

# Hypersensibilité médicamenteuse chez les bovins

## Récit du traitement d'un signal en pharmacovigilance vétérinaire



© E.BEGON, Agence du médicament vétérinaire de l'Anses

Chez les bovins, une augmentation de la fréquence des cas déclarés d'hypersensibilité médicamenteuse immédiate a été observée d'abord en France puis plus globalement dans l'Union européenne entre 2020 et 2023, d'où une gestion coordonnée de ce signal au niveau européen. L'hypothèse principale reste celle d'une sensibilisation des bovins à la povidone, un excipient contenu dans de nombreux médicaments vétérinaires et tout particulièrement des vaccins. Bien que le mécanisme supposé n'ait pas pu être confirmé, des mesures de gestion du risque, dont l'exclusion de la povidone des procédés de fabrication de certains vaccins, ont été mises en œuvre. En 2024, la fréquence des réactions d'hypersensibilité observées chez les bovins est revenue à son niveau antérieur.

### UN EFFET INDÉSIRABLE RARE MAIS CONNU CHEZ LES BOVINS

Les réactions d'hypersensibilité immédiate (ou de type 1) sont un phénomène bien connu et décrit dans de nombreuses espèces animales, dont les bovins. Elles se manifestent chez ces derniers par des troubles respiratoires, des œdèmes, une cyanose et parfois, un état de choc pouvant conduire au décès de l'animal. Certaines classes de médicaments, comme les antibiotiques et les vaccins, figurent parmi les causes possibles de ces réactions d'hypersensibilité. Elles sont mentionnées dans de nombreuses notices de médicaments comme effet indésirable potentiel.

Des réactions d'hypersensibilité chez des bovins après administration de divers médicaments ont été régulièrement rapportées à l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), au sein de l'Anses. Ce type de réaction est toutefois considéré comme très rare (moins d'un animal sur 10 000 traités) et les cas signalés généralement isolés.

### L'ÉMERGENCE DU SIGNAL EN FRANCE

En 2020, l'ANMV avait détecté, grâce à des déclarations d'effets indésirables signalés par des vétérinaires, des clusters de réactions d'hypersensibilité immédiate chez des bovins, déclenchées principalement par des injections d'antibiotiques. Ces réactions d'hypersensibilité groupées (plusieurs animaux réagissaient simultanément ou dans un court laps de temps) survenaient au sein d'élevages suite à l'administration d'antibiotiques pourtant déjà utilisés depuis longtemps, sans que de telles réactions groupées ne soient observées. En 2020, le nombre de cas était encore limité, avec 16 cas enregistrés. Toutefois, ils avaient été déclarés par plusieurs vétérinaires et semblaient survenir préférentiellement dans des élevages ayant préalablement réalisé un nouveau vaccin contre les mammites bovines.

Les investigations menées sur les produits déclenchant ces réactions n'avaient pas identifié « d'effet lot » ou de changement dans les procédés de fabrication. Ceci avait conduit à suspecter en priorité une sensibilisation des animaux par un facteur externe, environnemental ou médicamenteux. Une enquête menée par l'ANMV auprès des vétérinaires déclarants n'avait pas montré de

différences notables dans les pratiques des élevages affectés par rapport à des élevages témoins (élevages suivis par les mêmes vétérinaires, mais non concernés par ces réactions). La réalisation d'une vaccination préalable contre les infections mammaires était néanmoins identifiée dans environ 50 % des élevages concernés, contre 21 % des élevages témoins [1].

## ÉLARGISSEMENT DU SIGNAL AU NIVEAU EUROPÉEN

Dans les années qui ont suivi, ce signal s'est élargi géographiquement et cliniquement : l'analyse des données de pharmacovigilance vétérinaire au niveau européen a montré une augmentation globale de la fréquence des réactions d'hypersensibilité bovines (cas groupés mais également cas isolés) à divers types de médicaments (antibiotiques mais aussi vaccins, anti-inflammatoires, antiparasitaires, compléments minéraux, etc.), et ce dans plusieurs autres pays d'Europe (Espagne, Italie, Belgique notamment).

Si les antécédents médicaux des animaux concernés mentionnaient l'administration de divers médicaments, le produit le plus fréquemment cité dans les déclarations était un vaccin contre la fièvre catarrhale ovine (FCO), une maladie touchant l'ensemble des ruminants domestiques. L'administration préalable de ce vaccin était

rapportée dans près de 25 % des cas d'hypersensibilité bovine enregistrés en France sur l'année 2022. Le profil des animaux touchés par les réactions d'hypersensibilité avait également changé, passant de bovins essentiellement laitiers (75 % des cas enregistrés en France avant 2022) à des races principalement à viande (67 % des déclarations en France entre 2022 et début 2023).

## INVESTIGATIONS COORDONNÉES PAR L'EMA

Devant l'évolution de ces signalements de pharmacovigilance, l'Agence européenne du médicament (EMA) a organisé à partir de 2023 une prise en charge coordonnée de ce signal de pharmacovigilance au niveau européen, faisant collaborer des experts de plusieurs agences du médicament vétérinaire en Europe (dont l'ANMV) et impliquant les laboratoires pharmaceutiques concernés pour tenter de mieux comprendre les mécanismes impliqués.

Étant donné la variété de médicaments déclenchant ces réactions et la fréquence de certaines vaccinations dans l'historique médical des animaux touchés, l'hypothèse d'une sensibilisation préalable des bovins par le biais de la vaccination s'est renforcée. En l'absence d'autre piste identifiée et dans la mesure où la plupart des réactions déclarées avaient été déclenchées par l'administra-

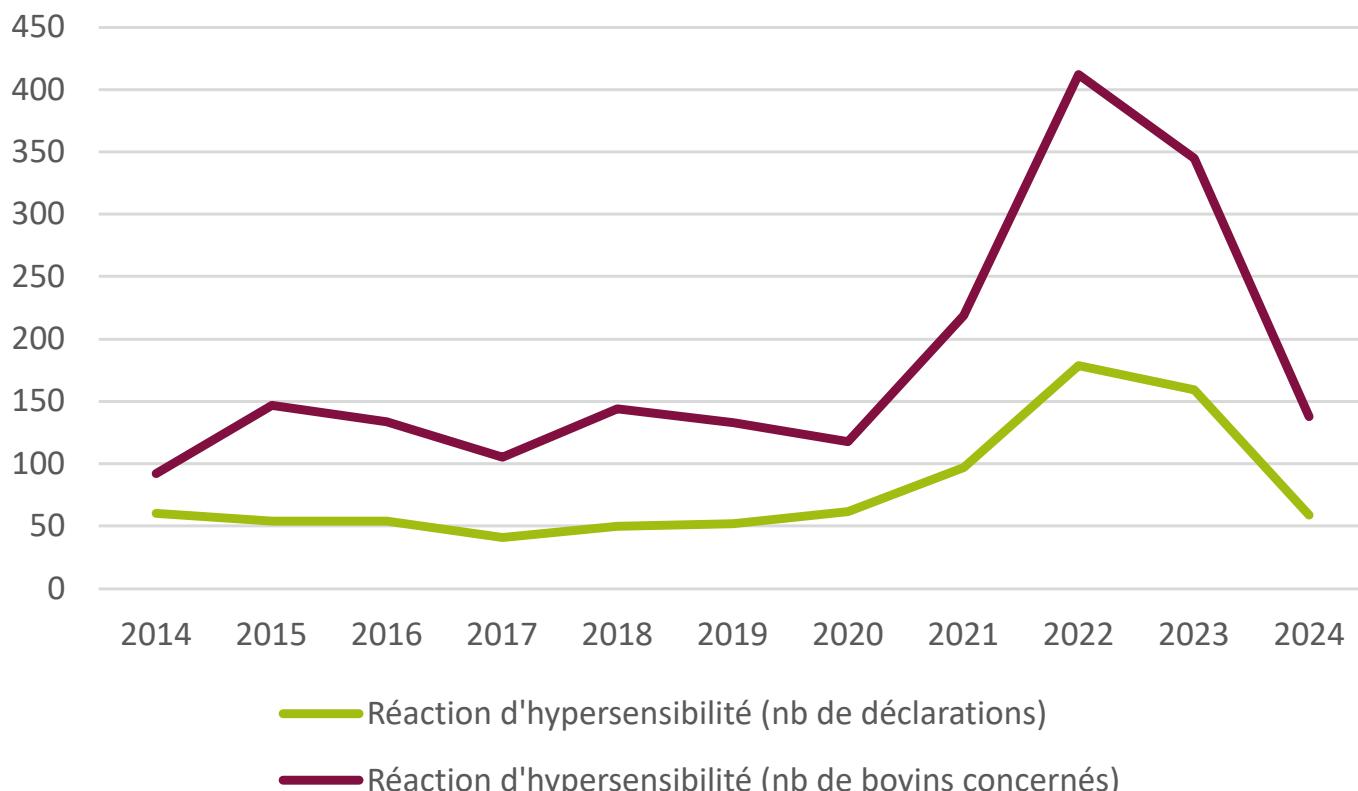


Figure 1 - Évolution annuelle des réactions d'hypersensibilité bovines déclarées à la pharmacovigilance en France

tion de médicaments contenant de la povidone (excipient<sup>1</sup> présent dans un grand nombre de médicaments vétérinaires), l'hypothèse d'une sensibilisation préalable à cette substance a été explorée en priorité d'autant qu'un phénomène similaire avait déjà été rapporté dans la littérature au milieu des années 1990 [2].

Des études complémentaires ont alors été mises en œuvre par les industriels concernés sous la coordination de l'EMA pour explorer cette hypothèse. Les résultats obtenus n'ont pas permis de confirmer l'implication de la povidone ni le lien avec l'administration préalable des principaux vaccins incriminés. Des mesures ont néanmoins été prises par l'industrie du médicament dès 2023 pour limiter le risque de sensibilisation à la povidone, en écartant cette substance du procédé de fabrication de certains vaccins. En effet, si la povidone n'entrait pas directement dans la composition de ces vaccins, cette substance intervenait dans leur processus de fabrication industrielle et pouvait ainsi être présente à l'état de traces dans le produit fini.

## IMPACT DES MESURES PRISES

Une baisse du nombre de déclarations de réactions d'hypersensibilité bovines est observée depuis 2023, jusqu'à atteindre en 2024 un niveau similaire à celui antérieur à 2020 (figure 1), qui correspond à une fréquence de réaction usuelle pour les médicaments concernés.

Il est difficile à ce stade de déterminer si ce retour à la normale est imputable aux changements opérés sur certains vaccins ou s'il est lié à une adaptation des pratiques sur le terrain tel qu'un recours à des médicaments ne contenant pas de povidone ou une modification des pratiques vaccinales. En effet, depuis 2022, l'ANMV a plusieurs fois communiqué auprès des vétérinaires sur ce signal, ce qui a pu potentiellement influencer l'utilisation des médicaments concernés [1,3].

Quo qu'il en soit, étant donné que des mesures de gestion du risque ont été mises en œuvre par l'industrie et qu'une évolution favorable est observée, la procédure spécifique de gestion du signal mise en place par l'EMA a été close fin 2024. Il n'est pas prévu de poursuivre les investigations ni d'engager d'actions supplémentaires en lien avec ce signal [4]. Un suivi rapproché des cas d'hypersensibilité bovine rapportés est toutefois maintenu par les industriels et les autorités du médicament vétérinaire afin de pouvoir réagir en cas de nouvelle alerte. Dans ce cadre, il est important que les vétérinaires continuent d'être attentifs et déclarent à la pharmacovigilance tout effet indésirable observé.

La détection et les investigations menées dans le cadre de ce signal ont permis d'identifier un nouveau risque inhérent à l'utilisation des vaccins chez l'animal. Des réflexions sont en cours au niveau européen pour mieux prendre en compte ce risque de sensibilisation à la povidone dans le procédé de fabrication des vaccins vétérinaires.

## POUR DÉCLARER UN ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE À LA PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

→ [Dispositif national  
de pharmacovigilance vétérinaire](#)

Jacques BIETRIX, Elisabeth BEGON,  
Flore DEMAY, Grégory VERDIER  
(Agence nationale du médicament vétérinaire  
de l'Anses)

## POUR EN SAVOIR PLUS

[1] Begon E, Demay F, Laurentie S. Réactions d'hypersensibilité immédiate à des médicaments chez les bovins : quelles nouveautés en 2022/2023 ? SNGTV [Internet]. juill 2023 [cité 30 janv 2025];(Numéro spécial). Disponible sur <https://anses.hal.science/anses-04409010v1>

[2] Kamphuis A. [Anaphylaxis in cattle]. Tijdschr Diergeneesk. 1 mai 1996;121(9):267.

[3] Piquemal C, Begon E, Demay F, Laurentie S. 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 [Internet]. févr 2022 [cité 30 janv 2025];(1606). Disponible sur <https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-03726413>

[4] Signal management (veterinary medicines) | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [cité 30 janv 2025]. Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/post-authorisation-veterinary-medicines/pharmacovigilance-veterinary-medicines/signal-management-veterinary-medicines>

<sup>1</sup> Composant d'un médicament, autre que la substance active ou les matériaux d'emballage, qui ne lui confère pas ses propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption (assimilation) et la stabilité du médicament et conditionnant son aspect, sa couleur et son goût.