyomètre chez la chatte

Le complexe hyperplasie kystique de l'endomètre et pyomètre, est également l'une des affections endométriales les plus fréquemment retrouvées chez la chatte.

Elle est le plus souvent observée chez les femelles nullipares d'âge moyen ou avancé, et représente principalement la conséquence de l'augmentation des taux de progestérone en phase de pseudogestation. (BROERS, 1990 ; CLOIX 2011)

De même que chez la chienne, le déséquilibre hormonal suscite des bouleversements environnementaux et histologiques de l'utérus, prédisposant le milieu utérin à une croissance bactérienne. (CNPV, 2003 ; KESTIN, YILMAZBAS, YILMAZ et al, 2009 ; GOERICKE-PESCH 2010)

Ainsi, de même que chez la chienne, l'origine peut être naturelle, mais également iatrogène, suite à l'administration d'hormones exogènes, et particulièrement avec des progestatifs de première génération. (BROERS, 1990)

Le nombre de cas de pyomètre, d'origine iatrogène, notifié chez la chatte reste faible comparé à la chienne. Toutefois, on observe une similitude d'action des molécules pour les deux espèces. Ainsi, l'acétate de mégestrol semble avoir des répercussions moindres sur l'endomètre que l'acétate de médroxyprogestérone. (OEN, 1977)

2.2.3. Les tumeurs mammaires chez la chienne

Les tumeurs mammaires chez la chienne apparaissent hormono-dépendantes, comme l'indique l'effet de l'ovariectomie précoce.

L'emploi des molécules progestatives en tant que pilules contraceptives, peut occasionner une augmentation des risques de croissance tumorale des mamelles. (CNPV, 2003)

L'administration répétée de progestagènes, et surtout d'acétate de médroxyprogestérone, semble doubler le risque de tumeurs mammaires et augmente également le risque de tumeurs multiples.

Deux mécanismes d'action s'expriment. D'une part, les glandes mammaires, sous l'action de progestatifs endogènes ou exogènes, présentent un risque de développement anormal d'alvéoles et de conduits alvéolaires adjacents aux foyers épithéliaux et canaux de la

mamelle dépendante. (SELMAN, WOLFSWINKEL, MOL, 1996 ; BHATTI, RAO, OKKENS, 2007)

D'autre part, l'incidence accrue de cette affection chez les femelles recevant un traitement progestatif, est liée à l'induction par les stéroïdes d'une production ectopique excessive d'hormones de croissance au sein du tissu mammaire. (KUTZLER et WOOD, 2006 ; BHATTI, RAO, OKKENS, 2007)

Une étude publiée en 1981 rapportait une augmentation significative des nodules mammaires chez les chiennes traitées à l'aide d'acétate de médroxyprogestérone en vue de la prévention de l'œstrus. (VAN OS, VAN LAAR, OLDENKAMP et al, 1981)

Ces résultats suggèrent une stimulation du processus tumoral par l'acétate de médroxyprogestérone mais ils ne précisent pas la nature tumorale des nodules.

Un autre travail rapporte également un risque de tumeur mammaire, de toute nature, significativement augmenté, chez les chiennes ayant reçues un traitement progestatif par rapport à celles non traitées. (MISDORP, 1988)

Il est intéressant de remarquer qu'un des traitements thérapeutiques palliatifs de ces tumeurs mammaires proposés peut être l'utilisation d'agoniste de synthèse de la GnRH, la goséréline qui sera détaillé dans le prochain chapitre.

Des études réalisées par LOMBARDI en 1999 montrent un bénéfice important dans la réduction de la taille des tumeurs, une diminution du risque de métastases, et une augmentation de la durée de vie chez les chiennes atteintes de tumeurs mammaires.

L'utilisation d'agoniste de synthèse de la GnRH pourrait ainsi s'inscrire dans le cadre d'une première approche médicale de réduction du volume tumoral avant une intervention chirurgicale pour exérèse de la tumeur.

2.2.4. Les tumeurs mammaires chez la chatte

Le mécanisme d'action des stéroïdes exogènes ou endogènes est responsable d'affections fréquentes chez la chatte liées au tissu mammaire.

En effet, ces atteintes hyperplasiques et néoplasiques de la mamelle peuvent être observées durant la phase lutéale du cycle œstral, ou bien en début de gestation, ou encore après administration de progestatifs, notamment ceux de première génération, aboutissant parfois à des remaniements fibroadénomateux extensifs. (CNPV, 2003; GOERICKE-PESCH, 2010; CLOIX, 2011)

Selon certaines études, contrairement au mode d'action chez la chienne, les hormones de croissance n'interviennent aucunement. (MOL, VAN GARDEREN, SELMAN et al, 1995)

D'autres études ont démontré que la synthèse locale d'hormones de croissance, induite par un traitement progestatif, est suggérée comme étant l'un des facteurs impliqués dans le développement des hyperplasies fibroépithéliales mammaires. (DAVID, 2010 ; CLOIX, 2011)

Les tumeurs mammaires chez les chattes restent d'un pronostic plus sombre que chez les chiennes, car elles sont plus souvent métastasées.

De même que chez la chienne, l'effet cancérigène des progestatifs agit de façon dose-dépendante. (DAVID, 2010)

JACOBS rapportait en 2010, une série de trois cas d'adénocarcinome mammaire, entre 1990 et 2006, chez trois chats traités avec de l'acétate de médroxyprogestérone pour des troubles du comportement et des marquages urinaires.

Le premier chat recevait une dose de 25 mg/kg de médroxyprogestérone soit 100 mg en 16 injections durant 5 ans ; aucun effet secondaire n'était constaté pendant cette période.

6 années après la dernière injection, on détectait deux masses de 3 cm et 0,5 cm à côté de la glande mammaire. Une mastectomie a été réalisée mais le chat a récidivé deux fois avec des métastases, et fut euthanasié.

Le deuxième chat recevait une dose de 15mg/kg soit 100mg de MPA en 16 injections durant 6,5 années. Deux mois après la dernière injection, une masse de 2 cm apparaissait au niveau

des glandes mammaires. Après mastectomie, de multiples masses réapparaissaient, et il fut aussi euthanasié.

Le troisième chat recevait 14 mg/kg soit 100 mg de médroxyprogestérone en 7 injections pendant 6 ans.

Un adénocarcinome apparaissait longtemps après la dernière injection suivi de métastases dont le pronostic fut fatal. (JACOBS, HOPPE, PHOEHLMANN et al, 2010)

Cette publication confirme le fort pouvoir métastatique des tumeurs mammaires chez l'espèce féline.

D'autres études ont cependant démontré que l'emploi de l'acétate de mégestrol est uniquement susceptible d'induire des hyperplasies fibroépithéliales. (DAVID, 2010 ; CLOIX, 2011)

Ainsi, chez les chattes traitées à l'acétate de mégestrol, on observe une fibroadénomatose plutôt chez des femelles plus âgées (8 ans en moyenne). (HAYDEN, BARNES, JOHNSON, 1989)

Pour conclure, il est important de distinguer une tumeur mammaire d'une fibroadénomatose, car la gestion et le pronostic sont très différents.

3^{ème} partie

Comment pallier à ces risques ?

Comme il a été évalué précédemment, l'importance des effets secondaires des progestatifs oraux rend leur usage potentiellement dangereux.

Il convient donc de sensibiliser les équipes officinales sur la nécessité d'effectuer une déclaration de pharmacovigilance vétérinaire.

L'association nationale de la pharmacie vétérinaire d'officine (ANPVO) a pour missions de faire appliquer la réglementation du décret « prescription - délivrance » et de renforcer la place du pharmacien dans le dispositif de délivrance des médicaments vétérinaires.

D'autre part, aujourd'hui ces molécules sont toujours disponibles sur internet et ce moyen actuel de vente est dangereux : composition du produit, traçabilité, difficulté de surveillance.

1. La réalisation d'une fiche de bon usage de déclaration de pharmacovigilance vétérinaire destinée aux équipes officinales

1.1. Pourquoi déclarer au centre de pharmacovigilance vétérinaire ?

1.1.1. La définition de la pharmacovigilance vétérinaire

La pharmacovigilance vétérinaire se définit par la surveillance des effets principalement indésirables des médicaments vétérinaires, observés sur les animaux et les êtres humains, et l'évaluation scientifique des informations recueillies.

Depuis le décret 99-553 de juillet 1999, la notification des cas de pharmacovigilance vétérinaire est devenue obligatoire en France. Ce dispositif de surveillance a vu son champ d'application s'élargir avec la base de données Sentinel® qui regroupe plus de 20 000 cas de pharmacovigilance.

Un service de déclaration en ligne est disponible depuis 2010.

Son objectif est de surveiller en continu les risques et les bénéfices des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché pour contribuer à leur utilisation en toute sécurité.

1.1.2. Les acteurs et leurs rôles

Le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL) est le seul centre à recueillir les déclarations de tous les professionnels de santé comme il est schématisé sur la figure 6. Il est situé au sein de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (ENVL) et il a une mission d'évaluation, d'expertise et de formations. Il transmet ensuite les déclarations à l'ANSES via son Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV).

L'ANSES assure la mise en œuvre du système de pharmacovigilance vétérinaire en France. Elle informe l'Agence Européenne du Médicament Vétérinaire de l'évaluation des médicaments vétérinaires.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire (CNPV) évalue les informations, donne un avis sur les mesures à prendre, propose des enquêtes et des travaux, et informe l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) des effets indésirables survenant chez l'homme.

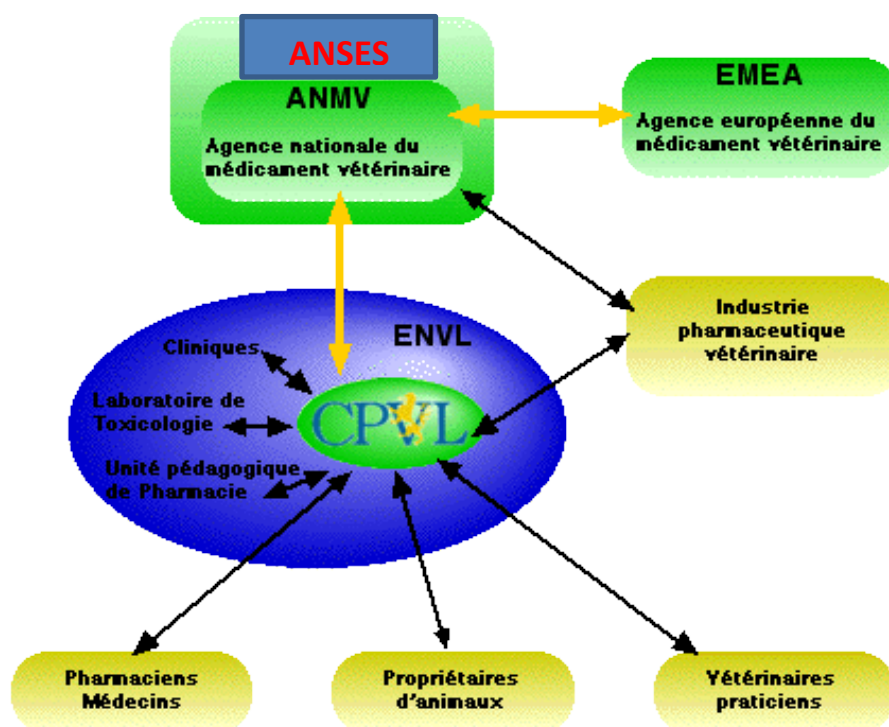


Figure 6 : Organisation de la Pharmacovigilance Vétérinaire en France. (CPVL, 2014)

1.2. Comment déclarer au centre de pharmacovigilance vétérinaire ?

Dans l'objectif d'une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité du médicament vétérinaire en post-AMM au sein des pharmacies d'officine, une fiche de bon usage de déclaration de pharmacovigilance vétérinaire pour les équipes officinales semble nécessaire.

La fiche de bon usage, qui figure page suivante, s'organise en différentes parties : tout d'abord, elle comporte un ensemble d'informations concernant la réalisation du document officiel, y est indiqué l'objet et les principales réglementations liées à la procédure ainsi que la démarche de déclaration expliquant le plus précisément possible l'effet indésirable.

Les documents qui se trouvent en annexe servent de modèle à la déclaration courriel, fax ou courrier.

Cette déclaration peut se faire également par télédéclaration sur le site <http://www.ansespro.fr/notificationMV/>, ou par un appel téléphonique au Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon dont les coordonnées sont :

Centre de Pharmacovigilance de Lyon

École nationale vétérinaire de Lyon

1 avenue Bourgelat

69280 Marcy l'Étoile

Tél. : 04 78 87 10 40

Fax : 04 78 87 45 85

Courriel : cpvl@vet-lyon.fr

Fiche de bon usage de pharmacovigilance vétérinaire

Pharmacie	Code	N°	Version	Nom de la procédure	Nombre de pages
Adresse					
Annexes 2 et 3 : Notifications pour l'animal et l'homme du site internet de l'ANMV www.anmv.afssa.fr à imprimer ou à télédéclarer (http://www.ansespro.fr/notificationMV)				Références : art R5141-103 à R5141-105-1 du code de la santé public	
Création le : Par : Validé le : Par :				Date d'application : Par : Date de réévaluation :	

Domaine d'application :

Cette procédure concerne la déclaration d'effets indésirables rapportés suite à la délivrance des médicaments vétérinaires.

Responsable :

Toute personne habilitée à déclarer au centre de pharmacovigilance vétérinaire.

Fait quoi :

Accueille le patient, écoute sa déclaration, collecte les informations, prend une décision, explique la procédure et rapporte un suivi.

Quand :

Très rapidement après la survenue de l'effet indésirable.

Comment :

- S'assurer d'une bonne confidentialité.
- Écouter attentivement le patient.
- Choisir le mode de déclaration.
- Cibler le patient concerné : animal ou homme.
- Faire une déclaration par espèce animale.
- Fournir le maximum d'informations : conditions d'administration, caractéristiques des animaux auxquels le médicament a été administré (espèce, âge), l'état sanitaire des animaux, l'environnement des animaux.

Où :

Au comptoir ou dans un local pour assurer plus de confidentialité.

Traçabilité :

Un exemplaire de la déclaration d'effet indésirable est à archiver.

2. La réalisation d'une fiche pratique : informations sur l'intérêt de stériliser son chat

A l'occasion d'un conseil vétérinaire, d'une vente d'un vermifuge et / ou d'un antiparasitaire externe pour un chaton, il est intéressant déjà d'aborder avec le propriétaire, le comportement sexuel de son animal.

En effet, l'orientation vers une consultation pubertaire chez le vétérinaire encourage le propriétaire à prendre conscience des avantages de la stérilisation pour la santé de son animal, par rapport à une contraception chimique.

C'est une méthode simple qui peut avoir des effets bénéfiques sur la santé et le comportement de l'animal.

Ainsi, réaliser précocement cette méthode de contraception sur un jeune animal sera un choix judicieux.

Les risques inhérents à la chirurgie restent discutables, car les deux principaux effets néfastes suite à l'emploi d'une contraception chimique sont l'apparition de tumeurs mammaires et le développement de pyomètre. Le meilleur traitement de ces deux affections reste la chirurgie bien souvent sur une femelle plus âgée et par conséquent on constate que les risques anesthésiques sont plus élevés que lors d'une chirurgie de convenance chez un animal jeune.

Chez le chat, elle est appelée castration et se caractérise par l'ablation des testicules. C'est une intervention bénigne sous anesthésie générale. La convalescence est rapide (1 à 3 jours).

Chez la chatte, la stérilisation correspond, le plus souvent, à l'ablation des ovaires (ovariectomie). C'est une intervention plus lourde que pour le mâle qui nécessite plus de surveillance chez le vétérinaire et de convalescence (15 jours).

Le constat de la surpopulation féline encourage les professionnels de santé à communiquer sur la stérilisation et ses avantages qui sont :

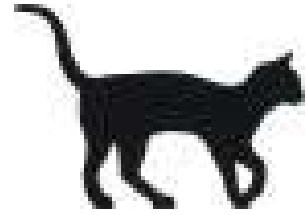
- d'éviter la naissance de chatons non désirés dont le maître est responsable et se doit de les garder ou de les faire adopter.
- de limiter le comportement gênant des mâles qui ont tendance à griffer et uriner pour marquer leur territoire surtout si la castration est réalisée avant la puberté.

- d'augmenter le lien d'affection avec son maître.
- d'arrêter les chaleurs des femelles et le comportement associé : miaulements, frottements, fugues. Leur espérance de vie pouvant même être rallongée.
- de limiter la mortalité féline en stoppant le besoin de recherche d'un partenaire pour se reproduire et cibler un territoire plus restreint. Par conséquent, diminuer les bagarres au risque d'abcès, les accidents routiers, de parasitages et de contaminations virales.

Cette fiche pratique se veut abordable par tout public, elle a donc été réalisée pour être simple et visuelle.



Chat non stérilisé Chat en danger



La stérilisation c'est :

- ✓ Protéger sa santé



- ✓ Lutter contre la surpopulation

Pas de ménopause !



1 chat non stérilisé

=

15 à 20 chatons par an

- ✓ Augmenter l'affection pour son maître



3. Les perspectives d'avenir

Le contrôle de l'œstrus chez la chienne et la chatte reste une nécessité, d'une part pour la collectivité afin de maîtriser la population surtout féline et ainsi d'éviter les abandons et l'euthanasie, d'autre part sur le plan individuel pour éviter les contraintes sexuelles et prévenir des maladies.

Actuellement, la contraception chimique est encore beaucoup sollicitée par les propriétaires surtout de chatte et ces pratiques de méthode contraceptive chez les vétérinaires se réalisent encore trop souvent malgré les effets secondaires connus. On peut s'interroger maintenant sur de nouvelles alternatives.

3.1. Chez la chienne

3.1.1. L'implant d'agonistes GnRH

Depuis la découverte de la GnRH, en 1971, comme principal facteur hypothalamique régulant la libération des gonadotrophines, de nombreux travaux ont été expérimentés pour synthétiser des analogues à ce décapeptide, notamment la synthèse d'agonistes GnRH.

Ces agonistes GnRH ont une affinité pour le récepteur à la molécule naturelle et une efficacité qui les caractérisent. Ainsi, ils peuvent inhiber la fonction des organes génitaux ou empêcher la puberté aussi bien chez les animaux mâles que femelles.

On trouve la goséréline, la buséréline, la nafaréline, l'azagly-nafaréline, la desloréline et la triptoréline, dont la demi-vie est plus longue que la molécule naturelle.

« L'existence d'une période réfractaire après une stimulation par un analogue de structure d'une hormone est un phénomène commun en biologie ». (CATT, HARWOOD, AGUILERA et al, 1979)

Il convient donc, maintenant, d'expliquer le phénomène de désensibilisation des cellules gonadotropes en présence d'agonistes GnRH ; plusieurs explications s'associent. (KESSLER, 2001)

Un premier phénomène est la diminution du nombre de récepteurs à la GnRH à la surface des cellules gonadotropes lorsque celles-ci sont exposées en continu, à un agoniste.

D'autre part, il y a la formation d'agrégats de récepteurs nécessitant une quantité importante d'agoniste et une quantité plus faible pour leur maintien, qui rendent les cellules réfractaires à toute autre stimulation.

Enfin, il y a également inhibition de la synthèse des gonadotrophines pendant cette période.

En conclusion, l'interruption fonctionnelle de l'axe gonadohypophysaire par les agonistes GnRH se fait donc par blocage ou "désensibilisation" des récepteurs à la GnRH au niveau de l'hypophyse, lorsque la dose d'agonistes GnRH administrée est faible et qu'elle se fait de manière continue (à long terme). (Voir figure 4 pour comparer au mécanisme d'action des progestatifs)

Actuellement une seule spécialité vétérinaire contenant un analogue de la synthèse de la GnRH est commercialisée en France sous forme d'implant longue action : SUPRELORIN® (la desloréline), dont l'Autorisation de Mise sur le Marché a été obtenue uniquement dans l'indication de la castration chimique du chien mâle en France.

Mais, de nombreuses études ont été réalisées, car « une partie de l'intérêt porté au chien est que l'espèce canine représente un modèle pour tester les pharmacocinétiques des spécialités utilisant les analogues de la GnRH chez l'homme, et que les affections prostatiques, fréquentes chez le chien, ont été utilisées comme modèle animal de ces affections chez l'homme ». (KESSLER, 2001)

Ainsi, l'installation de l'implant en période d'œstrus chez la chienne induit des chaleurs dans un premier temps, avant d'entraîner la stérilisation chimique attendue. (GOBELLO, 2007)

Une étude a néanmoins mis en évidence une prévention de l'induction de l'œstrus chez les chiennes prépubères traitées autour de 4 mois d'âge. (TRIGG, DOYLE, WALSH et al, 2006)

L'implant présente donc de nombreux avantages, tels que une facilité d'administration, une sécurité pour l'animal en évitant ou reportant l'anesthésie et la chirurgie, et c'est une technologie innovante et réversible.

Mais, chez la chienne, des inconvénients majeurs se heurtent à son utilisation : celui de choisir le moment du cycle le plus opportun pour mettre l'implant, celui de la nécessité de renouveler régulièrement l'implant (tous les 6 mois), et surtout un tarif très onéreux.

La contrainte de l'effet stimulant de départ de la GnRH peut-être solutionnée par l'administration d'un traitement progestagène de courte durée par voie orale. (CORRADA, HERMO, JOHNSON et al, 2006)

Ainsi, «un traitement utilisant un implant sous cutané de desloréline couplé à une administration orale d'acétate de mégestrol a mis en évidence que le progestagène utilisé semblerait inhiber la manifestation de l'œstrus induit par la mise en place de l'implant contenant l'agoniste de la GnRH ». (KESSLER, 2001)

Une autre spécialité, GONAZON[®] (l'azagly-nafaréline) est également un agoniste de la GnRH reproduisant le même processus contraceptif que la desloréline.

Elle engendre le blocage de la fonction ovarienne par inhibition prolongée de la synthèse des gonadotrophines.

Cet implant, employé dans l'Union Européenne, n'est plus autorisé en France pour la prévention de l'œstrus chez la chienne.

On peut conclure que l'utilisation des agonistes de la GnRH en protocole de contraception chez la chienne n'apparaît pas encore suffisamment cernée pour être utilisée en routine.

Des essais cliniques utilisant les antagonistes de la GnRH seraient une autre piste. (KESSLER, 2001)

3.1.2. Les antagonistes GnRH

Les antagonistes de la GnRH agissent en compétition avec les molécules de GnRH naturelles pour bloquer les récepteurs des cellules gonadotropes.

Leur action se réaliserait en plusieurs phases, une phase immédiate d'interruption du signal et d'absence de sécrétion de LH suivie d'une inhibition de la synthèse par les cellules gonadotropes des gonadotrophines et d'une diminution de la synthèse des récepteurs à la GnRH par ces mêmes cellules. (KESSLER, 2001)

L'avantage de ce mode d'action est que l'effet souhaité est direct, contrairement à celui des agonistes GnRH.

3.1.3. L'immunocontraception : vaccin contraceptif réversible

L'immunocontraception représente la prévention de la fécondation par un mécanisme immunologique. (JACQUEMAIN, 2003)

La surpopulation d'animaux sauvages dont les chats errants, au Canada, aux États-Unis et en Australie a conduit à l'élaboration de vaccins contraceptifs. (CBIP, 2007)

Les vaccins à GnRH provoquent la production de concentrations élevées d'anticorps à GnRH et peuvent prévenir la gestation chez les chiennes mais aussi les chattes.

Les premiers résultats d'immunocontraception anti-GnRH obtenus sur des rongeurs sont encourageants. La suppression des contraintes du comportement sexuel et le procédé réversible par immunisation anti-gonadolibérine peut séduire de nombreux propriétaires d'animaux de compagnie.

Associé à un rappel annuel de vaccination, l'immunisation anti-GnRH peut permettre une maîtrise acceptable de la reproduction et des périodes de chaleurs des chats et des chiens.

La particularité de l'immunisation anti-GnRH est que cette méthode pourrait être applicable à la fois aux mâles et aux femelles.

Néanmoins, aucune étude chez les carnivores domestiques n'a été faite, car la recherche se porte plutôt sur la libération prolongée d'analogues de la GnRH par des implants sous-cutanés.

3.2. Chez la chatte

3.2.1. L'implant d'agonistes GnRH

Les analogues de la GnRH chez les félins ont été très peu étudiés.

Dans une communication récente, MUNSON et ses collaborateurs ont exposé les résultats de leurs travaux sur l'utilisation d'implants contenant 6 mg de desloréline chez dix chattes adultes. Mais une grande hétérogénéité du comportement des animaux en termes de reprise de cyclicité ovarienne et du comportement d'œstrus a ensuite été observée. (MUNSON, ASA, BAUMAN et al, 2000)

Ces résultats concluent qu'un implant d'agoniste de la GnRH semble supprimer la cyclicité chez les chattes, mais des études complémentaires de confirmation restent nécessaires.

3.2.2. Les implants de mélatonine

La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale du cerveau en l'absence de lumière. Quand elle atteint un taux suffisant, c'est-à-dire quand il y a peu de lumière, elle empêche l'apparition des chaleurs.

Les implants de mélatonine sont couramment utilisés chez les animaux saisonniers de rente, tels que la chèvre ou la brebis, dans le but d'amener les femelles du troupeau en activité sexuelle anticipée, selon la période désirée par l'éleveur.

Le relargage progressif de mélatonine dans l'organisme permet une simulation des jours courts durant le printemps ou l'été, même si les animaux perçoivent visuellement des jours longs. Cela engendre une stimulation de la libération pulsatile de LH et une reprise de l'activité sexuelle, rendant toute saillie possible. (COUAILLER, 2005)

L'emploi de la mélatonine chez la chatte, qui est une espèce saisonnière, présente un intérêt en tant que traitement photopériodique. La libération continue de mélatonine permet de mimer les jours courts, simulant des pseudo-périodes de repos sexuels. (GOERICKE-PESCH, 2010)

Un traitement *per os* quotidien entraîne une suppression réversible de l'œstrus, sans effets secondaires associés. Cependant, l'observance du traitement chez la chatte durant 30 à 35 jours est difficilement réalisable.

C'est pourquoi, un système d'implant, délivrant de la mélatonine en continue, administré en sous-cutané, en période d'œstrus ou lors d'un inter œstrus, permet une suppression temporaire et réversible de l'œstrus, de manière efficace, sans l'induction d'effets secondaires cliniquement détectables.

L'œstrus est reporté sur une période de 2 à 4 mois, quelle que soit le moment du cycle initiant le traitement et la fertilité est préservée. (GOERICKE-PESCH, 2010)

CONCLUSION

Nous avons donc par ce travail montré l'importance de la déclaration de pharmacovigilance vétérinaire pour réagir rapidement face aux effets indésirables des médicaments vétérinaires commercialisés. D'autre part, le rôle du pharmacien en pratique vétérinaire s'inscrit en coordination et non en concurrence du vétérinaire pour informer et conseiller les propriétaires, surtout de chat, à stériliser leur animal.

Dans un contexte d'évolution du marché du médicament vétérinaire, les progestatifs de synthèse oraux, de première génération, c'est-à-dire, l'acétate de mégestrol et l'acétate de médroxyprogestérone restent les molécules majoritairement employées pour la contraception chimique chez la chienne et la chatte.

Toutefois, l'activité contraceptive de ces derniers est rarement conduite sans l'apparition d'effets indésirables. Ceux-ci sont quasiment systématiques et peuvent apparaître dès la première administration, même si, d'une manière générale, ils s'observent après un traitement sur le long terme. La prescription de ces contraceptifs est donc justifiée et elle doit être respectée.

Ces progestatifs de synthèse sont les plus à risque, de par leur très forte activité progestagène, elle-même corrélée à une activité anti-gonadotrope importante, faisant de ces molécules des contraceptifs puissants et efficaces dans la maîtrise des cycles chez la chienne et la chatte.

Les effets indésirables majoritairement observés dans la littérature sont des pathologies utérines et des tumeurs mammaires.

Des études récentes ont montré des perspectives d'avenir tournées vers de nouveaux moyens contraceptifs chimiques, tels que les agonistes de la GnRH chez la chienne, ou les implants de mélatonine chez la chatte ou même une autre méthode appelée immunocontraception. Ces méthodes restent à ce jour peu employées chez les espèces canine et féline en France, n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché ou présentant encore trop d'effets secondaires, mais elles représentent une alternative susceptible de remplacer les progestatifs d'aujourd'hui.

Le vétérinaire reste le seul habilité à poser un diagnostic après l'examen clinique de l'animal et à prescrire. Mais le pharmacien peut avoir un rôle dans la surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires. Par son devoir de déclarer au centre de pharmacovigilance vétérinaire, et d'informer sa patientèle, il s'inscrit dans un nouveau rôle de Santé Publique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AGENCE RÉGIONALE DE SANTÉ BOURGOGNE (ARS) 2012

Disponible sur

http://www.ars.bourgogne.sante.fr/fileadmin/BOURGOGNE/publications/ARS/DSP/Pharmacie/En_bref_N_16_aout_2012.pdf

(page consultée le 11/08/2013)

ARORA N., SANDFORD J., BROWNING G.F., SANDY J.R., WRIGHT P.J.

A model for cystic endometrial hyperplasia, pyometra complex in the bitch

Theriogenology 2006, 66(6-7) : pp.1530-1536.

BEIJERINK N.J., BHATTI S.F.M., OKKENS A.C., DIELEMAN S.J., MOL J.A.,
DUCHATEAU L., VAN HAM L.M.L., KOOISTRA H.S.

Adenohypophyseal function in bitches treated with medroxyprogesterone acetate

Domestic Animal Endocrinology 2007, 32(2) : pp.63-78.

BEIJERINK N.J., BHATTI S.F.M., OKKENS A.C., DIELEMAN S.J., DUCHATEAU L.,
KOOISTRA H.S.

Pulsatile plasma profiles of FSH and LH before and during medroxyprogesterone acetate treatment in the bitch

Theriogenology 2008, 70 : pp.179-185.

BHATTI S.F.M., RAO N.A.S., OKKENS A.C., MOL J.A., DUCHATEAU L., DUCATELLE
R., VAN DEN INGH T.S.G.A.M., TSHAMALA M., VAN HAM L.M.L., CORYN M.,
RIJNBERK A., KOOISTRA H.S.

Role of progestin-induced mammary-derived growth hormone in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia in the bitch

Domestic Animal Endocrinology 2007, 33(3) : pp.294-312.

BROERS P.

Abrégé de reproduction animale

Publication Intervet International B.V. 1990 : 336p.

BRONSON R.T.

Age at death of necropsied intact and neutered cats.

American Journal of Veterinary Research 1981, 42 (9) : pp.1606-1608.

BRONSON R.T.

Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds.

American Journal of Veterinary Research 1982, 43 (11) : pp.2057-2059.

BULMAN-FLEMING J.

A rare case of uterine adenomyosis in Siamese cat

Canadian Veterinary Journal 2008, 49 : pp.709-712.

CATT KJ, HARWOOD JP, AGUILERA G, DUFAU ML

Hormonal regulation of peptide receptor and target cell responses.

Nature, 1979, 280 : pp.109-116.

CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE (CBIP)
VÉTÉRINAIRE.

Folia veterinaria BCFI CBIP archives 2001-2011.

Disponible sur

<http://www.cbip-vet.be/fr/frinfos/frfolia/07FVF1a.pdf>

(pages consultées le 24/07/2013).

CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE DE LYON (CPVL)

Disponible sur

<http://www2.vetagro-sup.fr/serv/phar.php>

(pages consultées le 27/02/2014).

CHEN Y.M., WRIGHT P.J., LEE C.S.

A model for the study of cystic endometrial hyperplasia in bitches

J. Reprod. Fertil. Suppl. 2001, 57 : pp.407-414.

CHEN J.C., BELLENGER C.R.

Obese appearance, mammary development and retardation of hair growth following mégestrol acetate administration to cats.

J. small Anim. 1987, 28 : pp.1161-1167.

CHURCH D.B., WATSON A. D. J., EMSLIE D. R, MIDDLETON D. J., TAN K., WONG D.

Effects of progesterone and mégestrol on plasma adrenocorticotrophic, insulin and insulin-like growth factor-1 concentrations in cats

Research in Veterinary Science 1994, 56 : pp.175-178.

CLOIX C.

La contraception chimique chez la chienne et la chatte : Réalisation d'une enquête sur les pratiques en clientèle vétérinaire.

Thèse Vétérinaire Lyon 2011, 111p.

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE (CNPV)

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

Rapport d'expertise 2003.

Disponible sur

<http://www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance/ANMV-CNPV-038-03-Final.pdf>,

(pages consultées le 28/11/2008).

CONCANNON P.W.

Endocrinologic control of normal canine ovarian function

Reprod. Domest. Anim 2009, 44 : pp.3-15.

CONCANNON P.W.

Reproductive cycles of the domestic bitch

Anim. Reprod. Sci. 2011, 124 : pp.200-210.

CONCANNON P.W, ENGLAND G., VERSTGEN J., LINDE-FOSBERG C.

Recent advances in small animal reproduction

International Veterinary Information Service 2003.

CORRADA Y., HERMO G., JOHNSON C.A., TRIGG T.E., GOBELLO C.

Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrous bitches

Theriogenology 2006, 65 : pp.366-373.

COUAILLER J.

Reproduction des animaux d'élevage

Editions Educagri, 2005 : 409p.

DAVID J.L.M.

Étiopathogénie des tumeurs mammaires chez la chatte : actualisation des connaissances

Thèse Vétérinaire Créteil, 2010 : 99p.

DE LAS MULLAS M.J, MILLAN Y., BAUTISTA M.J., PEREZ J., CARRASCO L.

Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change : an immunohistochemical study

Research in Veterinary Science 2000, 68 (1) : pp.15-21.

DESACHY F.

Conseil vétérinaire à l'officine pour les animaux de compagnie

Editions Groupe Liaisons, 2003, 9 : pp.135-145.

DICTIONNAIRE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES (DMV)

Éditions du Point Vétérinaire 2009 et 2011.

FÉDÉRATION DES SYNDICATS PHARMACEUTIQUES DE FRANCE (FSPF)

Lettre ouverte, Paris 22 mai 2013.

Disponible sur :

<http://www.lepharmacien.fr/dmdocuments/lettre-ouverte-veterinaires.pdf>

FELDMAN E.C., NELSON R.W.

Canine and Feline Endocrinology and Reproduction

Editions Saunders 2004 : pp.847-850.

FONTBONNE A., LEVY X., FONTAINE E., GILSON C.

Guide Pratique de Reproduction Clinique canine et feline

Editions Med'com 2007 : 272p.

FRANCONVILLE E.

État des lieux de la contraception estroprogestative en France 2010

Thèse Vétérinaire Lille 2011 : 96p.

GAYRARD V.

Physiologie de la reproduction des mammifères. [en ligne]

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2007

Disponible sur <http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/poly-reprod-2009.pdf>,
(pages consultées le 12/07/2013).

GOBELLO C.

New GnRH analogs in canine reproduction

Anim. Reprod. Sci. 2007, 100 : pp.1-13.

GOERICKE-PESCH S.

Reproduction control in cats : new developments in non-surgical methods

Journal of Feline Medicine and Surgery 2010, 12 (7) : pp.539-554.

GUIRAL-TREUIL V.

Les exigences réglementaires en matière d'innocuité pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires spécifiques par rapport au médicament humain.

Thèse vétérinaire Lyon 2002 : 121p.

HAYDEN D.W., BARNES D.M., JOHNSON K.H.

Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats : a retrospective study

Vet. Pathol. 1989, 26(2) : pp.104-113.

HAYDEN D.W., NIELSEN S.W.

Feline mammary tumors.

J. Small. Anim. Pract 1971 : pp.687-697.

HERRTAGE M.E., BARNETT K.C., MACDOUGALL D.F.

Diabetic retinopathy in a cat with megestrol acetate induced diabetes

J. Small. Anim. Pract 1985, 26 : pp.595-601.

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 (14) : pp.227-280.

JACOBS T.M., HOPPE B.R., PHOEHLMANN C.E., FERRACONE J.D., SORENMO K.U.

Case report : Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990-2006)

Journal of Feline Medicine and Surgery 2010, 12 : pp.169-174.

JACQUEMAIN P.

L'immunocontraception chez l'animal

Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine de Créteil, 2003 : 131p.

KESSLER D.

Perspectives d'utilisation des administrations chroniques d'agonistes et d'antagonistes de la GnRH en médecine vétérinaire

Thèse Vétérinaire Alfort 200 : 211p.

KESTIN A., YILMAZBAS G., YILMAZ R., OZYGIT M.O., GUMEN A.

Pathological abnormalities after long-term administration of medroxyprogesterone acetate in a queen

Journal of Feline Medicine and Surgery 2009, 11(6) : pp.518-521.

KOOISTRA H.S., OKKENS A.C., MOL J.A., VAN GARDEREN E., KIRPENSTEIJN J., RIJNBEEK A.

Lack of association of progestin-induced cystic endometrial hyperplasia with GH gene expression in the canine uterus

Journal of Reproduction and Fertility, Supplement 1997, 51 : pp.355-361.

KUTZLER M., WOOD A.

Non-surgical methods of contraception and sterilization.

Theriogenology 2006, 66 : pp.514-525.

LARBOULETTE S.

Les tumeurs mammaires félines : étude bibliographique et enquête personnelle

Thèse de doctorat vétérinaire, faculté de Nantes 2003 : 159p.

MACDOUGALL L.D.

Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with mégestrol acetate.

Canadian Veterinary Journal 2003, 44 : pp.227-229.

MARINELLI L., GABAI G., WOLFSWINKEL J., MOL J.A.

Mammary steroid metabolizing enzymes in relation to hyperplasia and tumorigenesis in the dog.

Elsevier 2004, 92 : pp.167-173.

MICHELL A.R.

Longevity of british breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease.

Vet. Rec. 1999, 145 (22) : pp.625-629.

MIMOUNI P., DUMON C.

Vade-mecum de pathologie de la reproduction chez le chien

Editions MED'COM, 2005.

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE

La prescription et la délivrance des médicaments vétérinaires

Décret 2007

Disponible sur http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/plaquette_decret_prescription_010907.pdf
(pages consultées le 16/08/2013).

MISDORP W.

Canine mammary tumours : protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins

Vet. Q. 1988, 10 (1) : pp.26-33.

MOL J.A., VAN GARDEREN E., SELMAN P.J., WOLFSWINKEL J., RIJINBERK A.,
RUTTEMAN G.R.

Growth hormone mRNA in mammary gland tumors of dogs and cats

Journal of Clinical Investigation 1995, 95(5) : pp.2028-2034.

MOORE G.E., BURKMAN K.D., CARTER M.N., PETERSON M.R.

Causes of death or reasons for euthanasia in military working dogs : 927 cases (1993-1996).

American Journal of Veterinary Association 2001, 219 (2) : pp.209-214.

MUNSON L., ASA C.S., BAUMAN J., JOCHLE W., TRIGG T.E.

Effects of the GnRH-analog deslorelin on oestrus cycle, behavior and health of cats in a controlled trial. In : The 4th international symposium on canine and feline reproduction and the 2nd congress of the european veterinary society for small animal reproduction.

Oslo, Norway, 29 June-1 July 2000, p 24.

OEN E.O.

The oral administration of megestrol acetate to postpone oestrus in cats

Nord. Vet. Med. 1977, 29(6) : pp.287-291.

OLSON P.N., BOWEN R.A., BEHRENDT M.D., OLSON J.D., NETT T.M.

Concentration of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus, and estrus.

Bio. Reprod. 1982, 27(5) : pp.1196-1206.

ORAND J.P., LAURENTIE S., BEGON E., COLMAR C., SALLARD C., VOISIN G.

Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables (Rapport annuel 2011)

Edition Scientifique 2012.

Disponible sur

http://www20.gencat.cat/docs/DAR/DE_Departament/DE02_Estadistiques_observatoris/27_Butlletins/02_Butlletins_ND/Fitxers_estatics_ND/2012_fitxers_estatics/0109_2012_ANSES.pdf

(pages consultées le 21/07/2013).

PETERSON M.E.

Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat

Research in Veterinary Science 1987, 42 : pp.354-357.

PICAVET S.

Utilisation de la proligestone chez la chienne : à propos de 160 cas

Prat. Med. Chir. Anim. Cie. 1994, 29(3) : pp.313-320.

PINAULT L.

Vade-mecum de législation en pharmacie vétérinaire

Edition du point vétérinaire. 2000 : 145p.

PONCET A.

Le chien, le chat

Pharmactuel 2004, (20) : pp. 3-4.

PRIGENT S.

La contraception chez la chienne

Prat. Med. Chir. Anim. Cie. 2001, V : p.3.

SELMAN P.J., MOL J.A., RUTTEMAN G.R., RIJNBERK A.

Progestin treatment in the dog. I. Effects on growth hormone, insulin-like growth factor I and glucose homeostasis

Eur. J. Endocrinol. 1994, 134(1) : pp.287-292.

SELMAN P.J., MOL J.A., RUTTEMAN G.R., VAN GARDEREN E., RIJNBERK A.

Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland

Endocrinology. 1994, 134(1) : pp.287-292.

SELMAN P.J., VAN GARDEREN E., MOL J.A., VAN DEN INGH T.S.G.A.M.

Comparison of the histological changes in the dog after treatment with the progestins medroxyprogesterone acetate and proligestone

Vet. Q. 1995, 17(4) : pp.128-133.

SELMAN P.J., WOLFSWINKEL J., MOL J.A.

Binding specificity of medroxyprogesterone acetate and proligestone for the progesterone and glucocorticoid receptor in the dog

Elsevier Science Inc. 1996 ; 61 : 133-137p.

SERES A.

Animaux de compagnie : la France championne d'Europe

Le figaro, 2011

Disponible sur

<http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2011/05/11/01016-20110511ARTFIG00749-animaux-de-compagnie-la-france-championne-d-europe.php>

(pages consultées le 23/01/2014).

SMITH F.O.

Canine pyomètre

Theriogenology 2006, 66(3) : pp.610-612.

STOVRING M., MOE L., GLATTRE E.

A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate

A.P.M.I.S. 1997, 105(8) : pp.590-596.

SYNDICAT DE L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE (SIMV)

Disponible sur

<http://www.simv.org/Chiffres/Chiffres2012.htm>

(pages consultées le 16/08/2013)

TRIGG T.E., DOYLE A.G., WALSH J.D., SWANGCHAN-UTHAI T.

A review of advances in use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction

Theriogenology 2006, 66(6-7) : pp.1507-1512.

VAN DEN BROEK A.H.M., O'FARELL V.

Suppression of adrenocortical function in dogs receiving therapeutic doses of megestrol acetate

Journal of Small Animal Practice 1994, 35 : pp.285-288.

VAN OS J.L., VAN LAAR P.H., OLDENKAMP E.P., VERSCHOOR J.S.

Oestrus control and the incidence of mammary nodules in bitches, a clinical study with two progestogens

Vet. Q. 1981, 3(1) : pp.46-56.

WEIKEL J.H., NELSON L.W., RENO F.E.

A Four-Year Evaluation of the Chronic Toxicity of Megestrol Acetate in dogs

Academic press 1975, 33 : pp.414-426.

GLOSSAIRE

Acromégalie : maladie résultant d'une hypersécrétion chronique d'hormone de croissance. Cette concentration exagérée en hormone de croissance entraîne alors une insulino-résistance, potentiellement à l'origine d'un diabète sucré secondaire.

Adénomyose : type d'endométriose interne ; elle est définie par la présence de glandes endométriales et de stroma cytogène à l'intérieur du myomètre (paroi musculaire de l'utérus).

Diabète sucré : « affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie (concentration de glucose dans le sang) qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes, en particulier les vaisseaux et les nerfs. » (OMS)

Fibroadénomatose : une dystrophie kystique de la mamelle.

Le mot dystrophie signifie la fabrication de cellules atypiques sans que celles-ci soit cancéreuses.

Galactorrhée : symptôme caractérisé par une production et une émission de lait par les glandes mammaires dans une situation anormale.

Hyperplasie glandulo-kystique de l'utérus (HGK) : correspond à une croissance excessive de la muqueuse utérine associée à la formation de petites cavités de rétention (kystes) dans l'ensemble de sa paroi.

Marges arrière : rémunérations ou remises différées versées par le fournisseur au distributeur.

Médicaments vénéneux : médicaments qui contiennent des substances qui présentent une toxicité plus ou moins importante pour l'homme ou l'animal, c'est pourquoi leur utilisation est délicate ou dangereuse

Per os : voie d'administration d'un médicament par la bouche

Petfood : terme général désignant les aliments destinés aux animaux de compagnie.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des progestatifs oraux commercialisés en pharmacie d'officine

Molécules	Prévention	Interruption
<u>Acétate de mégestrol :</u> - chienne : CANIPIL[®] - chatte : FÉLIPIL[®] MÉGEPIL[®] MÉGECAT[®]	Maximum 18 mois en continu 0,5 mg/kg/jour pendant 30 jours avant le pro-œstrus 1 mg/kg tous les 15 jours 5 mg tous les 15 jours	2 mg/kg/jour pendant 8 jours 1 mg/kg pendant 3 à 5 jours Ne pas débuter au-delà de 2 jours de chaleurs Pas d'indication
<u>Acétate de médroxyprogestérone (MPA) :</u> - chienne : SUPPRESTAL[®] PERLUTEX[®] CONTROLESTRIL[®] - chatte : SUPPRESTAL[®] PERLUTEX[®] CONTROLESTRIL[®] HEBDO'PIL[®]	0,5 mg/kg/jour à débuter 5 à 10 jours avant le pro-œstrus 5 mg par semaine ou 1 mg/kg/semaine	0,5 mg/kg/jour pendant 5 jours puis 1 mg/kg/jour pendant 10 jours Ne pas débuter au-delà de 3 jours de chaleurs 1 mg/kg/jour pendant 5 jours

Annexe 2 : Déclaration de pharmacovigilance d'effet indésirable chez l'animal



Agence Nationale du
Médicament Vétérinaire

PHARMACOVIGILANCE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE CHEZ L'ANIMAL SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Art. R. 5141 103 à R 5141 105 1 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies par l'agence nationale du médicament vétérinaire seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il est une personne physique, le déclarant et le propriétaire de l'animal disposent d'un droit d'accès et de rectification des données les concernant. Ce droit d'accès s'exerce auprès de l'agence nationale du médicament vétérinaire.

PROPRIÉTAIRE DE L'ANIMAL Nom (3 premières lettres) : _____ Prénom (première lettre) : _____ Code postal : _____		CACHET DU DÉCLARANT		COORDONNÉES DU DÉCLARANT Nom : _____ Prénom : _____ Adresse : _____ N° téléphone : _____ Vétérinaire : _____ Pharmacien : _____ Autre : _____	
---	--	---------------------	--	--	--

ANIMAL(AUX) TRAITÉ(S)	Nb. d'animaux traités : _____	Nb. d'animaux ayant réagi : _____	Nb. d'animaux morts : _____
Espèce : _____	Race / type de production (laitier/viande) : _____		Identification / Tatouage : _____
Sexe Mâle ☐ Femelle ☐ Physiologie _____	Gestation ☐	Castration ☐	Allaitement ☐ Autre ☐
Poids (kilos) : _____	Age : _____		
État de santé au moment de l'administration: Bon ☐ Correct ☐ Mauvais ☐ Critique ☐ Non connu ☐			
Administration à titre: Curatif ☐ Préventif ☐ Autres ☐			
Motif du traitement (diagnostic / symptômes traités): _____			

MÉDICAMENT(S) VÉTÉRINAIRE(S) ADMINISTRÉ(S) AVANT L'EFFET INDÉSIRABLE			
(si le nombre de produits dépasse 3, prière de dupliquer le formulaire)			
	1	2	3
Nom du médicament			
Forme pharmaceutique			
Substance(s) active(s)/valence vaccinale			
Dosage (ex : 250 mg/2,5 ml)			
Laboratoire pharmaceutique (Titulaire de l'AMM)			
N° d'AMM			
N° de lot			
Date de péremption			
Voie/site d'administration			
Dose, fréquence			
Début du traitement (date et heure)			
Durée du traitement (ou date de fin)			
Administré par (vétérinaire, propriétaire, autre)			
Déjà administré auparavant ? *			
Y a-t-il eu ré-administration ultérieure ? *			
Si oui, la réaction est-elle réapparue ? *			

*(oui, non, ne sait pas)

tsvp

tsvp

Date de survenue de l'événement indésirable / /	Délai entre l'exposition médicamenteuse et l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)

ÉVOLUTION	Mort	Euthanasie	Guérison avec séquelles	Guérison sans séquelles	Inconnue	En cours
Date						
Nombre d'animaux						

DESCRIPTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques, de leur sévérité et toute autre information utile :

|

TRAITEMENT ENTREPRIS A L'APPARITION DE L'EFFET INDÉSIRABLE :

Autres mesures thérapeutiques :

Arrêt du médicament	oui	non	?	sans objet
Médicament 1				
Médicament 2				
Médicament 3				

INVESTIGATIONS effectuées/en cours, y compris d'autres hypothèses (examens complémentaires, autopsie...) :

|

AVIS SUR LE CAS :

Commentaires :

Rôle du médicament	probable	possible	douteux
Médicament 1			
Médicament 2			
Médicament 3			

NOM DU DÉCLARANT, DATE ET SIGNATURE :

|

Annexe 3 : Déclaration de pharmacovigilance d'effet indésirable chez l'homme



Agence Nationale du
Médicament Vétérinaire

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE CHEZ L'HOMME SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Art. R. 5141 103 à R 5141 105 1 du Code de la Santé Publique

PHARMACOVIGILANCE

Les informations recueillies par l'agence nationale du médicament vétérinaire seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'il est une personne physique, le déclarant et la personne exposée disposent d'un droit d'accès et de rectification des données les concernant. Ce droit d'accès s'exerce auprès de l'agence nationale du médicament vétérinaire.

CACHET DU DÉCLARANT

COORDONNÉES DU DÉCLARANT	
Nom	Prénom
Adresse	
N° de téléphone	
☐ Médecin ☐ Vétérinaire ☐ Pharmacien ☐ Centre antipoison ☐ Autre	

DONNÉES SUR LA PERSONNE EXPOSÉE			
Nom (3 premières lettres) :		Prénom (1 ^{ère} lettre) :	
Sexe :		Département de résidence :	
Age :		Profession (si liée à l'exposition) :	
MODALITÉS D'EXPOSITION			
☐ Contact avec l'animal traité ☐ Ingestion accidentelle ☐ Exposition cutanée ☐ Projection oculaire ☐ Injection accidentelle dans ☐ le doigt ☐ la main ☐ l'articulation ☐ autre : préciser ☐ Autre : préciser			
MÉDICAMENT(S) VÉTÉRINAIRE(S) AU(X)QUEL(S) LA PERSONNE A ÉTÉ EXPOSÉE			
AVANT L'EFFET INDÉSIRABLE			
(si le nombre de produits dépasse 3, prière de dupliquer le formulaire)			
	1	2	3
Nom du médicament			
Forme pharmaceutique			
Substance(s) active(s)/valence vaccinale			
Dosage (ex : 250 mg/2,5 ml)			
Laboratoire pharmaceutique (Titulaire de l'AMM)			
N° d'AMM			
N° de lot			
Date de péremption			
Voie d'exposition			
Dose d'exposition			
Date d'exposition			
Durée d'exposition			

tsvp

tsvp

Date de survenue de l'effet indésirable	Délai entre l'exposition médicamenteuse et l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'effet indésirable (en minutes, heures ou jours)
/ /		

ÉVOLUTION	Décès	Guérison avec séquelles	Guérison sans séquelles	Inconnue	En cours
Date					

DESCRIPTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Description détaillée de la séquence des événements y compris les signes cliniques, leur sévérité et toute autre information utile :

TRAITEMENT ENTREPRIS A L'APPARITION DE L'EFFET INDÉSIRABLE :

[]

INVESTIGATIONS effectuées/en cours, y compris d'autres hypothèses (examens complémentaires, autopsie...)

[]

AVIS SUR LE CAS :

Rôle du médicament	probable	possible	douteux
Médicament 1			
Médicament 2			
Médicament 3			

Commentaires :

NOM DU DÉCLARANT, DATE ET SIGNATURE :

[]

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 28 Mars 2014

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : HUSSON Aurélie épouse VAUGIER

**Sujet : IMPACT ET ÉVOLUTION DES PROGESTATIFS
ORaux, UTILISÉS POUR LA PRÉVENTION ET
L'INTERRUPTION DES CHALEURS, CHEZ LES
CARNIVORES DOMESTIQUES**Jury :

Président : M. Joël COULON

Maître de Conférences de Biochimie

Directeur de thèse : Mme Sandrine BANAS

Maître de Conférences de Parasitologie

Juges : Mme Virginie DESLOGES, Pharmacien

M. Alain CAROLUS, Vétérinaire

Vu,

Nancy, le 7.02.14

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Vu et approuvé,

Nancy, le 27.02.14

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 13 MARS 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

6471.

N° d'identification :

TITRE

IMPACT ET ÉVOLUTION DES PROGESTATIFS ORAUX, UTILISÉS POUR LA PRÉVENTION ET L'INTERRUPTION DES CHALEURS, CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

Thèse présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Mars 2014

Par Aurélie HUSSON épouse VAUGIER

RESUMÉ

L'importance des effets indésirables des progestatifs oraux de première génération, acétate de mégestrol et acétate de médroxyprogestérone, rend leur utilisation très dangereuse et controversée pour la santé des carnivores domestiques, chien et chat.

La levée de l'exonération de ces spécialités vétérinaires, en mai 2012, s'inscrit dans la politique actuelle de renforcer le contrôle des médicaments vétérinaires. Ce marché vétérinaire, en pleine évolution, intègre vétérinaires et pharmaciens au cœur du système de prescription et de délivrance.

L'objectif de ce travail est d'une part, d'améliorer les connaissances des pharmaciens d'officine sur la reproduction sexuelle chez les espèces canine et féline, et de les sensibiliser à déclarer aux centres de pharmacovigilance vétérinaire les effets indésirables qui leurs sont rapportés.

D'autre part, en tant qu'acteurs de santé, ils peuvent également conseiller un propriétaire d'animaux de compagnie sur les avantages de la stérilisation, qui est une alternative à la contraception chimique par voie orale. Cette méthode chirurgicale permet d'éviter l'apparition de tumeurs mammaires et de pathologies utérines telles que des pyomètres, qui sont les principaux risques encourus par l'utilisation de ces progestatifs oraux de synthèse.

Des études récentes ont montré des perspectives d'avenir tournées vers de nouveaux moyens contraceptifs chimiques, tels que les agonistes de la GnRH chez la chienne, ou les implants de mélatonine chez la chatte, ou même une autre méthode appelée immunocontraception. Mais aucune de ces solutions alternatives n'est autorisée en France, alors que la surpopulation féline reste un problème majeur.

MOTS CLÉS

- Contraception
- Acétate de mégestrol, Acétate de médroxyprogestérone
- Effets indésirables

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame Sandrine BANAS	Laboratoire de Parasitologie (Faculté de Pharmacie de Nancy)	Bibliographique ☒
		Travail personnel ☒
		Thème 3

THÈMES

Médicament et Hygiène-Environnement