



# Cas groupés de réactions d'hypersensibilité de type 1 chez des bovins suite à l'administration d'antibiotiques : point sur la situation en décembre 2021

Corinne Piquemal, Elisabeth Begon, Flore Demay, Sylviane Laurentie

## ► To cite this version:

Corinne Piquemal, Elisabeth Begon, Flore Demay, Sylviane Laurentie. Cas groupés de réactions d'hypersensibilité de type 1 chez des bovins suite à l'administration d'antibiotiques : point sur la situation en décembre 2021. *La Dépêche vétérinaire*, 2022, 1606, pp.22-23. anses-03726413

**HAL Id: anses-03726413**

**<https://anses.hal.science/anses-03726413>**

Submitted on 17 Nov 2022

**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.

## Cas groupés de réactions d'hypersensibilité de type 1 chez des bovins suite à l'administration d'antibiotiques : le point sur la situation en décembre 2021

Corinne Piquemal<sup>1</sup>

Elisabeth Begon<sup>1</sup>

Flore Demay<sup>1</sup>

Sylviane Laurentie<sup>1</sup>

1 : Anses-ANMV- Département Inspection, Surveillance du Marché et Pharmacovigilance - CS 70611 – 35306 FOUGERES Cedex



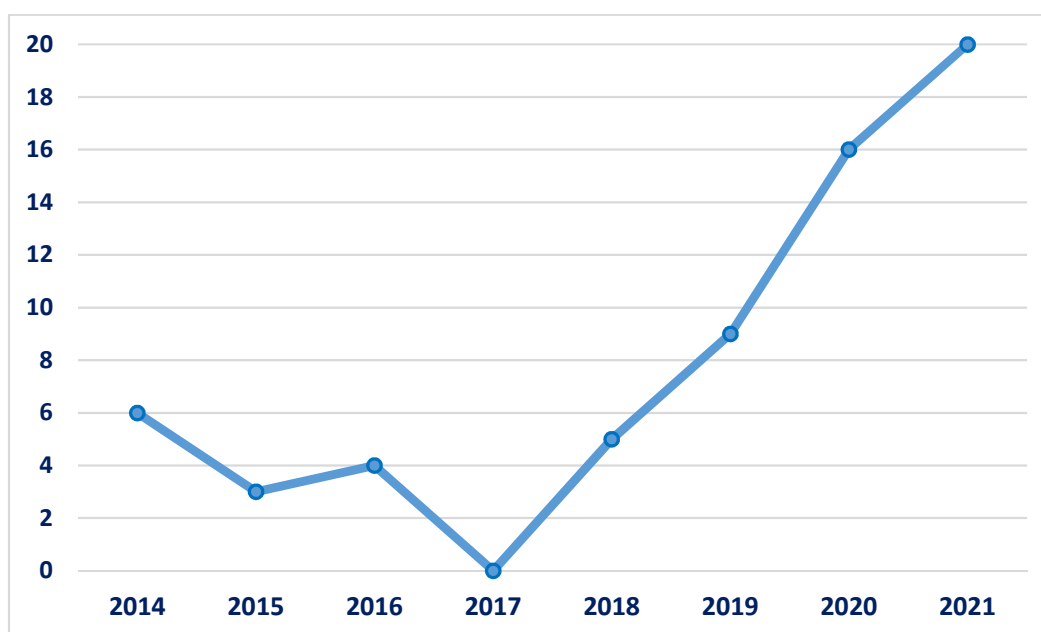
Photo Corinne Piquemal

Depuis 2019, une augmentation du nombre de déclarations ayant trait à des cas groupés de réactions d'hypersensibilité de type 1 (HS1), et faisant suite à l'administration de différentes

spécialités d'antibiotiques chez des bovins, a été constatée et fait actuellement l'objet d'un signal de pharmacovigilance suivi par l'Anses-ANMV.

Les réactions d'HS1 constituent un effet indésirable bien connu des antibiotiques. Cependant, les réactions d'HS1 mentionnées dans les déclarations touchent ici, et de façon assez surprenante, plusieurs individus d'un même cheptel dans une période de temps restreinte, alors que ce type de réaction reste généralement très rare (moins de 1 animal sur 10.000 traités). Une nette augmentation du nombre de ces cas groupés d'HS1 faisant suite à l'administration d'une spécialité à base d'antibiotiques ressort incontestablement depuis 2019 [Figure 1].

**Graphique 1 : Evolution du nombre annuel de cas groupés d'HS1, faisant suite à l'administration de spécialités d'antibiotiques, déclarés à l'Anses-ANMV depuis 2014**



A ce jour, plus de 70 déclarations, impliquant près de 143 bovins, et correspondant à 40 élevages touchés, sont répertoriés dans la base de données de l'Anses-ANMV. Les élevages affectés sont localisés dans de multiples départements (01, 10, 14, 19, 21, 25, 26, 29, 35, 36, 38, 41, 45, 49, 50, 56, 63, 70, 71, 72, 74, 79, 82, 88). Différentes races bovines, pour 75 % des laitières (Prim'Holstein, Normande, Montbéliarde, ...), et pour 25 % des allaitantes (Charolaise, Limousine), sont citées dans les déclarations.

Les animaux présentent des signes cliniques caractéristiques des réactions d'hypersensibilité chez les ruminants, qui touchent avant tout le système respiratoire, et apparaissent généralement dans l'heure suivant l'administration de l'antibiotique. Le signe clinique le plus cité est ainsi la dyspnée/tachypnée, mentionnée dans près de 40 % des déclarations. Un œdème cutané, qui peut être localisé au niveau de la tête et de la vulve, est cité dans environ 25 % des déclarations. Une hypersalivation est également décrite dans environ 25 % des cas. De l'ataxie, ainsi qu'une

congestion des muqueuses ou une cyanose sont par ailleurs parfois mentionnées. Ces réactions d'HS1 ont conduit au décès de 39 bovins (environ 27 % des animaux touchés).

En ce qui concerne les antibiotiques impliqués, 19 spécialités injectables différentes sont mentionnées, appartenant à des classes d'antibiotiques variées, et commercialisés par des laboratoires différents [Tableau 1].

Quelques cas sont également associés à l'usage d'antibiotiques sous forme de comprimés intra-utérins (CENTRAUREO® cité dans 2 élevages), de seringues intra-utérines (METRICURE® cité dans 2 élevages), ou d'antiseptiques à base de povidone iodine (VETEDINE®). Des traitements concomitants ont parfois été administrés conjointement à l'antibiotique (en particulier des anti-inflammatoires). Pour ce qui est de l'historique des vaccinations des animaux, des vaccins contre les mammites sont régulièrement mentionnés: UBAC® (visant une immunisation contre les mammites causées par *Streptococcus uberis*) est cité seul dans 12 élevages (30 % des cas groupés), STARTVAC® (immunisation contre les mammites causées par *Staphylococcus aureus*, les coliformes et les staphylocoques coagulase-négatifs) dans 1 cas, et l'association UBAC®/STARTVAC® dans 7 cas (18 %). D'autres vaccins sont également cités : COGLAVAX® (2 élevages), BTVPUR SUSPENSION INJECTABLE POUR OVINS ET BOVINS®, BOVELA® (1 élevage), BOVIGEN SCOUR® (1 élevage), TRIVACTON 6® (1 élevage), MUCOSIFFA® (1 élevage), BOVILIS BDV® (1 élevage), HIPRABOVIS IBR MARKER LIVE LYOPHILISAT ET SOLVANT POUR SUSPENSION INJECTABLE POUR BOVINS® (1 élevage), ROTAVEC® (2 élevages), RISPOVAL PASTEURELLA® (1 élevage), RISPOVAL RS + PI3 INTRANASAL® (1 élevage).

Les autres agences du médicament vétérinaire de l'Union Européenne ont par ailleurs été interrogées sur l'existence de cas similaires sur leur territoire. Une augmentation modérée de la fréquence des cas d'HS1 faisant suite à des injections d'antibiotiques chez les bovins a été rapportée dans 3 d'entre eux (Royaume-Uni, Pologne, et Belgique). Quatre cas groupés sont également décrits dans 3 pays (une ferme au Royaume-Uni, 2 fermes aux Pays Bas, une en Autriche), avec un historique de vaccination UBAC cité dans 2 cas. De façon globale, il est important d'interpréter les chiffres obtenus en regard du fait que la France est l'un des pays européens qui a le cheptel bovin le plus important, mais également le plus fort taux de déclaration de pharmacovigilance, tous médicaments confondus. La France est également l'un des pays où le vaccin UBAC est le plus prescrit (2<sup>ème</sup> pays après la Pologne).

Les premières données récoltées ont conduit à émettre 2 hypothèses : celle d'une allergénicité majorée des antibiotiques impliqués, et celle d'une possible sensibilisation antérieure des animaux à ces antibiotiques par un agent restant à déterminer. Afin d'explorer l'hypothèse du rôle réactogène des antibiotiques, une analyse approfondie (évolution de l'incidence des réactions d'HS1 sur les dernières années, effet lot/race/traitements antérieurs, changements dans les procédés de fabrication des médicaments impliqués) a été demandée à l'ensemble des laboratoires dont les produits ont été associés à une augmentation du nombre de cas rapportés d'HS1, ou pour lesquels des cas d'HS1 groupés ont été décrits depuis 2019. Aucune anomalie n'a été mise en évidence à la suite de ces analyses. En outre, l'extrême variété des spécialités impliquées semble également davantage orienter vers l'hypothèse d'un ou plusieurs facteur(s) sensibilisant(s), et non d'un lien avec un antibiotique particulier.

Afin de disposer d'un éventail de données le plus exhaustif possible qui pourrait permettre d'identifier de tels facteurs, un questionnaire a été élaboré en collaboration avec le Comité de

Suivi du Médicament Vétérinaire (CSMV, comité composé de vétérinaires praticiens, professeurs des ENV et de scientifiques) et la SNGTV, puis envoyé à l'ensemble des vétérinaires praticiens ayant déclaré au moins un cas groupé d'HS1 faisant suite à l'utilisation d'antibiotique chez des bovins depuis 2020. Ce questionnaire a pour objectif de collecter dans les élevages touchés des informations très variées telles que les traitements médicamenteux administrés dans l'élevage, les pratiques d'élevage, ou encore l'alimentation des animaux, qui sont autant de causes possibles de sensibilisation. Un questionnaire « témoin » permet en parallèle d'obtenir des données similaires dans des élevages n'ayant pas présenté ce type de réaction. L'analyse comparée des réponses à ces questionnaires « cas » d'une part, et « témoins » d'autre part, permettra peut-être d'identifier un ou des facteurs de risques vis-à-vis des réactions d'HS1 déclarées. Dans le but de maximiser l'accès de ces questionnaires aux praticiens concernés par la pratique de la médecine bovine, la SNGTV a été sollicitée afin de participer à leur diffusion. Au 31 décembre 2021, sur 31 questionnaires faisant suite à des déclarations ayant trait à des cas groupés d'HS1 envoyés aux vétérinaires impliqués, un total de 11 questionnaires a été retourné à l'ANMV. Onze questionnaires concernant des élevages témoins ont également été reçus. Etant donné que l'usage du vaccin UBAC®, dont l'AMM date de 2018, a été mentionné dans une proportion notable d'élevages (48 %), et que son utilisation a souvent été initiée quelques mois avant l'apparition des cas groupés d'HS1, ce vaccin a été intégré dans la liste des facteurs potentiellement sensibilisants. Plus précisément, une sensibilisation via la povidone, a été suspectée. En effet, dans la quasi-totalité des élevages mentionnant des cas groupés de réactions d'HS1, et dont les bovins ont été vaccinés avec UBAC®, l'antibiotique déclencheur contenait de la povidone. De ce fait, des investigations plus poussées ont été demandées au laboratoire HIPRA, qui commercialise ce médicament. Néanmoins, aucune donnée probante n'est ressortie de ces investigations, et aucun lien entre UBAC® et une sensibilisation à la povidone n'a à ce jour été démontré. D'autre part, dans 52 % des élevages, les cas groupés d'HS1 sont intervenus suite à l'utilisation d'antibiotiques (contenant ou pas de la povidone) chez des animaux auxquels des vaccins (autres qu'UBAC®) avaient été préalablement administrés, ou pour lesquels aucune mention à une quelconque vaccination n'avait été faite.

Pour conclure, les données disponibles ne permettent pas encore de déterminer l'origine, ou les origines, de ces réactions groupées. Les analyses doivent donc se poursuivre dans l'objectif d'identifier les facteurs de risque pouvant expliquer l'apparition de ces clusters de réactions d'HS1 chez les bovins. Il paraît néanmoins probable que plusieurs mécanismes coexistent, vu la diversité des cas collectés. Une collaboration étroite avec les firmes pharmaceutiques dont les produits sont impliqués, et qui cherchent également à déterminer l'origine de ses effets indésirables, est actuellement en cours. L'Anses-ANMV souhaite par ailleurs rappeler aux vétérinaires leur rôle central dans l'avancement de cette enquête. Les praticiens déclarant des cas d'HS1 sont invités à bien mentionner tous les produits utilisés, et à retourner les questionnaires envoyés par l'Agence. Le retour de questionnaires témoins, tout aussi indispensables pour permettre une meilleure compréhension du phénomène, est également vivement attendu.

*Pour déclarer un événement indésirable: <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>*

**Tableau 1 : Spécialités d'antibiotiques injectables impliquées dans les cas groupés d'HS1 (de janvier 2019 à décembre 2021)**

| Médicament           | Titulaire                 | Substance(s) active(s)                                                                                                                                             | Excipients                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADVOCINE 180®        | Zoetis                    | Danofloxacin (sous forme de mésilate)                                                                                                                              | Phénol<br>Monothioglycérol<br>2-pyrrolidone<br>Povidone<br>Oxyde de magnésium<br>Acide chlorhydrique<br>Hydroxyde de sodium<br>Eau pour préparations injectables                                                                                                              |
| AXENTYL 200 MG/ML®   | Biovet Joint Stock/Virbac | Tylosine                                                                                                                                                           | Alcool benzylique (E1519)<br>Propylène glycol<br>Eau pour préparations injectables                                                                                                                                                                                            |
| CORTEXILLINE®        | Boehringer                | Benzylpénicilline<br>Néomycine<br>Méthylprednisolone                                                                                                               | Procaïne (sous forme de chlorhydrate)<br>Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)<br>Edétate de sodium<br>Citrate de sodium<br>Hydroxyméthanesulfinate de sodium<br>Lécithine<br>Povidone<br>Citrate de sodium<br>Acide chlorhydrique dilué<br>Eau pour préparations injectables |
| DRAXXIN KP®          | Zoetis                    | Kétoprofène<br>Tulathromycine                                                                                                                                      | Monothioglycérol<br>Propylèneglycol (E1520)<br>Acide citrique (E 330)<br>Acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH)<br>Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)<br>Pyrrolidone<br>Eau pour préparations injectables                                         |
| ENGEMYCINE 10%       | Intervet                  | Oxytétracycline (sous forme de chlorhydrate)                                                                                                                       | Hydroxyméthanesulfinate de sodium<br>Povidone K12<br>Oxyde de magnésium léger<br>Ethanolamine<br>Eau pour préparations injectables                                                                                                                                            |
| HISTABIOSONE®        | Intervet                  | Benzylpénicilline (sous forme de procaïne monohydratée)<br>Chlorphénamine (sous forme de maléate)<br>Dexaméthasone<br>Dihydrostreptomycine (sous forme de sulfate) | Parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217)<br>Chlorhydrate de procaïne<br>Citrate trisodique dihydraté<br>Lécithine<br>Phosphate tricalcique<br>Eau pour préparations injectables                                                                                          |
| INTRAMICINE®         | CEVA                      | Benzylpénicilline (sous forme de procaïne monohydratée)<br>Dihydrostreptomycine (sous forme de sulfate)                                                            | Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)<br>Hydroxyméthanesulfinate de sodium<br>Procaïne (sous forme de chlorhydrate)<br>Anti-mousse Silbione<br>Citrate de sodium<br>Sorbitol à 70%<br>Eau pour préparations injectables                                               |
| LONGICINE®           | Vétoquinol                | Oxytétracycline (sous forme de dihydrate)                                                                                                                          | Hydroxyméthane sulfinate de sodium<br>Oxyde de magnésium lourd (E530)<br>Polyvidone (E1202)<br>Monoéthanolamine<br>Méthyl-1 pyrrolidone<br>Eau pour préparations injectables                                                                                                  |
| LYDAXX 100 MG/ML®    | Vétoquinol                | Tulathromycine                                                                                                                                                     | Monothioglycérol<br>Propylène Glycol<br>Acide citrique<br>Acide hydrochlorique dilué (pour ajustement du pH)<br>Hydroxyde de sodium dilué (pour ajustement du pH)<br>Eau pour préparations injectables                                                                        |
| NIFENCOL 300 MG/ML®  | VETPHARMA ANIMAL HEALTH   | Florfénicol                                                                                                                                                        | Propylèneglycol<br>N-Méthylpyrrolidone<br>Macrogol 300<br>Povidone K17 (E1202)<br>Chlorure de magnésium hexahydraté (E511)<br>Monoéthanolamine<br>Propylène glycol (E1520)<br>Hydroxyméthylsulfinate de sodium<br>Eau pour préparations injectables                           |
| OXYTETRACYCLINE 10%® | Vétoquinol                | Oxytétracycline (sous forme de dihydrate)                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                         |                 |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PENI DHS COOPHAVET®     | Dopharma        | Benzylopénicilline (sous forme de procaine monohydratée)<br>Dihydrostreptomycine (sous forme de sulfate)                                                                                   | Procaine (sous forme de chlorhydrate)<br>Monothioglycérol<br>Citrate de sodium<br>Povidone<br>Eau pour préparations injectables                                                                                                                                                                                       |
| PEN-HISTA-STREP®        | Vetoquinol      | Benzylopénicilline (sous forme de procaine monohydratée)<br>Chlorphénamine (sous forme de maléate)<br>Dexaméthasone (sous forme d'acétate)<br>Dihydrostreptomycine (sous forme de sulfate) | Procaine (sous forme de chlorhydrate)<br>Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)<br>Parahydroxybenzoate de propyle (E216)<br>Edétate disodique<br>Hydroxyméthane sulfinate de sodium<br>Citrate trisodique dihydraté<br>Polyvinylpyrrolidone<br>Carboxyméthylcellulose sodique<br>Eau pour préparations injectables     |
| PENIJECTYL®             | Virbac          | Benzylopénicilline (sous forme de procaine monohydratée)<br>Dihydrostreptomycine (sous forme de sulfate)                                                                                   | Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)<br>Parahydroxybenzoate de propyle sodique<br>Edétate de sodium<br>Procaine (sous forme de chlorhydrate)<br>Urée<br>Povidone<br>Citrate de sodium<br>Hydroxyméthanesulfinate de sodium<br>Lécithine<br>Eau pour préparations injectables                                 |
| PERMACYL®               | DIVASA-FARMAVIC | Pénéthamate (sous forme d'iodhydrate)                                                                                                                                                      | Silice colloïdale anhydre<br>Phosphate monopotassique (pour ajustement du pH)<br>Citrate de sodium (pour ajustement du pH)<br>Povidone<br>Eau pour préparations injectables                                                                                                                                           |
| RONAXAN CONCENTRE 20 %® | Dopharma        | Doxycycline                                                                                                                                                                                | Silice colloïdale anhydre<br>Acide citrique anhydre (E330)<br>Lactose monohydraté                                                                                                                                                                                                                                     |
| SHOTAPEN®               | Virbac          | Benzylopénicilline (sous forme de benzathine tétrahydratée)<br>Benzylopénicilline (sous forme de procaine monohydratée)<br>Dihydrostreptomycine (sous forme de sulfate)                    | Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)<br>Parahydroxybenzoate de propyle sodique<br>Edétate de sodium<br>Hydroxyméthanesulfinate de sodium<br>Procaine (sous forme de chlorhydrate)<br>Povidone<br>Citrate de sodium<br>Urée<br>Ricinoléate de macroglycérol<br>Lécithine<br>Eau pour préparations injectables |
| TERRALON 20 %®          | Virbac          | Oxytétracycline                                                                                                                                                                            | Hydroxyméthanesulfinate de sodium<br>Oxyde de magnésium léger<br>Povidone K17<br>Monoéthanolamine<br>N-Méthylpyrrolidone<br>Eau pour préparations injectables                                                                                                                                                         |
| TYLAN 200 000 UI/ML®    | Elanco          | Tylosine                                                                                                                                                                                   | Alcool benzylique (E1519)<br>Propylèneglycol (E1520)<br>Eau pour préparations injectables                                                                                                                                                                                                                             |