COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE
relatif à l'AVIS CNPV 28 du 04/12/2007

Etude des effets indésirables à la suite de l'administration du vaccin Bovilis Bovigrip

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 à la suite de l'administration du vaccin Bovilis Bovigrip

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

Michel ALVINERIE

Etude des données relative à l'innocuité à la suite de l'administration du vaccin Bovilis Bovigrip

Date de décision de l'étude : réunion de la CNPV du 10/05/2005
Nomination de l'expert : réunion de la CNPV du 10/05/2005

Lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire du 10 mai 2005 et après le bilan des cas rapportés à l'ANMV, il a été décidé de mener une étude sur les « effets indésirables après administration des vaccins de la gamme Rispoval possédant une valence RSV ». L'étude porte sur la période du 01/06/2002 au 31/12/2006. Ce rapport s'appuie sur l'évaluation réalisée par Christophe Hugnet.

Les indications d'utilisation sont :
Chez les bovins âgés de plus de 2 semaines : immunisation active contre les bronchopneumonies infectieuses enzootiques afin de :

- réduire l'excrétion virale du virus *Parainfluenza-3* (Pi3)
- réduire l'excrétion virale et les signes cliniques dus au Virus Respiratoire Syncitial Bovin,
- réduire l'excrétion, les signes cliniques et les lésions dus à *Pasteurella haemolytica*.

La durée de l'immunité protectrice induite par la vaccination a été démontrée par épreuve virulente trois semaines après la vaccination pour la valence BRSV et six semaines après la vaccination pour les valences Pi3 et Pasteurella. Au delà, la durée de l'immunité n'a pas été étudiée.

Les posologie et mode d'administration recommandés sont :
Une dose de 5 ml par animal, par voie sous-cutanée au niveau de la face latérale du cou, selon les modalités suivantes :
- Réaliser la vaccination avant chaque période à risque : administrer 2 injections à 4 semaines d'intervalle à partir de l'âge de 2 semaines. Le protocole d'immunisation doit être terminé 2 semaines avant la période à risque.

Trente déclarations ont été notifiées durant la période d'étude :

- 28 chez des bovins : 16 déclarations d'effets indésirables chez les bovins en France et 12 déclarations décrivant des signes respiratoires dans les jours qui suivent la vaccination.
- Deux déclarations imputées B (possible) ont été notifiées chez l'homme :
    - Dans l'une d'elle, un homme s'est injecté accidentellement dans la main gauche une dose de Bovilis bovigrip inférieure à 5 ml. Dans les heures qui ont suivi l'administration, la main était gonflée et le pouce était raide. Des antalgiques, anti-inflammatoires et antibiotiques lui ont été administrés et les signes ont rétrocédé quelques jours plus tard.
    - Et dans l'autre, une femme s'est piquée accidentellement dans le bras avec une seringue de Bovilis bovigrip. Dans les heures qui ont suivi l'administration, elle présentait un erythème et de la douleur au niveau du site d'injection. Des antibiotiques et antalgiques lui ont été administrés. 3 jours après, une douleur modérée subsistait.

1. PRESENTATION DU VACCIN

Ce médicament vétérinaire a obtenu son AMM le 31/05/2002 pour l'espèce cible bovins. Un RCP est disponible. Le titulaire d'AMM a déposé un rapport périodique de sécurité pour le renouvellement de l'AMM de ce vaccin.

Les rubriques du RCP, nécessaires pour l'évaluation de données de pharmacovigilance, sont listées ci-dessous :

Contre-indications

Aucune connue.

Effets indésirables (fréquence et gravité)

La vaccination peut entraîner une réaction locale au site d'injection (pouvant atteindre au minimum 10 cm). Ces réactions disparaissent habituellement complètement ou sont réduites à une taille négligeable dans les 2 à 3 semaines après la vaccination. Toutefois, dans certains cas, de très légères réactions peuvent persister jusqu'à 3 mois après la vaccination. Une légère hyperthermie transitoire durant au maximum 3 jours peut apparaître après la vaccination.

Précautions particulières d'emploi

Agiter le flacon de vaccin avant l'emploi.

Amener le vaccin à la température ambiante et l'injecter aussitôt.

Pour l'injection, il est recommandé d'utiliser des aiguilles de 1,5 – 2 mm de diamètre et de 10 – 18 mm de long. Ne vacciner que des animaux en bonne santé.

Utilisation en cas de gravidité et de lactation

Aucun effet indésirable sur la gravidité et la lactation n'a été mis en évidence après vaccination avec Bovilis bovigrip.

Interactions médicamenteuses et autres

Aucune information sur la sécurité et l'efficacité n'est disponible concernant l'usage concomitant de ce vaccin avec d'autres vaccins.

Surdosage (symptômes, procédures d'urgences, antidotes)

Aucun effet indésirable autre que ceux mentionnés à la rubrique « Effets indésirables » n'a été constaté après administration d'une double dose de vaccin.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux

En cas d'injection accidentelle, consulter un médecin.

2. BILAN DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LES BOVINS

2.1 Nombre de déclarations lors de la période d'étude

Vingt-huit déclarations relatives à la sécurité du vaccin Bovilis bovigrip ont été recensées chez les bovins en France durant la période d'étude, soit :

- 9 réactions d'hypersensibilité ;
- 12 déclarations notifiant des signes respiratoires dans les jours qui suivent la vaccination ;
- 7 réactions systémiques non spécifiques.

2.2 Effectifs et spécificité des bovins dans les déclarations rapportées

Nombre d'animaux

Le Tableau 1 résume les informations relatives aux nombres d'animaux affectés et morts à la suite de l'administration de Bovilis bovigrip.

Tableau 1 : Répartition des animaux affectés après injection de Bovilis bovigrip

Type d'exposition	Traités	Affectés	Morts	% Affectés / Traités	% Morts / Affectés
Réactions d'hypersensibilité	238	39	10	16	26
Signes respiratoires dans les jours qui suivent la vaccination	909	261	54	29	21
Autres réactions	460	148	26	32	18
Total	***1607***	***448***	***90***	***28***	***20***

Race et âge des animaux

Les races des bovins sont les suivantes : Holstein (7 déclarations), Charolaise (4), Normande (2), Limousine (2), Blonde d'Aquitaine (2). Les autres races sont citées une fois : Blanc Bleu Belge, Montbéliarde et Parthenaise. La race n'est pas connue ou croisée dans 8 déclarations. Les races laitières (11 déclarations - Holstein, Normande et Montbéliarde) et allaitantes (9 déclarations – Charolaise, Limousine, Blonde d'Aquitaine et Parthenaise) sont presque également représentées.

Les déclarations concernent des veaux de moins de moins de 1 an : 15 déclarations où les veaux ont moins de 2 mois, 8 entre 2,5 et 7 mois et 5 entre 8 et 12 mois.

Répartition des déclarations en fonction des mois de l'année

Les déclarations surviennent principalement en automne et en hiver comme le montre le Tableau 2.

Tableau 2 : Répartition des déclarations de l'année en fonction des mois de l'année

Mois de survenue de l'effet indésirable	Nombre de déclarations
Janvier	2
Février	1
Mars	3
Avril	1
Juin	1
Septembre	2
Octobre	2
Novembre	10
Décembre	6

2.3 Analyse des déclarations chez les bovins

2.3.1 Imputation et type d'usage

Un lien de causalité entre l'injection de Bovilis bovigrip et les effets indésirables a pu être établi pour 10 des 28 déclarations recensées comme le montre le Tableau 3. Il a été exclu pour 10 déclarations.

Tableau 3 : Imputation du vaccin Bovilis bovigrip dans les déclarations d'effets indésirables

	A (Probable)	**B (Possible)**	**O (Non classifiable)**	**N (Improbable)**
Réactions d'hypersensibilité	4	4	1	
Signes respiratoires dans les jours qui suivent la vaccination		1	3	8
Autres réactions		1	4	2
Total	***4***	***6***	***8***	***10***

Un usage hors AMM a été notifié dans 4 déclarations : 3 où la voie d'injection n'a pas été respectée, une où l'intervalle entre les 2 injections n'a pas été respecté.

2.3.2 Réactions d'hypersensibilité

Dans les réactions d'hypersensibilité (Tableau 4), les signes cliniques surviennent dans 8 déclarations sur 9 dans les 2 heures suivant l'administration. Dans une déclaration imputée O (non classifiable), les signes cliniques sont survenus dans les 12 heures qui suivent l'administration.

Tableau 4 : Délai d'apparition des signes cliniques après injection de Bovilis bovigrip

Délai d'apparition	**A (Probable) + B (possible) + O (Non classifiable)**	**N (Improbable)**	**Total**
15 - 30 min	5		5
1 - 2 h	3		3
< 12 h	1*		1
Total	9		9

* Imputation O (non classifiable)

L'analyse des signes cliniques n'a été effectuée que lorsqu'un lien de causalité a été établi avec Bovilis bovigrip [imputation A (probable) ou B (possible)] ou lorsqu'il n'a pas été possible de conclure [imputation O (non classifiable)].

Le Tableau 5 montre les principaux signes cliniques observés lors de la survenue d'effets indésirables chez les veaux : une symptomatologie évoquant des réactions d'hypersensibilité :

- Chocs avec des troubles respiratoires (dyspnée, oedème et emphysème pulmonaire…) et digestifs (entérite, coliques…)
- Autres réactions (œdème cutané, inflammation au site d'injection)

Tableau 5 : **Signes cliniques utilisés pour décrire les réactions d'hypersensibilité survenant chez les veaux après injection de Bovilis bovigrip**

Signes cliniques	Nombre de citations
Mortalité	9
Choc	9
Dyspnée	4
Œdème pulmonaire	3
Emphysème pulmonaire	2
Pneumonie	2
Surcharge nasale	2
Hyperthermie	2
Prostration	2
Oedème cutané	2
Sang dans les cavités nasales	1
Trachéite	1
Décubitus	1
Douleur	1
Boiterie	1
Hypersalivation	1
Entérite	1
Coliques	1
Ataxie	1
Anorexie	1
Inflammation au site d'injection	1

2.3.3 Déclarations notifiant des signes respiratoires dans les jours qui suivent la vaccination

Douze déclarations décrivent une symptomatologie de type affection respiratoire survenant dans les jours qui suivent la vaccination. Elles ne peuvent pas être considérées comme des manques d'efficacité du vaccin compte tenu de leur délai d'apparition.

Les signes cliniques les plus rapportés dans les déclarations sont : dyspnée (5 citations), hyperthermie (5 citations) ou toux (3 citations) sont les principaux signes cliniques utilisés pour décrire cette symptomatologie

2.3.4 Autres réactions

Dans 4 déclarations les signes surviennent entre 6 et 24 heures après l'administration et dans 2 déclarations, ils surviennent 2 ou 3 jours après (Tableau 6).

Tableau 6 : Délai d'apparition des signes cliniques après injection de Bovilis bovigrip

Délai d'apparition	B (possible) + O (Non classifiable)	N (Improbable)	Total
Inconnu	1		1
6 - 12 h	1 + 1*	1	3
< 24 h	1		1
2 - 3 j	1	1	2

* Imputation B (possible)

Les signes observés dans les autres réactions sont divers comme le montre le Tableau 7.

Tableau 7 : Signes cliniques cités dans les autres réactions

Signes cliniques	Nombre de citations
Mortalité	5
Hyperthermie	2
Tremblements	1
Convulsions	1
Hémorrhagies rénales	1
Œdème pulmonaire	1
Entérite	1
Dyspnée	1
Diarrhée	1
Prostration	1
Toux	1
Raideur	1
Ataxie	1
Décoloration du foie	1

2.4 Incidence en France

Si l'on considère les effets indésirables pour lesquels il a été conclu que Bovilis bovigrip pouvait avoir joué un rôle dans leurs apparitions [imputation A (probable), B (possible) ou O (non classifiable)] pendant cette période, 435 bovins ont été affectés dans les déclarations relatives à la sécurité du vaccin. Le schéma vaccinal préconise 2 injections lors de la primo-vaccination, le nombre d'animaux traités est donc égal au nombre de doses vendues en France divisé par 2.

Les déclarations notifiées permettent d'estimer qu'un à deux bovins sur 10 000 animaux vaccinés sont susceptibles de présenter des effets indésirables après vaccination, estimation faite en prenant en compte le nombre d'injections lors de primo-vaccinations.

3. DISCUSSION

Les déclarations notifiées permettent d'estimer qu'un à deux bovins sur 10 000 animaux vaccinés sont susceptibles de présenter des effets indésirables après vaccination, estimation faite en prenant en compte le nombre d'injections lors de la primo-vaccination.

Dans les déclarations les bovins ont moins de 1 an. Cette distribution de l'âge est cohérente avec la plus grande sensibilité des jeunes bovins aux broncho-pneumonies infectieuses enzootiques (1, 2). De plus, des anticorps maternels colostraux peuvent interférer avec la vaccination chez les très jeunes bovins vaccinés. Les races laitières et allaitantes sont presque également représentées. Etant donné que dans 8 déclarations la race n'est pas connue et compte tenu le faible nombre de déclarations, toute interprétation est délicate.
Les cas sont rapportés durant l'automne et l'hiver (surtout aux mois de novembre et décembre). Cette répartition annuelle est cohérente avec l'augmentation de l'incidence des affections respiratoires des jeunes bovins durant l'automne et l'hiver : période de mise à l'étable, période de mise en lots avec mélange d'animaux d'origine différente, transport, changement de régime alimentaire, changement de confinement, etc. De même, les conditions climatiques humides et froides sont un facteur de sensibilité supplémentaire (3).

Neuf des 28 déclarations ont notifiés des signes cliniques traduisant une réaction d'hypersensibilité entraînant la mort d'environ un quart des bovins affectés (10/39 affectés) : ces effets indésirables surviennent dans les 30 minutes qui suivent la vaccination (5 déclarations), entre 60 et 120 minutes (3 déclarations) et dans les 12 heures (1 déclaration). Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont hypotension (chocs principalement), dyspnée et œdème pulmonaire.

Douze déclarations ont décrit une symptomatologie de type affection respiratoire survenant dans les jours qui suivent la vaccination et elles ne peuvent pas être considérées comme des manques d'efficacité du vaccin compte tenu de leurs délais d'apparition. 261 animaux ont présenté des effets indésirables et 54 sont morts. Les signes cliniques les plus rapportés sont dyspnée (5 citations), hyperthermie (5 citations) ou toux (3 citations).

Sept déclarations ont notifiés des signes cliniques multiples et variés (14 signes différents cités au maximum 2 fois). Il n'a pas été possible d'établir un profil symptomatologique : seule l'hyperthermie est citée deux fois. 148 bovins sont concernés et 26 animaux sont morts.

4. CONCLUSION

La Commission estime que seule une étude prospective permettrait de mieux caractériser l'incidence des déclarations chez les bovins compte tenu du fait que les maladies respiratoires sont multifactorielles.

La Commission conclut que le taux d'effets indésirables ne remet pas en cause l'utilisation de ces vaccins chez les bovins mais recommande :

- de compléter la rubrique du RCP relative aux effets indésirables, selon les informations déjà disponibles pour ces médicaments, comme suit : *« Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité ont été décrites après vaccination ».*

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut de l'élevage, Maladies des bovins, Editions France Agricole, 3e Edition, avril 2000, 14-33.
2. Thiry E, Maladies virales respiratoires des Ruminants, Collection virologie clinique, Le Point vétérinaire, 2000, 30-43.
3. Institut de l'élevage, Maladies des bovins, Editions France Agricole, 3e Edition, avril 2000, 14-33.