

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
VETERINAIRE**

**RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE
relatif à l'AVIS CNPV 26 du 04/12/2007**

**Etude des effets indésirables observés après
exposition au lopéramide**

Commission du 4 décembre 2007

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

**Etude des effets indésirables
observés après exposition au lopéramide**

ainsi que les conclusions présentées dans ce rapport

ont été adoptés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire du 4 décembre 2007.

Fougères, le 11 mars 2008

Le président de la Commission Nationale de
Pharmacovigilance Vétérinaire

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Alvinerie', with a large loop at the beginning and a horizontal line across the middle.

Michel ALVINERIE

Etude des effets indésirables observés après exposition au lopéramide

Date de décision de l'étude : réunion de la CNPV du 27/09/2006

Nomination de l'expert : réunion de la CNPV du 27/09/2006

INTRODUCTION

Lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire du 27 septembre 2006, il a été décidé de mener une étude sur les effets indésirables chez les Carnivores après administration de lopéramide. Les déclarations de ce rapport ont été notifiées dans la période du 1^{er} décembre 2004 au 31 mai 2006. Ce rapport s'appuie sur l'évaluation réalisée par Christophe Hugnet et Jean-Luc Cadoré.

Le lopéramide est un dérivé opiacé synthétique dépourvu d'effets centraux qui agit comme antidiarrhéique en diminuant l'hydratation du contenu digestif et en ralentissant le transit. Le lopéramide présente également des effets calcibloqueurs et inhibiteurs de la calmoduline.

Chez le chien, le médicament vétérinaire contenant ce principe actif est proposé pour le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë, en association avec des mesures diététiques (diète de 12 heures et reprise progressive de l'alimentation). La posologie recommandée est 0,093 mg de lopéramide par kg de poids corporel, soit 1 comprimé pour 10 kg de poids corporel, matin et soir, par voie orale, pendant 3 jours consécutifs. Le médicament doit être administré en dehors des repas.

La biodisponibilité du lopéramide par voie orale est d'environ 20% chez le chien. Il existe un cycle entérohépatique important qui entraîne une distribution quasi exclusive au niveau du tube digestif.

Chez le rat, le lopéramide est métabolisé au niveau du foie et de l'intestin. L'élimination se fait essentiellement par voie fécale sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

La demi-vie plasmatique varie de 6 à 14 heures chez le chien. L'élimination est presque exclusivement digestive.

Vingt-six déclarations d'effets indésirables ont été recensées pendant cette période.

1. INFORMATIONS CONCERNANT CE MEDICAMENT

Un RCP a été approuvé par l'ANMV lors de l'obtention de son autorisation de mise sur le marché en décembre 2004. Les informations pertinentes pour cette étude sont indiquées ci-dessous :

- *Effets indésirables*

Non connus.

- *Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)*

Lors de surdosage, les signes observés sont des signes nerveux (prostration, ataxie, mydriase....) et des signes digestifs (vomissements, constipation, diarrhée...). Le traitement antidotique est la naloxone à raison de 0,01 à 0,04 mg/kg en intraveineuse répétée aussi souvent que nécessaire.

On peut lui associer un traitement adsorbant : charbon actif (2 g/kg) per os suivi d'huile de paraffine pour éliminer plus rapidement le lopéramide.

L'administration sur une durée supérieure à celle recommandée (4,5 fois) ou en cas de surdosage (3 fois la dose recommandée) est à l'origine d'une leucocytose (principalement une neutrophilie). Les valeurs retournent à la normale au plus tard une semaine après l'arrêt de l'administration sans traitement spécifique.

- *Contre-indications*

Ne pas utiliser chez les Colleys et apparentés.

Ne pas utiliser en cas d'occlusion ou de suspicion d'occlusion intestinale.

Ne pas utiliser chez les chiens âgés de moins de 3 mois.

Ne pas utiliser chez les chiens pesant moins de 2 kg.

Ne pas utiliser en cas d'entérite hémorragique.

- *Précautions particulières d'emploi*

Lors d'insuffisance hépatique, une surveillance clinique accrue de l'animal est préférable.

En cas d'apparition de sang dans les fèces, interrompre l'administration de la spécialité.

La spécialité n'est pas destinée au traitement des diarrhées chroniques.

- *Utilisation en cas de gravidité et de lactation*

Les études réalisées sur les animaux de laboratoire (rats et lapins) n'ont pas mis en évidence ni d'effets embryotoxique ni tératogène du lopéramide. L'innocuité de la spécialité n'a pas été évaluée chez les chiennes en gestation ou en lactation. L'utilisation de la spécialité pendant la gestation et l'allaitement devra faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

- *Interactions médicamenteuses et autres*

L'utilisation concomitante de molécules modifiant la motricité intestinale ou d'inhibiteurs calciques est contre-indiquée.

- *Mise en garde particulière à chaque espèce cible*
Ne pas utiliser chez les chiens de race Colley et apparentés.

2. EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES

Une des 26 déclarations ne relatant pas d'effet indésirable après ingestion accidentelle de 6 comprimés, l'analyse des données portera donc sur 25 déclarations, qui concernent 24 chiens et 1 chat..

Sept déclarations ont été recensées après administration du médicament vétérinaire en conformité avec les recommandations de l'A.M.M. et 18 après administration dans des conditions en dehors des recommandations de l'A.M.M.

Ces 18 déclarations se répartissent comme suit :

- 15 recensées chez des colley ou apparentés, espèce contre-indiquée, 6 d'entre-elles faisant aussi mention de surdosage ;
- 1 chez le chat, espèce non cible ;
- 1 ingestion accidentelle de 8-9 comprimés par un jeune rottweiler pesant 8.5 kg.
- 1 à la suite d'une prescription pour une autre indication (chez un chien pour soulager une douleur abdominale post-chirurgicale (torsion d'estomac chez un Rottweiler)

2.1.1. Caractéristiques des animaux affectés pour les effets indésirables

Age et sexe

Pour information, le Tableau 1 présente les caractéristiques des animaux ayant présenté des effets indésirables.

Tableau 1 :Age et sexe des animaux affectés après exposition au lopéramide

Critères		Selon les recommandations de l'AMM	En dehors des recommandation de l'AMM
AGE	< 1 an	2	1
	1 à 8 ans	3	8
	> 8 ans	2	4
	inconnu		5
SEXE	Inconnu	3	5
	male	3	4
	femelle	1	9

Un récapitulatif des races affectées est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Race affectée après exposition au lopéramide

Selon les recommandation de l'AMM		En dehors des recommandation de l'AMM	
Teckel	1	Colley	14
Inconnu	1	Rottweiler	2
Labrador	1	Berger shetland	1
Lhassa Apso	1	Inconnu (chat)	1
St Hubert	1		
Border collie	1		
Bichon	1		

Prescription

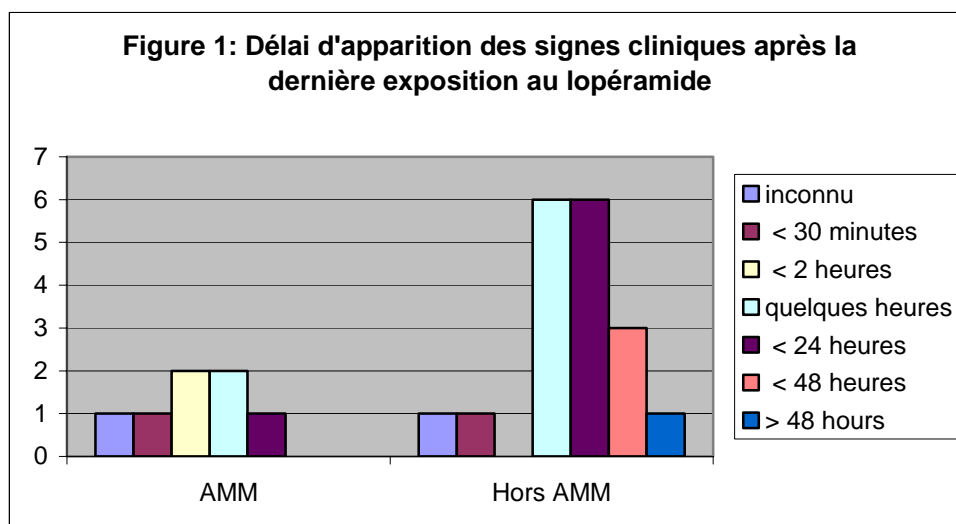
Tous les cas chez le colley résultent d'une prescription vétérinaire ou d'une « automédication » du propriétaire. La dose administrée est celle revendiquée par l'AMM (1 comprimé pour 10 kg, soit 0,093 mg/kg, BID).

Les autres cas observés dans d'autres races résultent d'une prescription vétérinaire, d'une « automédication » du propriétaire.

Pour 16 des 18 déclarations, les motifs d'administration sont des diarrhées aiguës ou chroniques(1 déclaration). Rappelons que ce principe actif a été prescrit chez un chien pour soulager une douleur abdominale post-chirurgicale, indication hors AMM.

Délai d'apparition

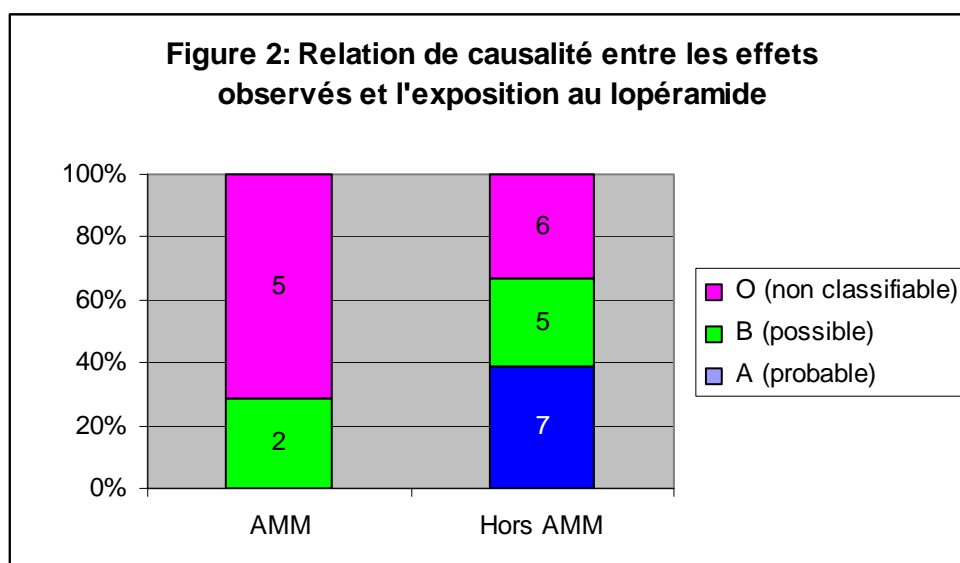
Les symptômes (Figure 1) peuvent apparaître dans les minutes ou les heures qui suivent l'administration que ce soit la première, deuxième ou troisième administration.



2.1.2. Imputation

Lors d'une exposition dans des conditions en dehors des recommandations de l'AMM, il a été possible d'établir un lien de causalité entre l'effet indésirable observé et l'administration de lopéramide pour 66% des déclarations recensées (Figure 2) .

Pour les administrations selon les recommandations de l'AMM, pour 5 des 7 déclarations, il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité entre l'effet indésirable observé et l'administration de lopéramide car ce principe actif était administré conjointement avec d'autres médicaments(antibiotiques, antispasmodiques et antidiarrhéiques,...).



2.1.3. Symptomatologie

Le profil symptomatologique complet a été établi en prenant en considération toutes les déclarations.

Organe/tractus/système affectés Troubles observés	Signes cliniques	Exposition hors AMM			Exposition selon AMM
		A (probable)	B (possible)	O (non classifiable)	
	Mortalité	1*		1	1
musculaire 3	Décubitus	1		1	
	Raideur	1			
digestifs 15	Anorexie	3	1		1
	Adipsie	3			
	Vomissement		1	2	
	Diarrhée		1		
	Hémorragies intestinales			2	
	Constipation			1	
Système nerveux central 20	Prostration	5	1		1
	Ataxie	3	1		1
	Parésie	3			
	Coma	1		1	
	Hyperesthésie	1			
	Convulsions				2
Troubles comportementaux 7	Vocalisation	2	2		
	Agitation	1	1		
	Posture anormale	1			
Troubles cardio-respiratoires 5	Bradycardie	2			
	Hypotension	1			
	Bradypnée	1			
	Tachypnée	1			
Troubles oculaires	Mydriases	2			
Troubles muqueuses	Pâleur	1			

* = cas 05CPVL01019 : l'animal a été euthanasié en raison d'une pancréatite sous-jacente, identifiée à l'instauration du traitement par le lopéramide ; par ailleurs, pour cette jeune chienne colley, les symptômes provoqués par le lopéramide avaient complètement rétrocedé après administration de naloxone par le vétérinaire.

Ce sont principalement des troubles du système nerveux central ainsi ont été décrits, ce qui semble un peu surprenant car le lopéramide ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Ces effets indésirables ayant été observés principalement chez des colley, il est raisonnable de penser que ces symptômes sont liés principalement au lopéramide qui aurait franchi la barrière hémato-méningée de cette race, barrière non fonctionnelle vis-à-vis de cette molécule en raison d'un déficit en glycoprotéine-P codée par le gène MDR1 chez cette race.

3. INCIDENCE

Pendant cette période, considérant qu'une boîte est nécessaire pour le traitement d'un chien de 20 kg et considérant l'ensemble des chiens ayant présenté des effets indésirables après administration du médicament vétérinaire selon les recommandations de l'AMM ou non, il a été estimé qu'environ 3 animaux sur 10 000 traités étaient susceptibles de présenter un effet indésirable.

4. DISCUSSION

L'administration du traitement antidotique (naloxone) permet de faire rétrocéder de manière efficace les effets indésirables favorisant ainsi une évolution favorable.

La très large majorité des notifications imputées A ou B sont dans le registre des « extra label use », principalement pour des administrations chez des chiens de race colley ou apparentée, malgré la contre-indication spécifiée dans le RCP et figurant sur la notice de ce médicament vétérinaire.

Par ailleurs, des campagnes de communication auprès des vétérinaires ont été conduites afin de les sensibiliser aux mentions relatives aux contre-indications.

Par ailleurs, le service de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament propose systématiquement aux vétérinaires notifiant un cas chez le colley (imputé A ou B) de réaliser un test génétique de dépistage du portage du gène mutant MDR1.

Pour la déclaration référencée 13050051M, chien croisé colley ayant présenté des symptômes nerveux après l'administration du premier traitement, l'analyse génétique a confirmé le portage hétérozygote de ce gène mutant. Il s'agit de la première description d'une sensibilité au lopéramide chez un hétérozygote.

Cette sensibilité accrue des hétérozygotes à certains substrats de le P-gP codée par MDR1 a déjà été décrite pour d'autres molécules utilisées en chimiothérapie anticancéreuse en particulier.

Depuis le dernier trimestre 2006 figure sur la boîte la mention « NE PAS UTILISER CHEZ LES CHIENS DE RACE COLLEY ET APPARENTES ».

L'utilisation de ce médicament vétérinaire chez les colley pourrait être possible après vérification que l'animal n'est pas porteur du gène mutant MDR1. Une sensibilisation des prescripteurs à l'existence et l'importance de la pharmacogénomique pourrait s'avérer utile afin de permettre l'utilisation de ce médicament vétérinaire chez les chiens identifiés comme homozygote pour l'allèle sauvage du gène MDR1.

5. CONCLUSION

La Commission conclut :

- que le taux d'effets indésirables ne remet pas en cause l'utilisation de ce médicament chez les chiens et que l'utilisation de ce médicament vétérinaire chez les colley pourrait être possible après avoir vérifié que l'animal n'est pas porteur du gène mutant MDR1.
- que la rubrique actuelle relative aux effets indésirables (mentionnant « non connus ») devrait être actualisée afin de signaler les effets observés après administration de lopéramide à la dose recommandée.

La Commission recommande :

- d'indiquer à la rubrique relative aux effets indésirables : « Après administration de lopéramide, des signes digestifs (adipsie, anorexie, vomissements, constipation, diarrhée...) et des signes nerveux (prostration, ataxie, parésie ...) particulièrement chez des chiens sensibles particulièrement ceux présentant une mutation du gène MDR1 ont été observés dans de rares cas chez les chiens traités » ;
- d'actualiser la rubrique « surdosage » afin de ne pas lister deux fois les mêmes signes cliniques dans deux sections différentes du RCP ;
- de revoir le libellé de la rubrique « propriétés pharmacodynamiques » relative à la toxicité du lopéramide au niveau du système nerveux central ;
- de mettre en place une campagne d'information, via La Lettre de la pharmacovigilance vétérinaire, auprès des vétérinaires, en particulier, *pour les sensibiliser à l'existence et à l'importance de la pharmacogénomique qui pourrait permettre l'utilisation de ce médicament vétérinaire chez les chiens identifiés comme non porteurs de gène mutant.*