

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
VETERINAIRE**

**RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE
relatif à l'AVIS CNPV 21 du 22/03/2007**

**Etude des effets indésirables
après exposition au métoclopramide**

Commission du 22 mars 2007

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

**Etude des effets indésirables
après exposition au métoprolol**

ainsi que les conclusions présentées dans ce rapport

ont été adoptés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire du 22 mars 2007.

Fougères, le 5 décembre 2007



MICHEL ALVINERIE

Etude des effets indésirables observés après exposition au métoclopramide

Date de décision de l'étude : réunion de la CNPV du 29/06/2005

Nomination de l'expert : réunion de la CNPV du 29/06/2005

INTRODUCTION

Lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire du 29 juin 2005, il a été décidé de mener une étude sur les effets indésirables après exposition au métoclopramide. Les déclarations de ce rapport ont été notifiées entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2004.

Ce rapport s'appuie sur l'évaluation réalisée par Brigitte Enriquez.

Le métoclopramide est une molécule antidopaminergique (neuroleptique antagoniste de la dopamine) de la famille des orthopramides (methoxy 2-benzamides). Il prévient les vomissements par blocage des récepteurs dopaminergiques centraux et périphériques (en particulier présents dans le tractus gastrointestinal). Cet antiémétique agit par effet direct sur les chémorécepteurs de *l'area postrema* (zone gâchette chimiosensible) dont il élève le seuil de stimulation (effet antidopaminergique) et diminue la sensibilité des nerfs viscéraux qui transmettent les stimuli afférents du tractus digestif vers le centre du vomissement. Il agit comme stimulant des récepteurs de la 5HT :

- en particulier sur les interneurons à 5HT4 du système entérique et gastrique,
- il libère l'acétylcholine des neurones cholinergiques, augmente la motilité gastrique et majore la vitesse de vidange gastrique (effets inhibés par un prétraitement à l'atropine).

Il augmente :

- la tonicité du sphincter inférieur de l'oesophage (aboli par l'atropine et la L-DOPA) et
- la relaxation pylorique, entraînant une accélération de la vidange gastrique,
- les mouvements de propulsion dans les premières anses du grêle entraînant une augmentation de la vitesse de transit (effet aboli par l'atropine et après vagotomie) intestinal.

Il réduit le reflux à partir du dudodenum et de l'estomac vers l'œsophage.

Cependant, il n'a pas d'effet sur la sécrétion gastrique ni sur la sécrétion intestinale et peu d'effet sur la motricité colorectale.

Il stimule la sécrétion de prolactine par blocage des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques. L'activité antipsychotique n'apparaît qu'à des doses très élevées. L'activité anti-émétique des fortes doses serait due au blocage des récepteurs 5HT3.

En médecine vétérinaire, cette molécule entre dans la composition de trois médicaments vétérinaires :

- une solution injectable, dosée à 10 mg pour une ampoule de 2 ml ;
- une solution buvable (1 mg pour 1 ml)
- des comprimés (10 mg pour 1 comprimé de 125 mg).

Cette gamme a obtenu son AMM en mars 1980

Ces médicaments sont indiqués pour le traitement des vomissements lors de dyskinésies digestives, gastrite, dyspepsie, spasme du pylore, néphrite chronique et intolérance digestive à certains médicaments chez le chat et le chien. La posologie de base est de 0,5 à 1 mg/kg/j à répartir en 2 ou 3 prises. Les administrations peuvent être répétées à intervalles de 6 à 8 heures.

Il existe, en médecine humaine, des spécialités (buvable, injectable ou sous forme de comprimés) contenant ce principe actif (gamme Pimpéran), qui sont parfois administrées aux carnivores.

Pendant les six années de veille, au total 134 déclarations, relatant des effets indésirables, ont été recensées après administration de métoclopramide, principalement à des carnivores, toutes spécialités confondues :

Espèces animales	Médicaments vétérinaires	Spécialités humaines	Total
- chat	24	6	30
- chien	79	22	101
- singe	1	0	1
- bovin	1	0	1
- cobaye	1	0	1
Total	106	28	134

Six de ces déclarations mentionnent l'administration simultanée de deux spécialités vétérinaires à base de métoclopramide.

1. EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LE CHAT

1.1. Nombre de déclarations

Du 01/01/1999 au 31/12/2004, 30 déclarations d'effets indésirables après exposition au métoclopramide ont été recensées chez le chat en France après administration par voie :

- 12 après administration par voie orale :
- 17 après voie parentérale :
- 1 après administrations par voie parentérale et orale

1.2. Effectifs concernés par les déclarations

Au total, 30 chats ont présenté des effets indésirables et la mort de 4 animaux a été rapportée.

Tableau 1: Effectif des chats affectés après administration de métoclopramide

Type d'exposition		Nombre de déclarations	Nombre de chats affectés*	Nombre de chats morts
Conditions AMM (1)	Orale	3	3	0
	Parentérale	15	15	3
	Orale + parentérale	1	1	
Hors AMM	Orale	9	9	1
	Parérentérale	2	2	0
Total		30	30	4

(1) = ont été considérées comme administrées selon les conditions de l'AMM, les déclarations pour lesquelles la dose n'étaient pas toujours exactement précisée

Il convient toutefois de souligner que la dose journalière est souvent administrée en une seule prise au lieu d'être fractionnée en deux ou trois prises. Dans ce contexte, certaines administrations ont pu être classées dans la catégorie « selon les recommandations de l'AMM » alors qu'une meilleure expression des posologies aurait pu les classer comme « hors des recommandations de l'AMM ». Toutefois, les données disponibles ne permettaient pas une re-classification des déclarations dans l'une ou l'autre des catégories « selon les recommandations de l'AMM » et hors des recommandations de l'AMM ». Aussi, il a été décidé pour l'étude de retenir les catégories signalées lors du recueil de la déclaration.

Toutes les administrations en dehors des recommandations de l'AMM correspondent à des **surdosages**, principalement à la suite de l'administration de la dose journalière en une seule prise. Or, il est recommandé de fractionner la prise en 2 à 3 fois par jour.

La formulation par voie parentérale a toujours été administré par le vétérinaire tandis que les formulations orales l'ont été par le propriétaire pour 6 des 8 déclarations recensées.

En ce qui concerne les effets indésirables recueillies après administration par voie orale résultent soit d'une automédication par le propriétaire, soit d'une prescription vétérinaire. Une déclaration relative à une ingestion accidentelle est aussi signalée. Les doses administrées sont, dans la moitié des cas environ, deux fois supérieures à celles recommandées pour le métoclopramide dans cette espèce.

1.3. Analyse des données

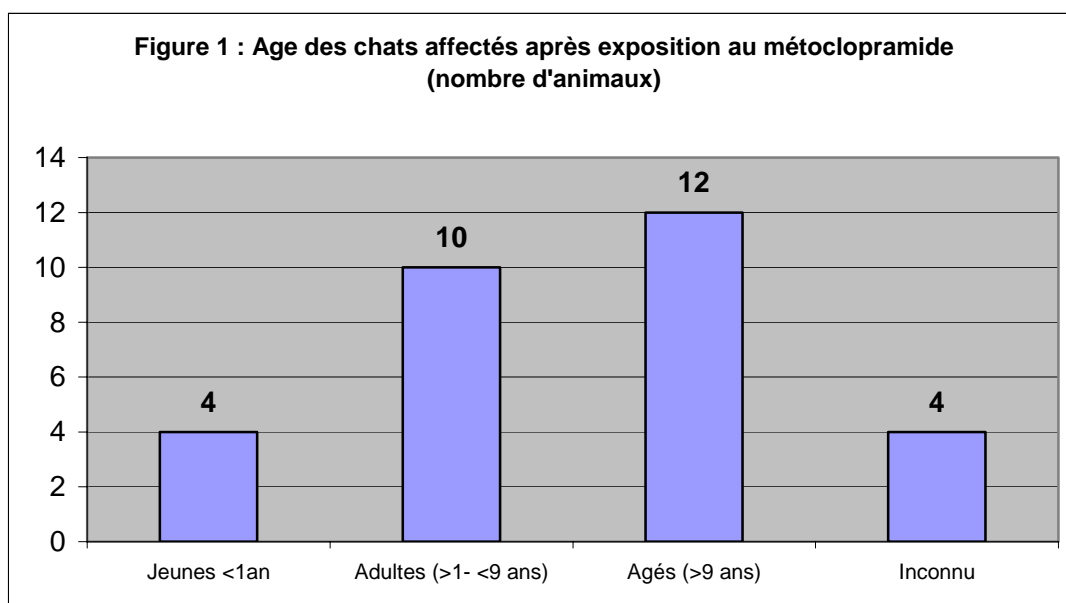
1.3.1. Caractéristiques des animaux affectés

Sexe

Cinq males et onze femelles ont été affectés. Pour 14 déclarations, le sexe de l'animal n'est pas connu.

Age

Les effets indésirables surviennent principalement chez des animaux adultes et âgés comme le montre la Figure 1.



Race

La race n'est spécifiée que pour 13 animaux : 12 chats de race européenne et 1 chat de race abyssin. Pour 17 chats, cette information n'est pas disponible.

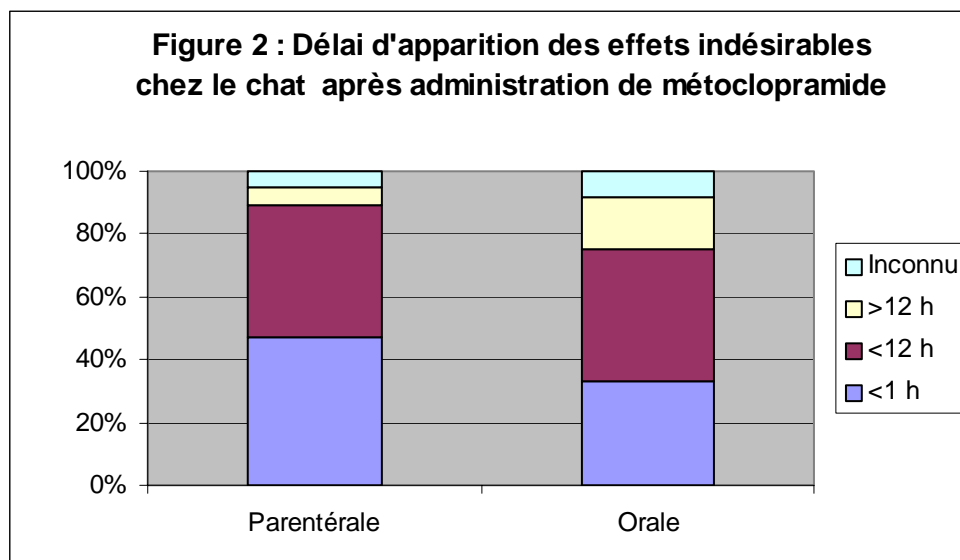
Prescription du traitement

Dans 40% des cas (12 vs 30 déclarations), il n'y a aucune information concernant la raison du traitement. Dans 40%, ces médicaments sont prescrits pour traiter les vomissements. Parfois, ils sont prescrits avant anesthésie (2 déclarations), dans le traitement des gastro-entérites (2 déclarations), d'urolithiase (1 déclaration) et d'occlusion intestinale (1 déclaration).

Dans 10 déclarations, le métoclopramide est associé à d'autres médicaments de classes pharmacologiques diverses : médicaments des fonctions digestives et hépatiques, de la fonction circulatoire, du système nerveux ainsi que des anti-inflammatoires (dexaméthasone et acide tolfénamique), des anti-infectieux, des endectocides ou des antiparasitaires externes.

Délai d'apparition

Les effets indésirables surviennent dans environ 95% des cas dans les 12 heures après une administration parentérale contre 70% après administration orale (Figure 2). Pour les administrations parentérales de métoprololamide, c'est la voie sous cutanée qui est principalement utilisée (6 fois), puis la voie intraveineuse (3 fois), la voie intramusculaire n'étant citée qu'une seule fois. Pour les autres déclarations, il n'y a aucune précision sur la nature de la voie utilisée.



Cas graves

Quatre effets graves ont été déclarés. Pour ces cas, le lien de causalité n'a toutefois pas pu être établi entre l'effet indésirable observé et le métoprololamide: 3 cas sont imputés O (non classifiable) et 1 cas est imputé N (improbable).

Après administration selon les recommandations de l'AMM, trois effets indésirables graves ayant entraîné la mort de l'animal après administration parentérale sont répertoriés comme suit :

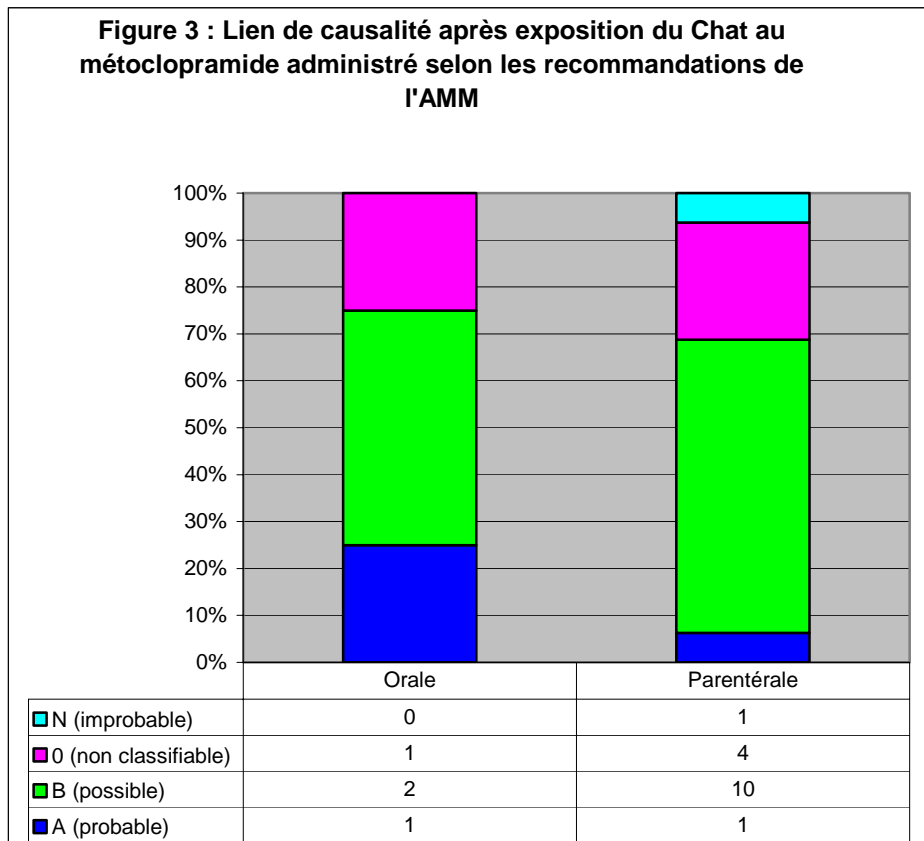
- 01 ANMV 00412 : pour traiter une gastrite, un jeune chat de 10 mois reçoit par voie injectable 0,2 ml d'Ivomec, du métoprololamide, et 0,5 ml de Droncit. Le lendemain matin, l'animal est hémiparalysé, hypersalivant et meurt. Ce cas est imputé O (non classifiable) pour le métoprololamide et B (possible) pour l'Ivomec.
- 03 CPVL 00231 : après une anesthésie pratiquée pour une laparoscopie (Domitor, Imalgène 500, Valium), du Duphaphen LA et du Métoprololamide sont prescrits à un chat âgé de 11 ans. L'animal meurt 6 heures plus tard. Etant donné le nombre de médicaments administrés, il n'a pas été possible d'imputer la mort à un médicament en particulier. Tous les médicaments ont été imputés O (non classifiable).
- 03 CPVL 00530 : pour traiter une urolithiase, un chat mâle de 6 ans reçoit 6 médicaments : Métoprololamide solution injectable, Phosphaluvet, Tolfedine 6 mg comprimés chats-petits chiens, Duphamox LA, Marbocyl 20 mg, Tolfedine 4 % solution injectable. Quatre jours après le traitement,

l'animal décède : une aplasie médullaire est mise en évidence. Le rôle de tous les médicaments vétérinaires a été exclu [imputation N (improbable)].

Après administration hors des recommandations de l'A.M.M, une seule déclaration relative à un effet indésirable grave est répertoriée : mort d'un très jeune chat moins d'une heure après administration de 2,5 mg de métoclopramide. Comme aucune autre information n'est disponible, l'imputation finale est O (non classifiable) [01ENVL04535].

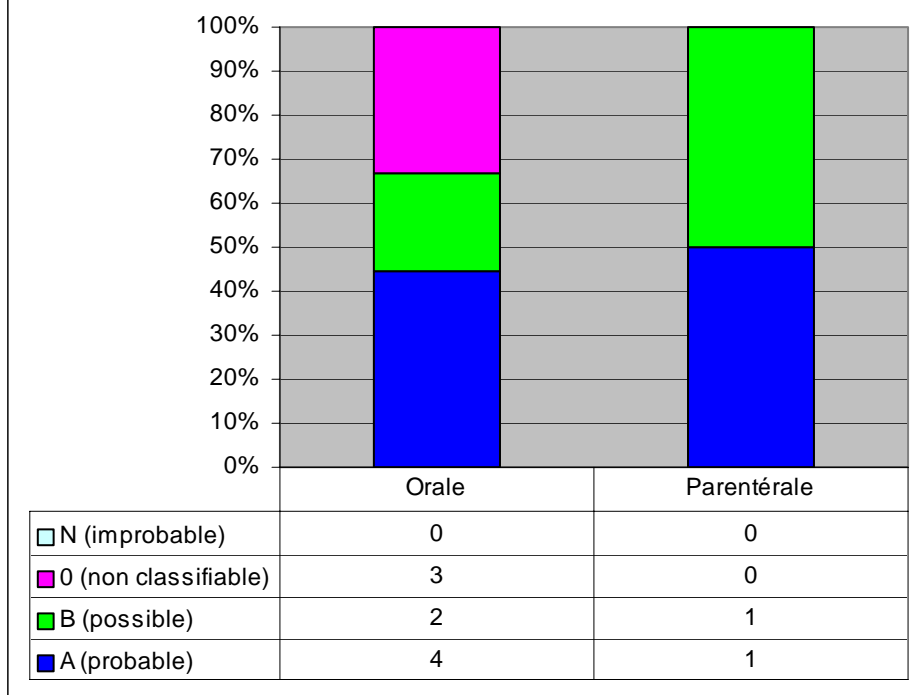
1.3.2. Imputation

Après administration selon les recommandations de l'AMM, un lien de causalité a pu être établi entre l'effet indésirable observé et le produit (Figure 3) dans 70% des produits imputés (14/20 des imputations A (probable) ou B (possible)).



Après administration hors des recommandations de l'A.M.M, un lien de causalité a pu être établi entre l'effet indésirable observé et le produit (Figure 4) dans 72% des déclarations soit 8/11 imputations A (probable) ou B (possible).

Figure 4 : Lien de causalité après exposition du Chat au métopropramide administré hors des recommandations de l'AMM



1.3.3. Symptomatologie

Après administration orale, les signes cliniques observés (Tableau 2) sont principalement des troubles nerveux (agitation, vocalisation, agressivité, prostration, ataxie et mouvements anormaux).

Tableau 2 : Principaux signes cliniques utilisés pour décrire les effets indésirables chez le chat après administration orale de métopropramide (nombre de citations)

Signes cliniques (nombre de citations dans les déclarations)	A (probable)		B (possible)		O (non classifiable)		N (improbable)	
	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM
Mortalité					1			
Vocalisation	3	1		1	1			
Agitation	2	1		2				
Ataxie	1	1	1					
Prostration	2		2					
Mouvements anormaux (animal recule), posture anormale (immobile avec pattes écartées)	1		1					
Agressivité	1			1				
Somnolence	1							

Signes cliniques (nombre de citations dans les déclarations)	A (probable)		B (possible)		O (non classifiable)		N (improbable)	
	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM
Troubles pupillaires (mydriase)		1			1			
Tachycardie			1					
Dyspnée				1				
Parésie				0	1			
Prurit						1		
Dermatite						1		

* = 1 animal a aussi reçu du Métoclopramide par voie injectable

Après administration par voie parentérale, la symptomatologie est similaire à celle obtenue après administration par voie orale pour certains troubles nerveux tels que agitation, prostration et mydriase. Certains signes cliniques sont uniquement observés après administration par voie parentérale telle que décubitus, tremblements, amaurose et convulsions (Tableau 3).

Tableau 3 : Principaux signes cliniques utilisés pour décrire les effets indésirables chez le chat après administration parentérale de métoclopramide (nombre de citations)

Signes cliniques (nombre de citations dans les déclarations)	A (probable)		B (possible)		O (non classifiable)		N (improbable)	
	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM
Mortalité						2		1
Prostration	1	1		2		2		
Décubitus	1			1				
Agitation		1		5				
Ataxie		1						
Tachypnée		1		1		1		
Troubles pupillaires (mydriase)			1	2				
Agressivité			1	1				
Vocalisation				5				
Dyspnée				4		1		1
Hypersalivation				4		1		
Mouvements anormaux				2				
Tremblements				2				
Amaurose				1				
Hyperesthésie				1				
Nystagmus				1				
Oedème pulmonaire*				1				
Convulsions				1				
Paralyse						1		
Tachycardie						1		
Hypothermie						1		1
Anémie								1
Sang dans l'urine								1
Aplasie médullaire								1

Signes cliniques (nombre de citations dans les déclarations)	A (probable)		B (possible)		O (non classifiable)		N (improbable)	
	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM
Leucopénie								1
Stomatite								1
Thrombocytopénie								1

* = signe clinique reporté lors d'une administration simultanée d'un médicament vétérinaire à base de Butylscopolamine et de noramidopyrine.

1.4. Incidence des effets indésirables chez le chat

La posologie recommandée de 1 mg/kg/j pour un chat pesant 5 kg. En absence d'information relative à la durée du traitement, ce facteur ne peut être retenu dans le calcul de l'incidence.

Tous les chats ayant présenté des effets indésirables pour lesquels il a été établi un lien de causalité entre l'administration du médicament vétérinaire (Imputation A(probable), B (possible)] ou pour lesquels il n'a pas été possible de conclure (imputation o (non classifiable) et ceci quelle que soit les modalités d'administration (selon les recommandations du RCP ou en dehors des recommandations du RCP) ont été pris en considération pour l'estimation de l'incidence.

La probabilité qu'un chat présente un effet indésirable suite au traitement par du métoclopramide est très faible : 1 animal sur 123 000 traités pour la forme orale et 1 sur 200 000 pour la forme injectable.

2. EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LES CHIENS

2.1. Nombre de déclarations

Du 01/01/1999 au 31/12/2004, 101 déclarations d'effets indésirables après exposition au métoclopramide ont été recensées chez le chien en France après administration par voie :

- 30 après administration par voie orale :
- 66 après administration par voie parentérale :
- 5 après administrations parentérale et orale:

2.2. Effectifs concernés par les déclarations

Au total, 101 chiens ont présenté des effets indésirables (Tableau 4) et la mort de 14 animaux a été rapportée.

Tableau 4 : Effectif des chiens affectés après exposition au métoclopramide

Type d'exposition		Nombre de déclarations	Nombre de chiens affectés*	Nombre de chiens morts
Conditions AMM *	Orale	10	10	3
	Parentérale	49	49	5
	Orale + parentérale	5	5	1
Hors AMM	Orale	20	20	1
	Parentérale	17	17	4
Total		101	101	14

* = ont été considérées comme administrées selon les conditions de l'AMM, les déclarations pour lesquelles la dose n'étaient pas toujours exactement précisée

Il convient toutefois de souligner que la dose journalière est souvent administrée en une seule prise au lieu d'être fractionnée en deux ou trois prises. Dans ce contexte, certaines administrations ont pu être classées dans la catégorie « selon les recommandations de l'AMM » alors qu'une meilleure expression des posologies permettrait de les considérer comme « hors des recommandations de l'AMM ». Toutefois, les données disponibles ne permettaient pas une re-classification des déclarations dans l'une ou l'autre des catégories « selon les recommandations de l'AMM » et hors des recommandations de l'AMM ». Aussi, il a été décidé pour l'étude de retenir les catégories signalées lors du recueil de la déclaration.

La formulation injectable a toujours été administré par le vétérinaire tandis que les formulations orales l'ont été par le **propriétaire**.

Environ 75% des déclarations recensées à la suite d'une utilisation en dehors des recommandations de l'AMM correspondent à des **surdosages**, 20% à des administrations pour traiter une pathologie différente (suspicion de piroplasmose, œdème de Quincke, flatulence), 7% à utilisation non conforme (mélange de plusieurs médicaments avant l'injection).

Les effets indésirables observés après administration du médicament humain résultent soit d'une automédication par le propriétaire (27% des déclarations), soit d'une **prescription vétérinaire (36% des déclarations)** lorsque l'information est disponible. Des ingestions accidentelles (accident) ont aussi été signalées dans 27% des déclarations. Les doses administrées ne sont pas connues pour 36% des déclarations ; pour les autres déclarations, dans la moitié des cas environ, la dose administrée correspond à la dose recommandée dans cette espèce.

2.3. Analyse des données

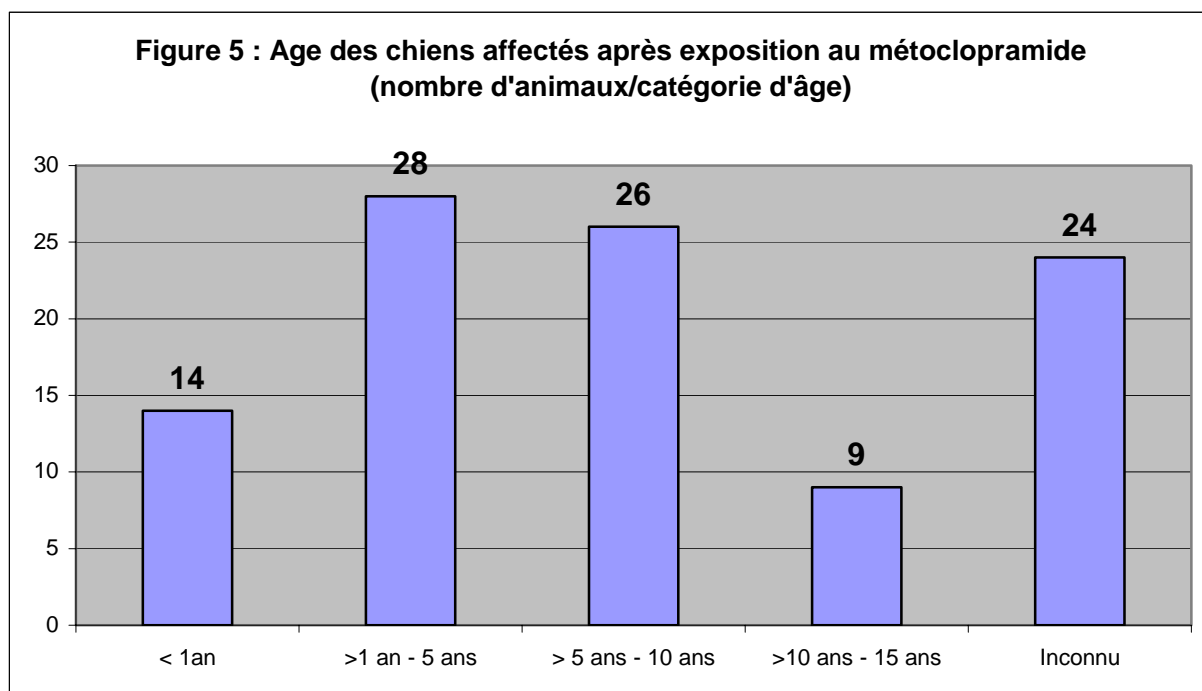
2.3.1. Caractéristiques des animaux affectés

Sexe

Il y a autant de males (30 animaux) que de femelles (31 animaux) affectés. Pour 40 déclarations, le sexe de l'animal n'est pas connu.

Age

Les effets indésirables surviennent principalement chez des animaux adultes comme le montre la Figure 5.



Race

La race n'est spécifiée que pour 12% des animaux. Ce sont principalement des yorshires, des caniches et des West Highland White terriers qui présentent des effets indésirables (Tableau 5).

Tableau 5 : Race affectée après exposition au métoclopramide

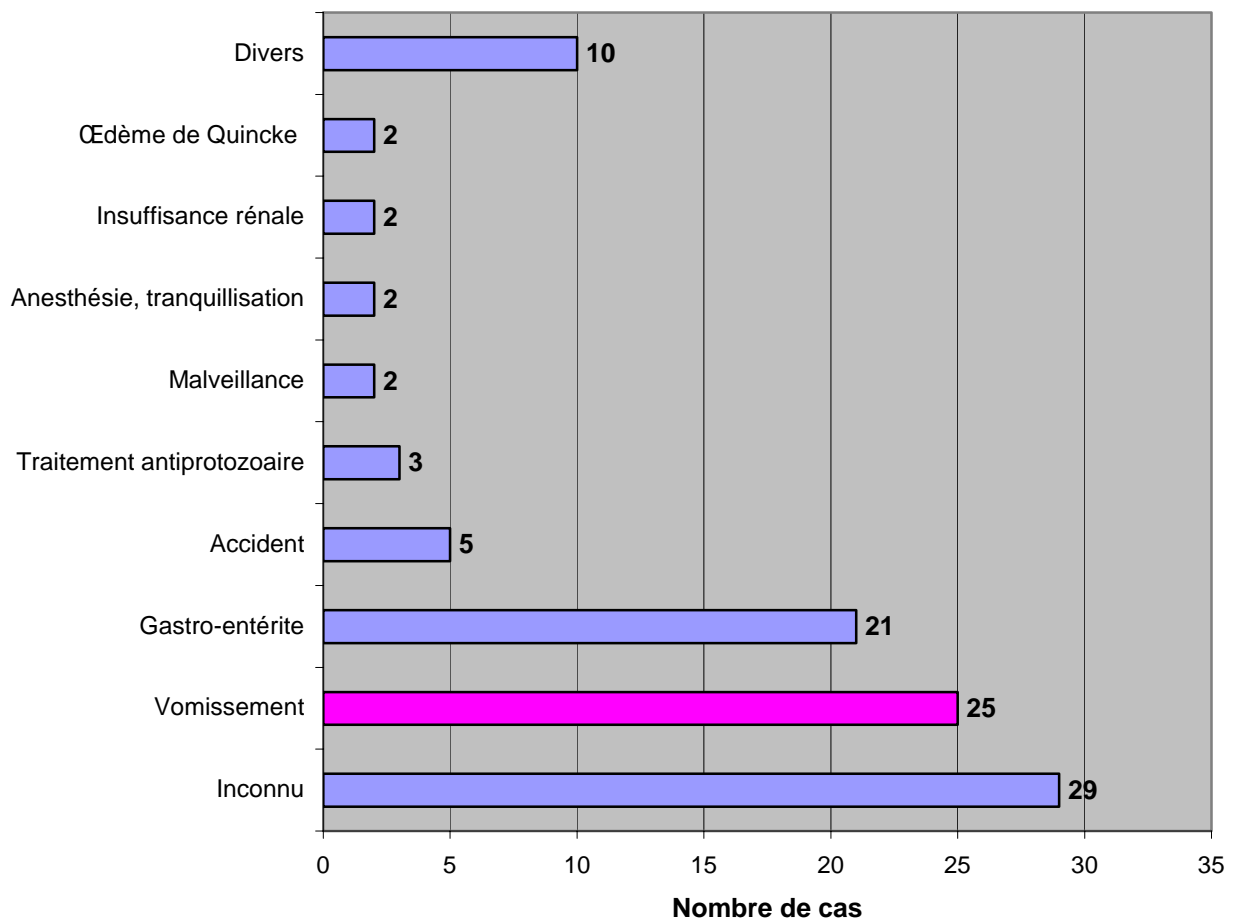
Race	Nombre de chiens
Yorshire	16
Caniche	12
Inconnu	12
West Highland White Terrier	12
Labrador	8
Epagneul	7
Terrier	4
Berger allemand	3
Shih Tzu	3
Pinsher	2
Spitz	2
Colley	1
Dogue allemand	1
Jack russel terrier	1
Spitz loup	1
Welsh terrier	1
Westie	1
Beauceron	1
Bobtail (Old English Sheepdog)	1
Briard	1
Bulldog français	1
Cocker	1
Croisé	1
Teckel	1
Drahthaar	1
Golden Retriever	1
Leonberg	1
Pointer	1
Setter (Gordon)	1
Berger des Pyrénées	1
Tulear Cotton	1

Prescription

Dans environ 30% des déclarations (Figure 6), il n'y a aucune information concernant la raison du traitement. Dans 25 et 21%, ces médicaments sont prescrits pour traiter respectivement des vomissements et des gastro-entérites.

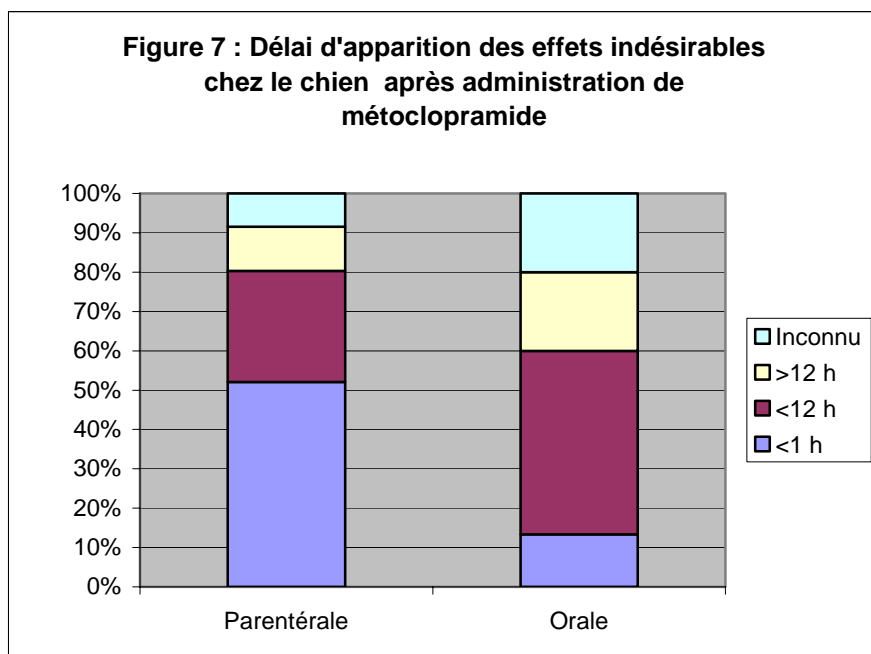
Dans environ 40% des déclarations, le métoclopramide est associé à d'autres médicaments de classes pharmacologiques diverses : médicaments des fonctions digestives et hépatiques, de la fonction circulatoire, du système nerveux ainsi que des anti-inflammatoires (dexaméthasone et acide tolfénamique), des anti-infectieux et des antiprotozoaires. Peu de données vétérinaires sont disponibles afin de juger des possibles interactions pharmacologiques.

Figure 6 : Motifs de prescriptions de spécialités à base de métopropramide chez le chien (ou exposition accidentelle)



Délai d'apparition

Les effets indésirables surviennent dans environ 80% des déclarations dans les 12 heures après une administration parentérale contre 60% après administration orale (Figure 7).

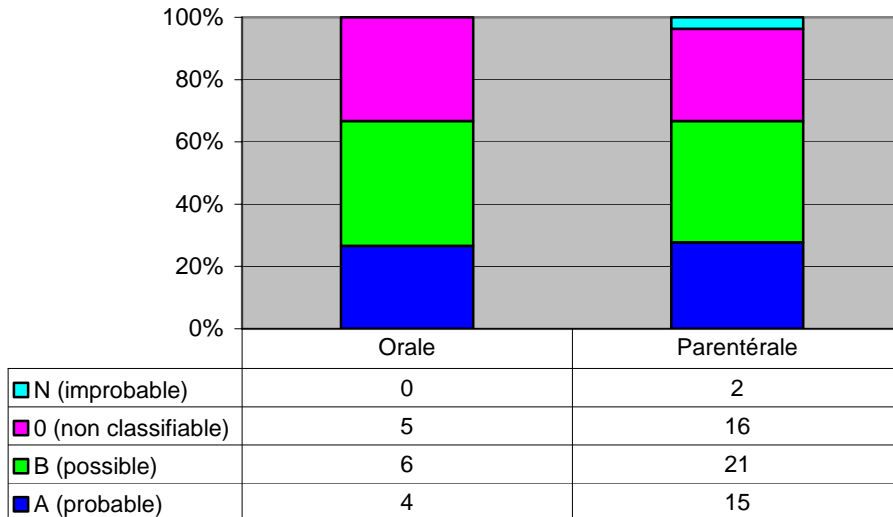


Pour les administrations parentérales du médicament vétérinaire, c'est la voie sous cutanée qui est principalement utilisée (27 fois), la voie intraveineuse (8 fois), puis la voie intramusculaire (7 fois). Pour les autres déclarations, il n'y a aucune précision sur la nature de la voie utilisée.

2.3.2. Imputation

Après administration selon les recommandations de l'AMM, un lien de causalité a pu être établi entre l'effet indésirable observé et le métopropramide (Figure 8) dans 66% des produits imputés A (probable) ou B (possible) (46 / 69 imputations). On note un pourcentage comparable de chaque catégorie d'imputation pour les deux voies d'administration.

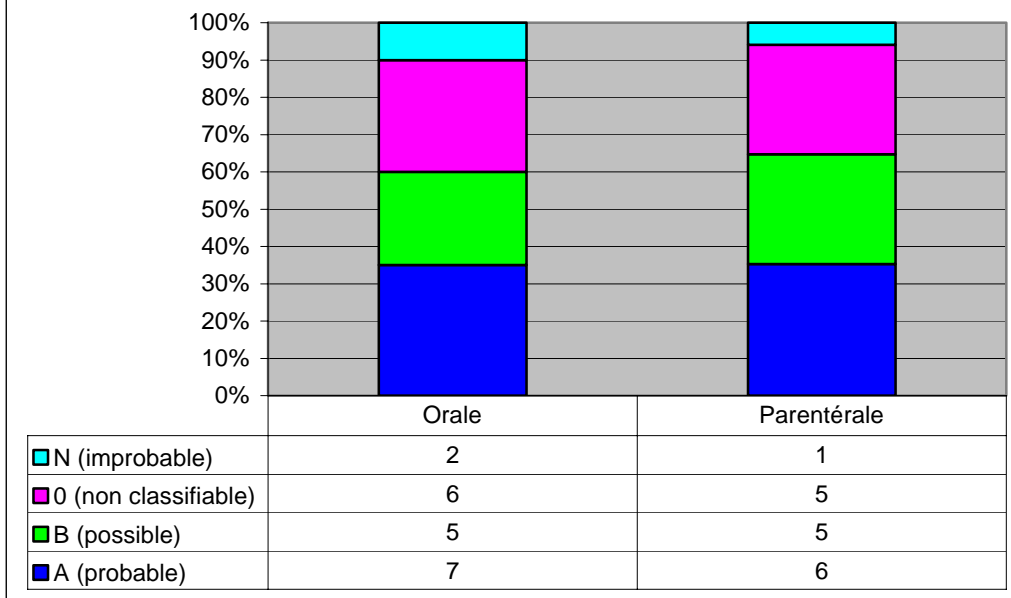
Figure 8 : Lien de causalité après exposition du Chien au métoclopramide administré selon les recommandations de l'AMM



5 déclarations où l'animal a reçu simultanément du métoclopramide par voie orale et parentérale (15 produits administrés par voie orale, 54 par voie parentérale).

Après administration hors des recommandations de l'AMM, un lien de causalité a pu être établi entre l'effet indésirable observé et le produit (Figure 9) dans 62% des déclarations imputées A (probable) ou B (possible) (23 / 37 déclarations).

Figure 9 : Lien de causalité après exposition du Chien au métoclopramide administré hors des recommandations de l'AMM



Imputation des effets indésirables graves

Pour 9 des 14 déclarations relatives aux effets indésirables graves, il n'a pas été possible de conclure, le métoclopramide étant toujours administré simultanément en moyenne avec deux autres médicaments vétérinaires dans des pathologies complexes (Tableau 6).

Pour les cas imputés N (improbable), une autre cause a été identifiée (babésiose ou encéphalite).

Tableau 6 : Imputation des effets indésirables graves

Modalités d'administration	Voie d'administration	B (probable)	O (non classifiable)	N (improbable)
Suivant les recommandations de l'AMM	Orale		3	1
	Parentérale	1	3	
	Parentérale +orale		1	
Hors AMM	Orale	1		
	Parentérale	1	2	1

Seules les déclarations où l'imputation pour le métoclopramide est B (possible) sont résumées ci-dessous :

- 02 CPVL 00523 : 30 minutes après l'administration de métoclopramide à la dose recommandée, un yorkshire terrier de 9 ans a présenté une réaction de choc anaphylactique, œdème pulmonaire, épistaxis, coma et meurt trois heures plus tard. Le rôle du métoclopramide a été considéré possible (imputation B) car de telles réactions ont été décrites chez l'homme.
- 01 CPVL 01765 : une heure après avoir reçu du métoclopramide à environ trois fois la dose recommandée en une seule prise, un yorkshire terrier de 6 mois présente de la léthargie, de l'hypothermie puis meurt trois heures plus tard. Les signes observés étant compatibles avec une toxicité d'un surdosage de métoclopramide, ce cas a été imputé B (possible)
- 03 CPVL 00334 : une femelle caniche de 4 mois est traitée pour des vomissements et de l'hypothermie par plusieurs médicaments : antibiotique (amoxicilline, colistine), hépatoprotecteur, métoclopramide. L'animal collapse et meurt quelques minutes après l'administration. Une réaction de type anaphylactique, qui aurait être pu provoquée par plusieurs des médicaments administrés dont le métoclopramide, est suspectée. Ce cas a été imputé B (possible).

2.3.3. Symptomatologie

Après administration orale, les signes cliniques observés (Tableau 7) sont principalement des troubles nerveux (agitation, ataxie, posture anormale, prostration, tremblements et agressivité, mouvements anormaux).

Dans quelques déclarations recensées après administration dans des conditions hors AMM, des vomissements sont signalés. Cependant, si l'une des déclarations signale que les vomissements perdurent environ 6 heures après l'administration des comprimés, aucun détail n'est disponible pour les déclarations recueillies à la suite de l'administration du médicament humain.

Tableau 7 : Principaux signes cliniques utilisés pour décrire les effets indésirables chez le chien après administration orale de métoclopramide (nombre de citations)

Signes cliniques (nombre de citations dans les déclarations*)	A (probable)		B (possible)		O (non classifiable)		N (improbable)	
	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM
Mortalité			1			4		
Agitation	6	1		2				
Ataxie	4		2	2	1	1		
Posture anormale	2	1		1				
Prostration	1		1		1	2	1	
Tremblements	1	2	1	1	2			
Agressivité	1	2			2			
Polypnée	1							
Mouvements anormaux (animal recule, tête penchée, se cogne)	1		2	3				
Vocalisation		2						
Grincement des dents		1						
Urémie			1					
Hypersalivation			1					
Hypothermie			1					
Troubles rénaux			1					
Coma			1		1			
Tachypnée			1		1			
Trismus			1					
Convulsions				1	2	1		
Dermatite				1		1		
Exotropie				1				
Paralyse					2			
Tachycardie					1			
Décubitus					1	1		
Dyspnée					1	1		
Hémorragies cutanées						1		
Rupture de la vessie						1		
Sang dans les urines						1		
Hémorragie						1		
Hypotension						1		
Ictère						1		
Mydriase						1		
Diarrhée							1	
Vomissements	1		3		2		1	
Coloration des dents							1	

* = 5 animaux ont aussi reçu du Métoclopramide par voie injectable

Après administration par voie parentérale, la symptomatologie est similaire à celle obtenue après administration par voie orale pour certains troubles nerveux tels que agitation, agressivité, tremblements et ataxie (Tableau 8).

Certains cas de vomissements sont aussi signalés, l'animal continuant de vomir après traitement : 2 cas imputés O (non classifiable) et 1 cas imputé N (improbable).

Quelques signes cliniques correspondant à des réactions de "type allergique" tels qu'œdème facial, œdème de Quincke ou œdème pulmonaire sont aussi cités dans cinq déclarations.

Tableau 8 : Principaux signes cliniques utilisés pour décrire les effets indésirables chez le chien (nombre de citations) après administration parentérale de métoclopramide

Signes cliniques (nombre de citations dans les déclarations)	A (probable)		B (possible)		O (non classifiable)		N (improbable)	
	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM
Mortalité	1		1	1	2	4	1	1
Agitation	4	10	1	9		2		
Agressivité	1	8		1				
Tremblements	1	6	2	5				
Ataxie	1	2		6	1			
Hyperthermie	1	1		1	1		1	
Convulsions	1	1		1		4		
Protrusion de la langue	1							
Polypnée	1							
Vocalisation (cris)	1							
Arythmie	1							
Coma	1			3		2		
Trismus	1							
Hypothermie	1					1		
Boiterie					1		1	
Mouvements anormaux (marche en cercle, mouvements de la tête (hochements, secousses)]		5		3				
Posture anormale		3						1
Prostration		2		3	1	5		
Tachypnée		2		4		1		
Coliques		1						
Dermatite		1		1		2		
Hyperesthésie		1				1		
Raideur		1	1	1				
Parésie		1	1					
Hypotension			1			1		
Congestion des muqueuses			1					
Erythème cutané, nécrose cutanée			1		1			
Réaction au site d'injection			1		1	2		
Anorexie				1				1
Hypersalivation				1				
Nystagmus				1	1			
Oedème pulmonaire				1	1			

Signes cliniques (nombre de citations dans les déclarations)	A (probable)		B (possible)		O (non classifiable)		N (improbable)	
	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM
Mydriase	1			1		1		
Tachycardie				1				
Hémorragie des voies respiratoires supérieures				1				
Œdème cutané (œdème facial, œdème de quincke)					1	2		
Ascites					1			
Congestion					1			
Hématémèse					1			
Hépatite					1			
Hémorragies intestinales					1			
Oligurie					1			
Troubles rénaux					1			
Dyspnée						3		
Vomissement						2		1
Appétit élevé						1		
Diarrhée						1		
Muqueuses sèches						1		
Eruption						1		
Inflammation de l'oeil						1		
Trauma intestinal						1		
Douleur						1		1
Décubitus						1		
Hémorragies cutanées						1		
Stomatite						1		
Altération des dents						1		

2.4. Incidence des effets indésirables chez le chien

La posologie recommandée de 1 mg/kg/j pour un chien pesant 20 kg. En l'absence d'information relative à la durée du traitement dans le RCP, ce facteur ne peut être retenu dans le calcul de l'incidence.

Tous les chiens ayant présenté des effets indésirables pour lesquels il a été établi un lien de causalité entre l'administration du médicament vétérinaire (Imputation A(probable), B (possible)) ou pour lesquels il n'a pas été possible de conclure (imputation o (non classifiable) et ceci quelle que soit les modalités d'administration (selon les recommandations du RCP ou en dehors des recommandations du RCP) ont été pris en considération pour l'estimation de l'incidence.

La probabilité qu'un chien présente un effet indésirable suite au traitement par du métopropramide est faible : 1 animal sur 38 000 traités avec la forme injectable et 1 sur 160 000 avec la forme orale.

3. EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LES ESPECES NON CIBLES

Trois déclarations ont été notifiées chez trois espèces non cibles : cobaye, lémurien et bovin.

- 02 CPVL 00036 : pour traiter un cobaye anorexique (1 an, 0.870 kg) en mauvais état général, un propriétaire a injecté 0,7 ml of métoclopramide par voie sous-cutanée. Entre 6 et 12 heures après le traitement, l'animal est prostré et apathique et décède trois jours après traitement.
La chronologie et les signes cliniques observés étant compatibles avec le métoclopramide, un lien de causalité a été établi entre l'effet observé et le métoclopramide. Ce cas a été imputé B (possible).
- 03 CPVL 00091 : pour traiter une gastrite associée à des vomissements, un lémurien reçoit un cocktail de 7 médicaments : céfalexine, des acides aminés, du métoclopramide, du butylscopolamine, de la noraminopyridine, de la néomycine Divers signes cliniques sont décrits : convulsions, incoordination, mouvements anormaux. L'animal récupère.
Etant donné le nombre de médicaments administrés, un lien de causalité n'a pu être établi : une imputation O (non classifiable) a été retenue pour tous les médicaments administrés.
- 04 CPVN 00408 : un jeune veau de 15 jours souffrant de gastroentérite et de déshydratation reçoit par voie intraveineuse 6 ml de métoclopramide, du méglumine de flunixin ainsi que de la danofloxacin. Une minute après la dernière administration, l'animal tombe, présente un oedème pulmonaire et des paupières gonflées. Après administration intraveineuse de dexaméthasone, l'animal récupère en 24 heures. Un lien de causalité a été établi avec le médicament vétérinaire contenant de la flunixin tandis que pour tous les autres médicaments, il n'a pas été possible de conclure (imputation O (non classifiable)).

4. DISCUSSION GENERALE

Que ce soit après administration à la dose recommandée ou en surdosage, les effets secondaires observés chez les carnivores affectés sont principalement des effets extrapyramidaux (Figure 10). Il convient toutefois de souligner qu'il est nécessaire de fractionner la dose journalière en deux ou trois prises. Ceci n'est pas toujours clairement signalé sur les notices. Aussi, dans ces conditions, certaines administrations ont pu être classées dans la catégorie « selon les recommandations de l'AMM » alors qu'une meilleure expression des posologies permettrait de les considérer comme « hors des recommandations de l'AMM ».

Chez les carnivores, des modifications de comportement, des mouvements anormaux ont été signalés dans la littérature. Par contre, la constipation fréquemment décrite lors d'utilisation au long cours n'apparaît pas dans l'étude sans doute du fait d'une durée de prescription restreinte.

Les signes de surdosage incluent ataxie, agitation, posture et/ou mouvements anormaux, accompagnés de vocalisation, de prostration et d'hypersalivation, surtout chez le chat ; des vomissements peuvent apparaître.

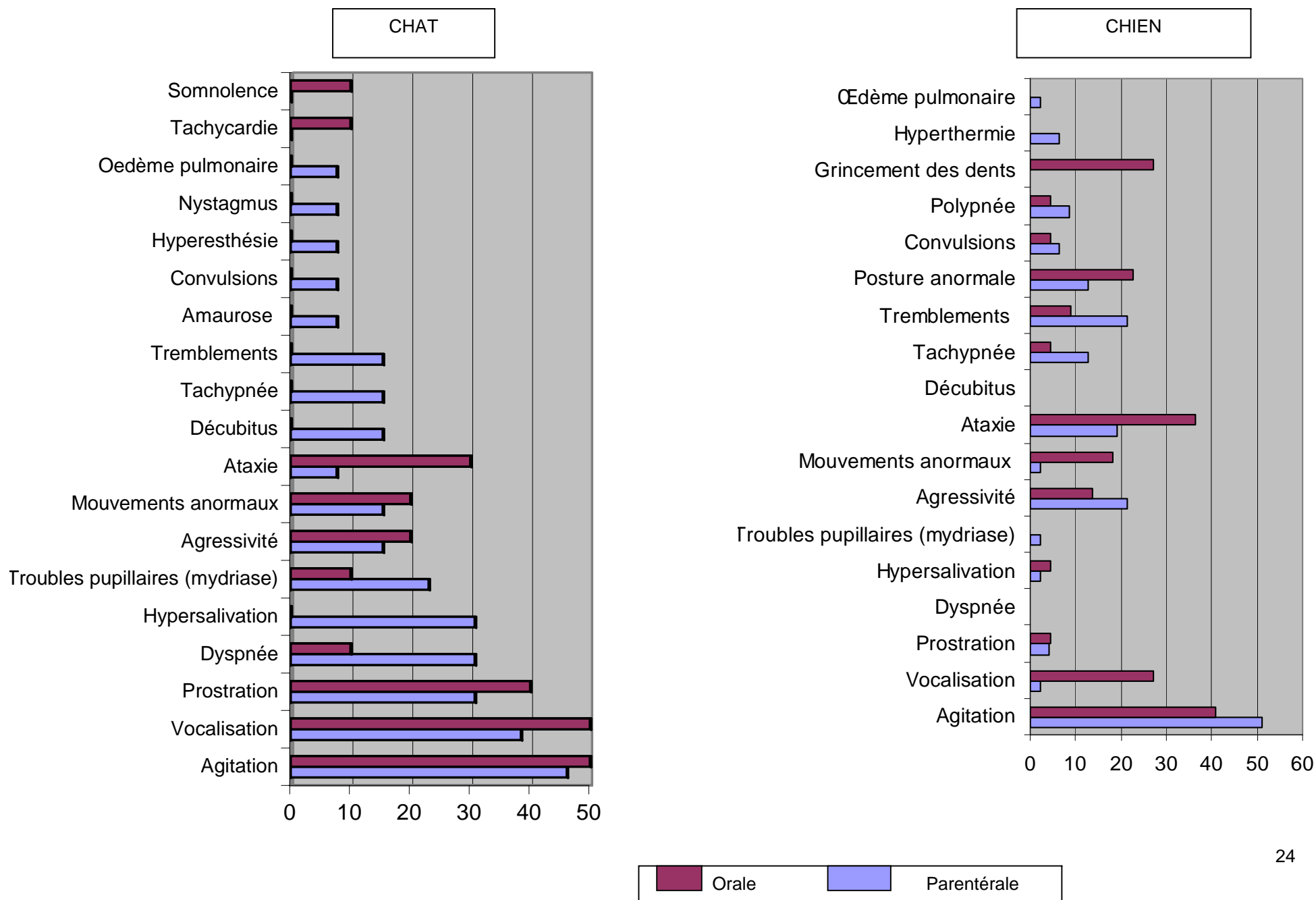
Selon la classification européenne, l'incidence des effets secondaires est très rare pour les chats , et rare à très rare pour les chiens.

Il n'y a pas d'antidote spécifique pour traiter les effets indésirables de cette molécule.

En fonction des effets observés, on adaptera le traitement symptomatique (anticholinergiques, antihistaminiques ...). Les rares cas d'utilisation conjointe de metoclopramide avec d'autres médicaments n'ont pas permis de cerner les interactions médicamenteuses en médecine vétérinaire. Cependant il serait avisé d'adapter à la médecine vétérinaire les données recueillies chez l'Homme ; en particulier les effets majorants de dépression centrale causée par d'autres classes de dépresseurs du SNC. De plus, l'atropine (et les molécules anticholinergiques) ainsi que des analgésiques centraux peuvent réverser les effets gastro-intestinaux du métoclopramide. Enfin, il vaudrait mieux éviter d'administrer d'autres médicaments conjointement par voie orale du fait des modifications de persistance engendrées par le métoclopramide et des modifications de biodisponibilité ainsi induites.

Figure 10 : Comparaison du profil symptomatologique selon la voie d'administration du métopropramide

En % / au nombre de cas imputés A (probable) et B (possible) uniquement



5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Il pourrait être envisagé de compléter les rubriques de la notice, en exploitant à la fois les données vétérinaires et les monographies des médicaments PRIMPERAN chez l'Homme

Il conviendrait de réviser l'expression de la posologie dans les étiquetages de ces médicaments vétérinaires à base de métoclopramide de façon à indiquer clairement que la dose journalière doit être fractionnée en deux ou trois prises.

La Commission recommande :

- de compléter la rubrique relative aux effets indésirables : « Dans de très rares cas, des effets extrapyramidaux (agitation, ataxie, posture et/ou mouvements anormaux, prostration, tremblements et agressivité, vocalises) ont été observés après traitement chez le chien et le chat ».

La Commission propose, en s'appuyant d'une part sur les données bibliographiques disponibles , et d'autre part à partir des observations faites par les vétérinaires :

- de compléter la rubrique relative aux interactions médicamenteuses :
« Eviter, lors de gastrite, l'administration d'anticholinergiques (atropine). Lors de diarrhée concomitante, il n'y a pas de contre-indications à l'emploi d'anticholinergiques.
L'association métoclopramide avec des neuroleptiques dérivés de la phénothiazine (acépromazine,) augmente le risque d'apparition d'effets extrapyramidaux.
Le métoclopramide peut potentialiser l'action des dépresseurs du SNC. En cas d'association, il est conseillé d'utiliser la posologie basse de métoclopramide afin d'éviter une sédation excessive ».
- de compléter la rubrique relative aux précautions particulières d'emploi : « Adapter la posologie chez les insuffisants rénaux ou hépatiques (augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables). Eviter l'administration chez des animaux épileptiques. »
- de compléter la rubrique relative aux contre-indications : « Ne pas utiliser lors de perforation ou d'obstruction gastro-intestinale. »

Bibliographie

1. Métopropramole dichlorhydrate : Drugs of the Future 1989;14:875-889.
2. Veterinary Pharmacology and therapeutics, 1989, 6th Edition, BOOTH and Mc DONALD, 662.
3. The Merck Index, 1989, 11th edition, 6064.
4. The pharmacological basis of therapeutics, GOODMAN and GILMAN's, 8th edition, Pergamon Press, 1990, 926-929.
5. VIDAL , 1999 1539-1544.
6. Pharmacologie intégrée, RI.WOOSLEY, 1999, De Boeck Université, 132, 310-311.
7. Atlas de poche de Pharmacologie, 1998, Ed Médecine –Sciences –Flammarion ; 324-325
8. Clinical Veterinary Toxicology, KH PLUMLEE, Mosby Edition, 2004, 248.
9. Métopropramole in Plumb's Veterinary Drug Handbook – 5^{ème} edition – Blackwell Publishing, 2005, 519-521 .