



HAL
open science

Réactions d'hypersensibilité immédiate à des médicaments chez les bovins : quelles nouveautés en 2022/2023 ?

Elisabeth Bégon, Flore Demay, Sylviane Laurentie

► To cite this version:

Elisabeth Bégon, Flore Demay, Sylviane Laurentie. Réactions d'hypersensibilité immédiate à des médicaments chez les bovins : quelles nouveautés en 2022/2023 ?. Bulletin des G.T.V., 2023, HS La vaccination, un acte essentiel, pp.11-16. anses-04409010

HAL Id: anses-04409010

<https://anses.hal.science/anses-04409010v1>

Submitted on 22 Jan 2024

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.

Réactions d'hypersensibilité immédiate à des médicaments chez les bovins : quelles nouveautés en 2022/2023 ?

Elisabeth Bégon¹

Flore Demay¹

Sylviane Laurentie¹

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

Résumé : Une augmentation de la fréquence des cas déclarés d'hypersensibilité de type 1 chez les bovins est observée en France depuis 2020, et plus globalement en Europe depuis 2022. Mi-2021 l'ANMV avait lancé auprès des vétérinaires une enquête sous forme de questionnaires, et début 2023, des agences du médicament d'autres pays européens se sont également emparées du sujet. Des experts de ces agences vont analyser les données de pharmacovigilance au niveau européen ainsi que les résultats d'études réalisées par les laboratoires concernés. Ils examineront en priorité l'hypothèse d'une sensibilisation des bovins à la povidone, contenue dans de nombreux médicaments vétérinaires, par une vaccination préalable. Ils proposeront ensuite des mesures de gestion du risque.

Chapô : Ces derniers mois, le signal d'augmentation de fréquence des réactions d'hypersensibilité chez les bovins s'est intensifié avec de nouveaux médicaments et pays concernés. Des investigations sont en cours au niveau européen.

Mots-clefs : pharmacovigilance, détection de signal, hypersensibilité, antibiotiques, vaccins, bovins.

Introduction

Les réactions d'hypersensibilité (HS) immédiate (ou de type 1) sont un phénomène bien connu et décrit dans de nombreuses espèces dont les bovins. Certaines classes de médicaments, comme les antibiotiques et les vaccins, figurent parmi les causes possibles de ces réactions d'hypersensibilité, et celles-ci sont mentionnées dans beaucoup de notices comme effet indésirable potentiel. De telles déclarations d'effet indésirable faisant état de réactions d'hypersensibilité chez des bovins après administration de médicaments variés ont donc toujours été régulièrement rapportées à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire. Cependant, depuis 2020, on assiste en France à une augmentation significative du nombre

de ces déclarations. Les ventes des médicaments impliqués n'ayant pas augmenté, il s'agit plus précisément d'une augmentation de la fréquence de ce type de réactions. Les déclarations citent comme médicaments déclenchant la réaction d'HS1, de nombreux antibiotiques, certains utilisés sur le terrain depuis plusieurs décennies, mais aussi des vaccins, des AINS, des combinaisons de minéraux et vitamines, des antiparasitaires... Ce que l'on observe est une sorte d'amplification d'un phénomène déjà connu : il semble que la population bovine réagisse plus facilement à une variété de médicaments auxquels elle réagissait déjà auparavant, mais de façon bien moins fréquente. C'est pourquoi, très tôt, l'hypothèse d'une sensibilisation des bovins à ces différents médicaments a été privilégiée, le ou les élément(s) sensibilisant(s) restant à identifier.

L'objectif de cet article est de faire un point à date sur ce signal et de présenter les nouveautés par rapport à l'article publié sur ce même sujet par l'ANMV en mars 2022 (2), en termes de données de pharmacovigilance, hypothèses explicatives et investigations.

Le point sur les données

Les données et l'allure du signal ont beaucoup évolué en l'espace d'un an. Dans un premier temps, le signal détecté par l'ANMV concernait la survenue de cas groupés d'hypersensibilité (clusters de cas apparaissant dans un même élevage, ou dans une même zone géographique) suite à des injections d'antibiotiques. Ces cas ont été le signe d'appel du signal, car ils se démarquaient du bruit de fond habituel des réactions d'HS classiquement observées jusque-là avec ces mêmes médicaments. Par la suite, une augmentation de la fréquence des cas d'HS « individuels » (isolés), et concernant de multiples classes thérapeutiques, a également été identifiée au fur et à mesure de l'accumulation des déclarations reçues.

- Evolution du nombre de cas

La figure 1 montre l'évolution entre 2014 et 2022 du nombre de déclarations reçues en France faisant état de réactions d'ordre immunitaire chez des bovins, ainsi que du nombre de bovins affectés dans ces déclarations, et plus particulièrement du nombre de bovins pour lesquels une réaction de type anaphylactique a été rapportée. L'augmentation du nombre de cas est nette à partir de 2020 et on note que le facteur entre nombre de cas et nombre de bovins affectés reste constant au fil des ans (environ 3 fois plus de bovins affectés que de cas, ce qui signifie qu'en moyenne une déclaration concerne trois animaux ayant réagi). Les cas de réaction immunitaire hors anaphylaxie correspondent à des animaux ayant réagi de façon bénigne, sans choc ou signe d'hypotension, et sans difficultés respiratoires (simple œdème des peaux fines par exemple). Du 1^{er} janvier 2022 au 4 avril 2023, un total de 233 déclarations faisant état de réactions immunitaires chez des bovins ont été rapportées en France, dont 90% sont des cas classés comme graves (ayant conduit à la mort ou relatant des symptômes susceptibles de conduire à la mort). Ceci correspond à 535 bovins ayant réagi, dont 177 sont morts, soit une issue fatale pour 33% des animaux dans les cas déclarés.

Dans le même temps, ce signal a pris une tournure européenne. Alors même qu'en 2021 une enquête lancée par l'ANMV auprès des autres pays de l'Union européenne via le réseau des autorités compétentes en matière de médicament vétérinaire concluait que seule la France était concernée par ce signal, une augmentation de fréquence des réactions d'HS chez les bovins a commencé à émerger en Belgique mi-2022, puis en Espagne et Italie fin 2022. En Belgique, le signal a émergé via des cas déclenchés par des médicaments à base de benzylpénicilline. En Espagne et Italie, il a émergé via des cas déclenchés par divers

antibiotiques chez des broutards dont l'historique de vaccination montre comme point commun récurrent une vaccination récente avec le vaccin contre la fièvre catarrhale ovine (FCO) Syvazul BTV® (Laboratorios Syva).]

- Médicaments déclencheurs

Le spectre des médicaments déclenchant les réactions d'HS s'est élargi en l'espace d'un an, mais il s'agit toujours de médicaments pour lesquels cet effet indésirable était déjà connu. On y retrouve notamment des antibiotiques (injectables, mais aussi intramammaires), des vaccins, des anti-inflammatoires, des antiparasitaires, des compléments minéraux. Il est à noter que dans de nombreux cas, les animaux ont reçu plusieurs traitements simultanés juste avant de réagir (par exemple un antibiotique et un AINS). La figure 2 donne les médicaments qui ont été cités comme déclencheurs de la réaction d'HS dans au moins trois déclarations reçues entre le 01/01/2022 et le 04/04/2023. Trente-six médicaments supplémentaires, non représentés pour des raisons de lisibilité, ont été cités dans seulement une ou deux déclarations. En 2022-2023, pour chacun des cinq médicaments qui ont touché le plus de bovins, à savoir Shotapen® (benzylpénicilline, dihydrostreptomycine, Virbac), Longicine® (oxytétracycline, Vétoquinol), Terralon 20% LA® (oxytétracycline, Virbac), Cyclosol 200 LA® (oxytétracycline, Eurovet Animal Health) et Séléphérol® (alpha-tocophérol, sélénium, Vétoquinol), l'incidence des réactions d'HS reste dans la catégorie des événements indésirables « rares », c'est-à-dire entre 1 et 9 bovins touchés sur 10 000 traités.

- Médicaments cités dans les historiques

Dans 129 déclarations sur 233 reçues entre le 01/01/2022 et le 04/04/2023 (soit 55%), aucune information n'est donnée sur les traitements antérieurs, c'est-à-dire reçus des semaines ou des mois avant la réaction d'HS, par les animaux ayant réagi.

Lorsque cette information est disponible, le déclarant mentionne un ou plusieurs vaccins. Les 7 vaccins cités dans au moins deux déclarations sont indiqués dans la figure 3. A ce figure il faut ajouter 7 autres vaccins qui n'ont été cités comme antécédent vaccinal que dans une seule déclaration. Avant 2022, c'était le vaccin contre les mammites Ubac® (Laboratorios Hipra) qui était le plus souvent cité, et dans une moindre mesure Startvac® (Laboratorios Hipra) (2), tandis qu'en 2022 et début 2023 c'est le vaccin contre la FCO Syvazul BTV® qui est le plus souvent cité, avec 59 déclarations soit 25% des déclarations de la période 2022-2023. Les historiques rapportés par le déclarant ne sont probablement pas exhaustifs, et il faut prendre en compte que pour les bovins réagissant une fois arrivés en centre d'engraissement, bien souvent le seul historique disponible est la vaccination contre la FCO, car indiquée sur le passeport de l'animal.

- Profil des animaux touchés (figure 4)

Tandis qu'avant 2022, les races laitières étaient les plus concernées (75% des cas) (2), en 2022 et début 2023 ce sont les races à viande qui ressortent (67% des déclarations où la race est renseignée concernant des races allaitantes), comme en témoigne la figure 4. Cette situation semble cohérente avec l'observation du vaccin Syvazul BTV® comme historique vaccinal le plus souvent cité sur la même période, dans la mesure où la vaccination contre la FCO concerne les bovins destinés à l'export, qui appartiennent le plus souvent à des races allaitantes. On constate également qu'en nombre de bovins affectés, les races à viande sont bien au-dessus des races laitières. En effet les effectifs traités sont souvent beaucoup plus importants en filière viande, donnant potentiellement lieu à plus d'animaux qui développent des réactions d'HS, alors qu'en élevage laitier ce sont souvent juste quelques animaux qui sont traités en même temps.

Le point sur les hypothèses et les investigations

○ Hypothèses

L'allure du signal (augmentation globale du nombre de déclarations d'HS chez les bovins, tous médicaments confondus, cas groupés et individuels) a très vite orienté vers l'hypothèse d'une sensibilisation des animaux par un ou plusieurs facteurs, résultant en une proportion accrue de bovins présentant des réactions d'HS à des médicaments connus pour en causer. La variété des médicaments déclencheurs et leur ancienneté sur le marché confortent aussi ces hypothèses. Enfin, les investigations auprès des laboratoires concernés (analyse des lots cités dans les déclarations, des processus de fabrication) ont amené à écarter l'hypothèse d'un problème lié à la qualité des médicaments déclencheurs.

Dans la littérature scientifique, quelques situations similaires de sensibilisation chez les bovins ont fait l'objet de publications : dans la plus récente qui date de 1996 (1), des résidus de povidone détectés dans un vaccin contre le virus respiratoire syncytial bovin ont été suspectés d'être à l'origine d'une sensibilisation des bovins vaccinés, à des médicaments contenant de la povidone comme excipient. En effet, ce vaccin contient de la saponine comme adjuvant, qui elle-même nécessite une étape de purification avec de la povidone au cours de la fabrication. L'association dans le même vaccin de saponine (stimulant de la réaction immunitaire) et de traces de povidone entraînerait une sensibilisation des animaux à cette povidone. Ce phénomène déjà décrit chez les bovins semble être une piste plausible pour le signal en cours, car la povidone est utilisée comme excipient dans de nombreux médicaments, dont une forte proportion des médicaments identifiés dans ce signal comme déclencheurs, et intervient aussi dans le procédé de fabrication de nombreux vaccins. Toutefois, de nombreuses autres sources de sensibilisation restent possibles, telles que l'alimentation, l'eau de boisson, et toute substance présente dans l'environnement des bovins (produits de nettoyage/désinfection, polluants...). Les investigations sur les causes de ce signal vont donc dans deux directions complémentaires :

- Partir d'un phénomène déjà connu (sensibilisation de bovins à la povidone), et étudier s'il peut expliquer tout ou partie du signal en cours ;
- Rester ouvert à d'autres explications et rechercher des facteurs de risque chez les animaux touchés, via une enquête de type cas/témoins

Il est de plus fort probable qu'il n'y ait pas qu'une seule et même explication pour l'ensemble des cas observés.

○ Questionnaires ANMV

Afin de récolter des informations sur les élevages touchés et dans le but de dégager des facteurs communs chez eux et non présents dans des élevages non touchés, l'ANMV, en collaboration avec le Comité de Suivi du Médicament Vétérinaire (CSMV¹, comité placé auprès du Directeur de l'ANMV et composé de vétérinaires praticiens, professeurs des ENV et de scientifiques) et la SNGTV, a mis en place de juillet 2021 à février 2023 une enquête sous forme de questionnaires auprès des vétérinaires ayant déclaré des cas. Ces questionnaires ciblaient les élevages dans lesquels des cas groupés d'HS s'étaient déclarés, suite à l'administration d'antibiotiques. En parallèle, il était demandé aux vétérinaires de remplir au moins un questionnaire « témoin » en sélectionnant un élevage de leur clientèle, similaire en terme de production, sans cas d'hypersensibilité immédiate. Les questions concernaient les médicaments, compléments alimentaires, produits d'hygiène de mamelles et des bâtiments utilisés dans les élevages, l'eau et l'alimentation, la présence d'autres

¹ <https://www.anses.fr/fr/content/csmv-comite-de-suivi-des-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires>

élevages à proximité, l'accès au plein air des animaux ayant réagi et leurs éventuels liens de parenté. Au total, 113 questionnaires ont été envoyés, et 24 questionnaires « cas » ainsi que 14 questionnaires « témoins » ont été retournés à l'ANMV. Ces effectifs sont trop faibles pour pouvoir tirer des conclusions fiables, mais il ressort de l'analyse des réponses des éléments intéressants. Côté médicament déclencheur (Tableau 1), c'est Shotapen® qui est majoritairement cité. Dans les historiques de traitement (Tableau 2), les vaccins contre les mammites et les vaccins FCO ressortent chez les élevages touchés, et sont bien moins utilisés dans les élevages témoins. La quasi-totalité des questionnaires qui concernent des élevages laitiers renseigne les produits d'hygiène de la mamelle utilisés, et il n'y a pas d'écart notable entre produits iodés et non iodés ni chez les élevages touchés, ni chez les témoins. En ce qui concerne l'alimentation, dans 9 élevages touchés des analyses toxicologiques ont été réalisées et sont revenues normales. Dans 4 élevages témoins des analyses ont été réalisées, révélant des mycotoxines en quantité faible dans 2 élevages et des mycotoxines lors d'analyses anciennes (2017 et 2018) dans un autre élevage. L'analyse des autres facteurs de risque (eau d'abreuvement, présence d'élevages à proximité, accès au plein air, liens de parenté entre animaux touchés) ne fait pas ressortir d'élément notable.

- Etudes cliniques par les laboratoires titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Dès l'émergence du signal, les laboratoires qui commercialisent les vaccins suspectés d'être à l'origine d'une sensibilisation ont mis en place des études afin d'explorer les hypothèses explicatives mentionnées plus haut. En fonction des résultats de ces études, les laboratoires pourraient être amenés à changer des éléments de la composition et/ou du procédé de fabrication de leur vaccin afin de réduire les risques de sensibilisation des animaux à des médicaments couramment utilisés.

- Analyse coordonnée du signal au niveau européen

Lorsque le signal s'est confirmé à l'échelle européenne fin 2022, des agences du médicament d'autres pays européens se sont emparées du sujet. Une collaboration entre ces agences et l'ANMV s'est mise en place début 2023 : des experts de ces différentes agences nationales, vont collectivement analyser les éléments à leur disposition (données de pharmacovigilance, de la littérature, résultats des études cliniques...) et élaborer d'éventuelles recommandations qui seront présentées à l'ensemble des autorités compétentes européennes en matière de médicament vétérinaire.

Conclusion

Les données de pharmacovigilance cumulées en France puis dans l'Union européenne ainsi que les études coordonnées entre agences du médicament et laboratoires au niveau européen vont peut-être aboutir à des actions sur les AMM, notamment : changement de composition et/ou du procédé de fabrication des vaccins suspectés d'être à l'origine d'une sensibilisation des bovins, mention d'un risque de sensibilisation dans les notices.

Le cas échéant, le suivi de la situation une fois ces actions mises en œuvre sera une autre façon de valider, a posteriori, les hypothèses à l'origine de ces actions. La vigilance des vétérinaires sera donc plus que jamais de mise afin de suivre l'évolution du signal et en particulier l'impact des mesures de gestion du risque.

A terme, une mesure plus générale de gestion du risque pourrait consister en la modification des exigences réglementaires en matière de fabrication des vaccins destinés aux bovins, ou de l'ensemble des vaccins vétérinaires.

Références

- (1) Kamphuis, A. (1996). Anaphylaxis in cattle. Tijdschrift voor diergeneeskunde, 121(9), 267
- (2) Piquemal, C., Bégon, E., Demay, F., Laurentie, S. (2022) 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, n°1606
<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-03726413>

Figures et tableaux illustrant l'article

Figure 1 : Nombre de bovins affectés par an et par type de réaction, et nombre de cas déclarés de réaction immunitaire

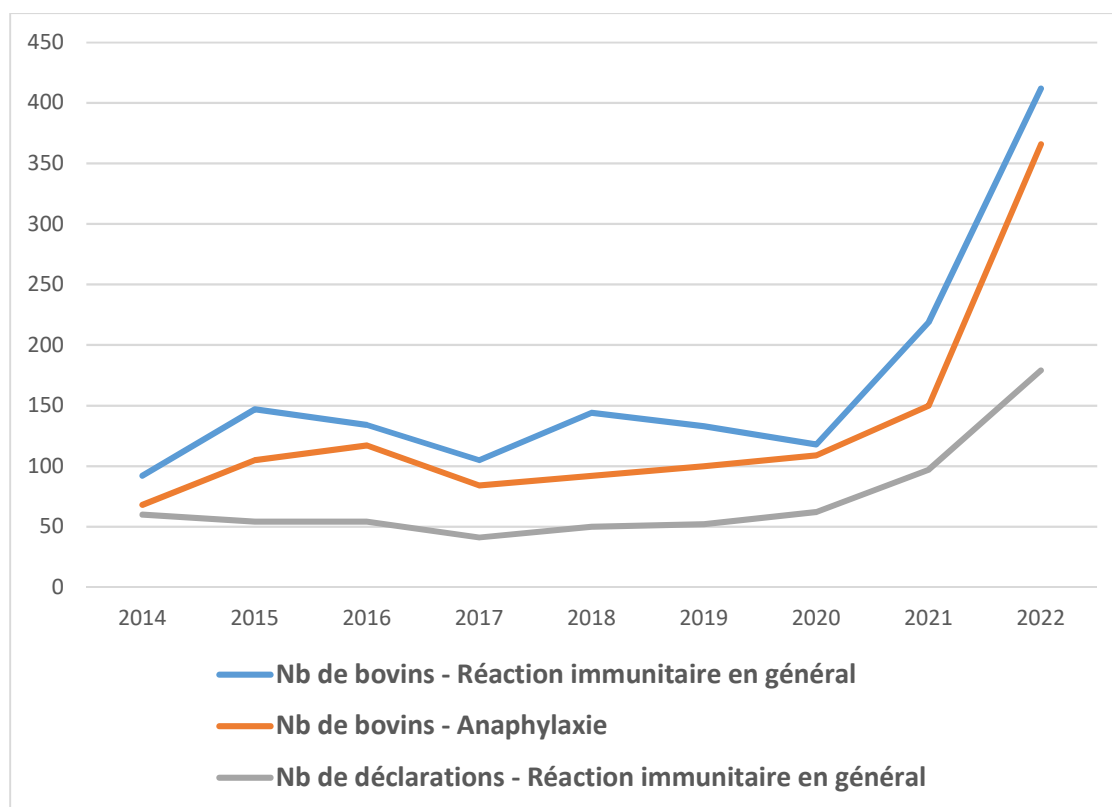
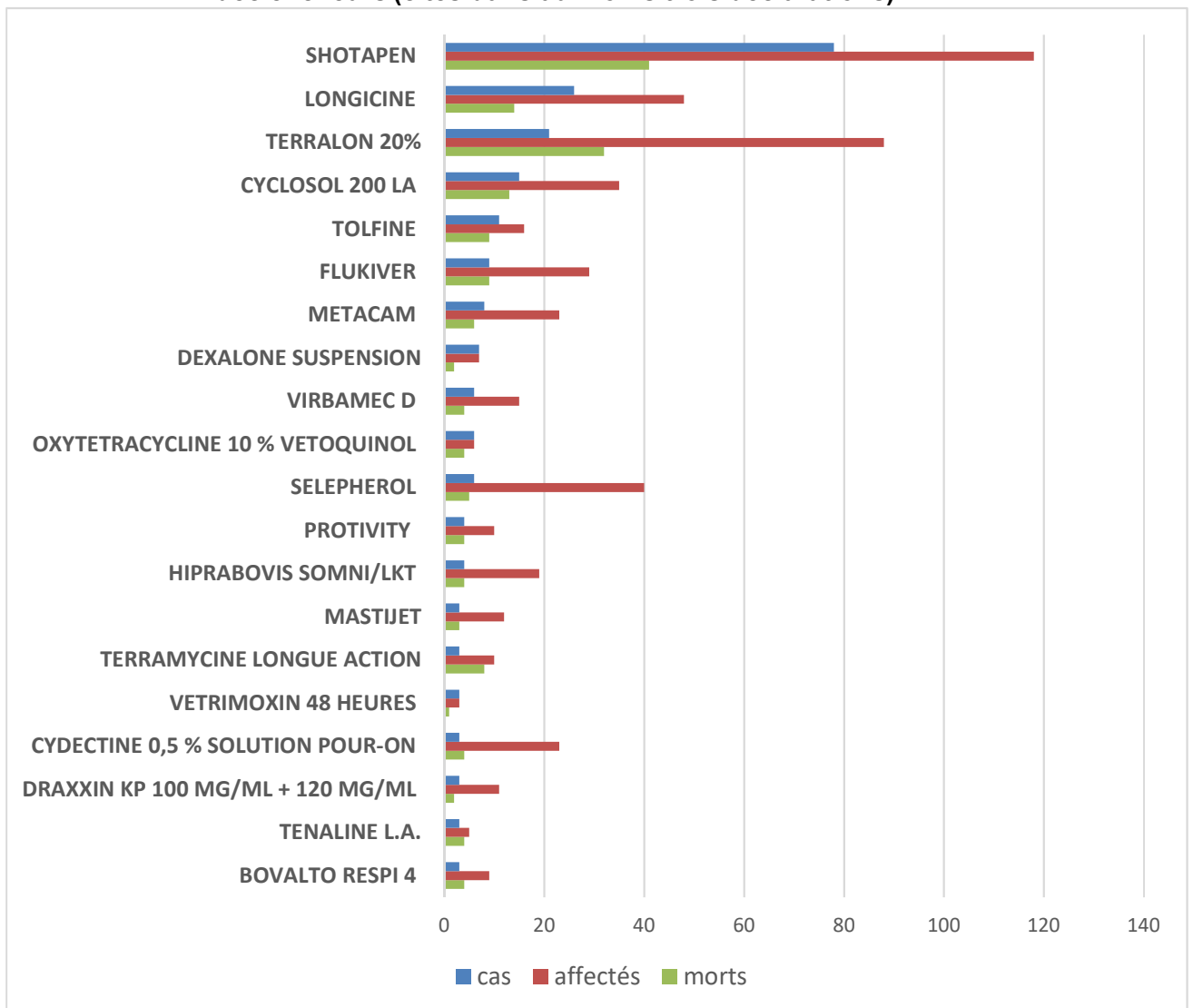
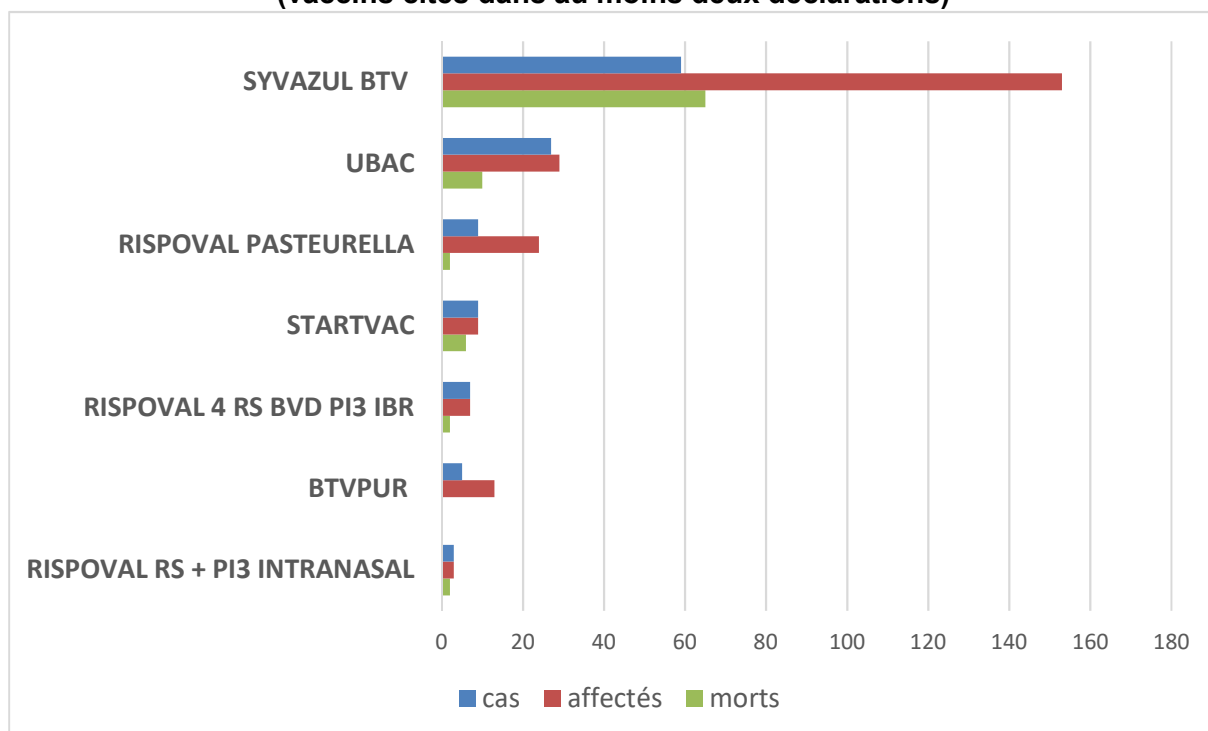


Figure 2 : Réactions immunitaires chez les bovins 2022-2023 - Médicaments déclencheurs (cités dans au moins trois déclarations)



Ces chiffres, puisque non rapportés aux nombres d'animaux effectivement traités par chacun de ces médicaments, ne permettent pas de comparer les médicaments entre eux.

Figure 3 : Réactions immunitaires chez les bovins 2022-2023 - Antécédents vaccinaux (vaccins cités dans au moins deux déclarations)



Ces chiffres, puisque non rapportés aux nombres d'animaux effectivement traités par chacun de ces médicaments, ne permettent pas de comparer les médicaments entre eux.

Figure 4 : Réactions immunitaires chez les bovins 2022-2023 - Races concernées

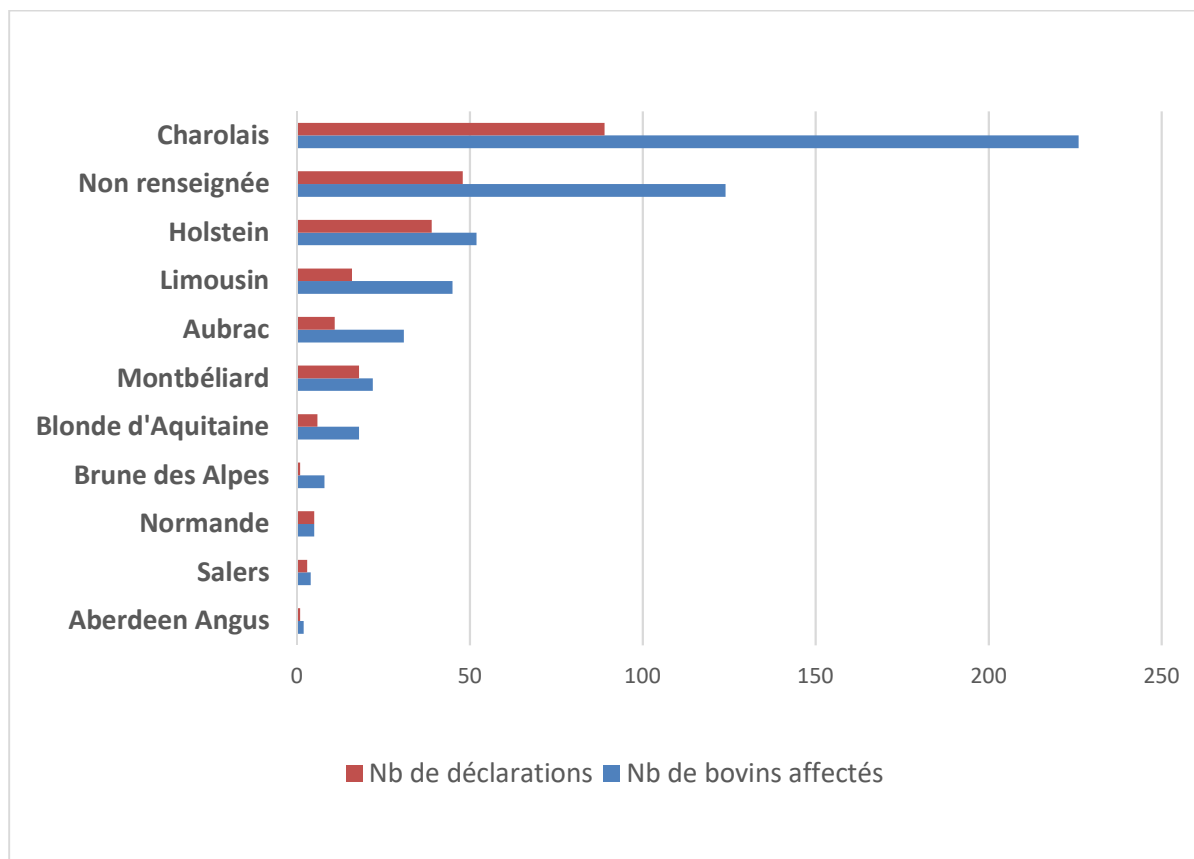


Tableau 1 : Questionnaires ANMV - Médicaments déclencheurs dans les élevages touchés vs utilisation de ces médicaments dans les élevages témoins

Antibiotique	Nombre d'élevages touchés (plusieurs déclencheurs possibles dans un même élevage)	Nb d'élevages témoins
SHOTAPEN	17	3
LONGICINE	4	0
OXYTETRACYCLINE 10 % VETOQUINOL	2	1
PEN-HISTA-STREP	2	1
ADVOCINE	1	0
DRAXXIN KP	1	0
PENI DHS COOPHAVET	1	0
TERRAMYCINE LONGUE ACTION	1	1
TYLAN	0	3
PERMACYL	0	2
DRAXXIN	0	1
LINCOSPECTIN	0	1
RILEXINE	0	1
Nb total d'élevages	24	14

Tableau 2 : Questionnaires ANMV - Médicaments cités dans les historiques de traitements (ne sont représentés que les médicaments cités dans au moins deux élevages touchés)

	Cas (n=24)	Témoins (n=14)	
Vaccins	UBAC	11	3
	STARTVAC	5	0
	SYVAZUL BTV	5	0
	FCO (non précisé)	4	1
	RISPOVAL INTRANASAL	4	1
	BOVALTO 4	3	1
	BOVIGEN SCOUR	2	3
	BOVELA	2	2
	BTVPUR 4-8	2	1
Antiparasitaires	DOUVISTOME	3	3
	DECTOMAX POUR ON	3	1
	EPRINEX POUR ON	2	4
	VIRBAMEC POUR ON	2	1

Antibiotiques	CEPRAVIN	2	3
intramammaires	MASTIJET	2	3

Propositions de photos (crédits E. Bégon pour la 1^{ère}, C. Piquemal pour la 2^{ème}):

