

**COMMISSION NATIONALE DE  
PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE**

**RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE  
relatif à l'AVIS CNPV – 03 du 9/12/2003**

**Evaluation des effets indésirables  
des euthanasiques et évaluation des mesures de  
précaution en vigueur**

Commission du 9 décembre 2003

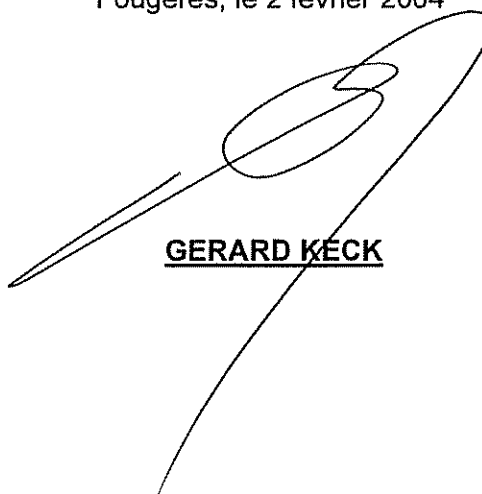
Je soussigné, Gérard Keck, président de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire certifie que le rapport d'expertise relatif aux

**Effets indésirables des euthanasiques et  
aux mesures de précaution en vigueur.**

ainsi que les conclusions présentées dans ce rapport

ont été adoptés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire du 9 décembre 2003.

Fougères, le 2 février 2004

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'G' followed by a long, sweeping horizontal stroke that extends to the left and then curves upwards.

**GERARD KECK**

# COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

## Rapport relatif aux effets indésirables des euthanasiques et à l'évaluation des mesures de précaution en vigueur

La Commission a été saisie le 17 septembre 2002 par l'AFSSA – ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) d'une demande d'avis relative aux effets indésirables des euthanasiques et aux mesures de précaution en vigueur.

Cette demande résulte de l'augmentation de l'utilisation des médicaments vétérinaires euthanasiques qui a été enregistrée lors des opérations de police sanitaire consécutives à l'ESB et à la Fièvre Aphteuse. Cette augmentation a conduit l'AFSSA-ANMV à s'interroger sur la nécessité de proposer de nouvelles recommandations en matière de stockage, d'utilisation et de précautions d'emploi de ces médicaments.

Il est à noter que certains principes actifs contenus dans ces médicaments vétérinaires relèvent de la réglementation des substances vénéneuses (le mébézonium, inscrit sur la liste I, le pentobarbital, inscrit sur la liste I et celle des psychotropes, la tétracaïne, inscrite sur la liste II) et sont donc à ce titre l'objet d'un certain nombre de mesures restrictives, à savoir :

→ *pour les conditions de stockage :*

Les médicaments de la liste I et II et psychotropes doivent être détenus en un lieu où n'ont pas librement accès les personnes étrangères à l'établissement (art. R 5191).

→ *pour l'étiquetage :*

L'étiquetage des spécialités inscrites sur la liste I et II doit comprendre les mentions suivantes : « Usage vétérinaire ; A ne délivrer que sur ordonnance ; respecter les doses prescrites + *éventuellement* : ne pas faire avaler » et avoir un liseré rouge pour la liste I et un liseré vert pour la liste II (art. R 5201 et R 5207)

→ *pour les conditions de délivrance :*

Les médicaments vétérinaires inscrits sur la liste I et II sont soumis à l'article R 5208 qui indique les règles de prescription de ces médicaments. Cependant considérant que les spécialités euthanasiques peuvent présenter un danger pour la santé publique, l'autorisation de mise sur le marché peut être assortie de conditions restrictives de délivrance nécessaire à la protection de la santé humaine ou de la santé animale (art L 5141-5).

Cette étude porte sur les deux médicaments vétérinaires, le T 61 et le Doléthal.

## **1. LES EUTHANASIQUES VETERINAIRES**

Le T 61 contient 3 principes actifs : l'embutramide qui est un hypnotique, l'iodure de mébézonium qui est un curarisant et le chlorhydrate de tétracaïne qui est un anesthésique local. Le solvant entrant dans la composition du produit est le diméthylformamide (DMF) qui est cytotoxique au niveau hépatique. Ce médicament vétérinaire qui est administré par voie intra veineuse, intra cardiaque ou intra pulmonaire est destiné à l'euthanasie de toutes les espèces animales domestiques.

Le DOLETHAL contient un principe actif : le pentobarbital, barbiturique. Ce médicament vétérinaire, qui est administré par voie intraveineuse et intra cardiaque, est recommandé uniquement pour l'euthanasie du chien et du chat.

La lecture des indications portées sur les étiquettes et notices a permis d'identifier des rubriques incomplètes au niveau des présentations, emballages et étiquettes des 2 spécialités (Tableau 1). Il est à noter que les autorisations de mise sur le marché qui ont été notifiées pour les 2 spécialités en 1992 n'ont été assorties d'aucune condition restrictive de délivrance.

**Tableau 1 : Comparaison des présentations, emballages, étiquettes de ces deux spécialités.**

Rubriques	T 61	DOLETHAL
<b>Contre-indications</b>	Les denrées issues des animaux de rente euthanasiés sont impropres à la consommation	Ne pas laisser d'animaux ingérer la viande ou le sang des animaux euthanasiés <i>En cas d'intoxication accidentelle, les moyens à utiliser sont ceux utilisés dans les intoxications aux barbituriques : assistance respiratoire et cardiaque, diurèse</i>
<b>Précautions d'emploi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Voie orale</li> <li>▪ Piqûre, plaie</li> <li>▪ Projection sur les yeux ou sur les muqueuses.</li> </ul>	La manipulation du T 61 exige des précautions. Si par inadvertance, la préparation pénètre à cause de mouvement de l'animal dans une plaie ou à la suite d'une piqûre involontaire dans l'épiderme ou le derme de la personne pratiquant l'injection, il faut immédiatement rincer à fond une telle plaie avec l'eau du robinet et exprimer l'endroit de la piqûre. On aura recours en outre à des analeptiques pour le traitement symptomatique.	Ce produit est toxique par voie orale  En cas de projection dans les yeux, laver immédiatement et abondamment à l'eau froide ou tiède.
<b>Intoxication humaine</b>		En cas d'intoxication humaine, contacter le centre antipoison le plus proche.
<b>Autres mentions</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Médicament à usage vétérinaire</li> <li>▪ A ne délivrer que sur ordonnance</li> <li>▪ Poison</li> <li>▪ Administration exclusive par les vétérinaires</li> <li>▪ mortel pour l'homme</li> </ul>	OUI  NON  Poison (avec tête de mort)*  OUI  NON	NON  OUI  Poison pour l'euthanasie des animaux  NON  OUI
<b>Conditionnement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Couleur de la boîte</li> </ul>	violette	rouge

\* la tête de mort n'est pas conforme à la réglementation du médicament : elle n'est prévue que pour les conditionnements de matières premières dangereuses

## 2. ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES

### 2.1. Bilan des cas notifiés

#### 2.1.1. Données recueillies par les Centres anti-poisons

Un article relatif aux intoxications aiguës par le T 61 recueillies par les centres anti-poisons **(1)** (période d'étude non précisée) signale que 49 cas d'intoxications humaines ont été recensés. 27 cas concernent des intoxications accidentelles : projections oculaires ou cutanées ou injections sous cutanées. Ces accidents se produisent chez les vétérinaires lors de la piqûre euthanasique. Les quantités sont faibles occasionnant une irritation oculaire ou une réaction inflammatoire. Les 22 autres cas concernent des intoxications volontaires : 19 fois la voie d'administration est connue : les voies sous-cutanées (6 cas), IV (5 cas) et orales (8 cas). Pour la voie sous-cutanée, les quantités injectées ne permettent pas un passage systémique suffisant pour avoir des conséquences graves. Pour la voie intra-veineuse, les conséquences sont dramatiques d'emblée. La voie orale ne provoque pas la mort d'emblée mais dans la grande majorité des cas, une hépatite cytotoxique due au DMF se déclare dans les jours qui suivent l'ingestion volontaire de ce médicament vétérinaire. Les cas humains concernent les vétérinaires et leur entourage proche.

#### 2.1.2. Déclarations notifiées

De 1997 jusqu'au 31/12/2002, les firmes ont reçu quant à elles 54 notifications suite à des effets indésirables observés en Europe et en pays tiers : 26 notifications humaines et 28 notifications animales.

Sur le territoire français, on en dénombre 32 .

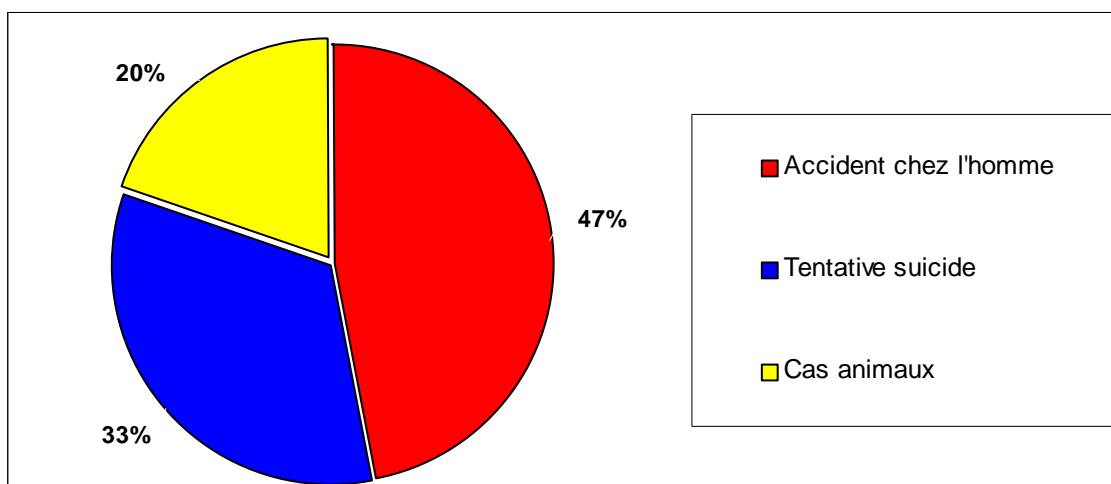
- 16 cas humains : 11 accidents, 5 tentatives de suicides
- 16 cas animaux.

Ce récapitulatif inclut les cas enregistrés par les centres nationaux de pharmacovigilance vétérinaire qui ont été transmis aux firmes.

#### 2.1.3. Bilan

Au total, si on intègre les 32 cas répertoriés par les firmes (à compter de 1997) et les 49 cas humains de la publication ci-dessus, 81 notifications d'effets indésirables ont été enregistrées qui se répartissent comme suit (**Figure 1**) :

**Figure 1: Types d'effets indésirables notifiés pour les euthanasiques vétérinaires en France**



Comme le montre la **Figure 1**, trois types d'effets indésirables sont observés :

- des intoxications aiguës et graves chez l'homme du fait d'un usage volontairement dévié que sont les tentatives de suicide. En particulier, la présence du DMF (composé hépatotoxique) dans une des deux formulations, provoque des hépatites sévères chez ces personnes. Cependant la suppression du DMF ne peut être envisagée car elle obligerait au développement d'un produit totalement nouveau pour l'euthanasie.
- des projections ou injections accidentelles de faibles quantités de produit consécutives à des incidents de manipulation. Tous ces incidents sont sans aucune gravité et n'ont occasionné que des troubles locaux très passagers. Le lavage abondant des projections de produit et des piqûres cutanées s'est avéré suffisant pour que l'incident soit sans conséquence.
- Les cas animaux concernent soit des intoxications aiguës soit des plaintes relatives à un manque d'efficacité. Les intoxications des carnivores ou des animaux sauvages résultent de l'ingestion de viscères, du sang ou de la chair d'un animal euthanasié. Les cas décrits sont parfois sévères (ataxie et parésie) pouvant conduire à la mort de l'animal.

## 2.2. Incidence globale

En 2002, 13 notifications ont été enregistrées pour ces 2 médicaments vétérinaires.

Comme ces spécialités sont commercialisées soit en flacons de 50 ou de 250 ml, un volume global de vente a été calculé et exprimé en équivalent flacons de 50 ml. Ainsi, en 2002, il a été vendu un volume équivalent à 389 380 flacons de 50 ml.

L'incidence est de 3,34 pour 100 000 flacons de 50 ml.

### **3. MESURES DE PRECAUTIONS EN VIGUEUR**

Pour prévenir les usages déviés et les effets indésirables, il est important que les flux de produits soient sécurisés, que la présentation du produit alerte l'utilisateur sur sa dangerosité et que les précautions à observer lors de la manipulation des produits soient clairement mentionnées .

#### **3.1. Précautions mises en œuvre par les firmes**

##### **3.1.1. Intervet**

- Une procédure écrite décrit les conditions d'approvisionnement, de stockage, de distribution, identifie le vétérinaire pharmacovigilant et indique les moyens de le contacter rapidement. La procédure contient un dossier sécurité.

Le produit est fabriqué sur un site et stocké sur un autre site dans une zone grillagée fermée à clé. Les cartons contenant le médicament vétérinaire ne comportent pas de signe distinctif de manière à ne pas attirer l'attention. Le contrôle des stocks est effectué tous les jours. Les ayants-droit livrés sont les vétérinaires et les écoles nationales vétérinaires par le relais des distributeurs agréés, les directions des services vétérinaires pour les abattages sanitaires (ESB, Fièvre Aphteuse) et les laboratoires vétérinaires départementaux qui effectuent des euthanasies en vue d'autopsies. Par dérogation, le vétérinaire responsable autorise la livraison de laboratoires d'analyses médicales ou de recherche ayant besoin d'euthanasier des animaux de laboratoire lorsque qu'une demande écrite et justifiée est adressée par le médecin, pharmacien ou vétérinaire responsable. Exceptionnellement, le produit est fourni sur demande à une autorité administrative (judiciaire) en vue d'expertise.

- Dossier sécurité : il comporte la notice, la fiche des données sécurité et un conseil aux médecins rédigé en anglais. La fiche des données sécurité précise la nocivité du produit lors de respiration, déglutition, de contact avec la peau. Elle indique les premiers soins à prodiguer et le traitement médical à mettre en œuvre, la conduite à tenir en cas d'incendie ou de libération imprévue.

##### **3.1.2. Vétoquinol**

- Une procédure interne est écrite à destination des services vente et logistique. Le produit est classé dans les psychotropes et nécessite une demande préalable auprès de l'AFSSAPS en vue d'exportation. La distribution en France n'exige pas de mesure particulière.
- Les coordonnées du vétérinaire pharmacovigilant sont indiquées ainsi que les moyens de le contacter.
- La procédure de fabrication est écrite.
- Le stockage est fait sous clé
- La notice indique que les antidotes sont ceux des barbituriques.



### **3.2. Précautions mises en œuvre par les établissements de distribution en gros**

Ces médicaments sont stockés dans un local spécifique fermé à clé, clé détenue par un responsable désigné. Les livraisons se font soit en vrac avec les autres médicaments commandés dans les mêmes unités de transport, soit dans des bacs par les services internes aux entreprises, soit dans des cartons expédiés par transporteur avec la mention «médicaments vétérinaires – urgent ».

A noter que l'**ANSVADM** (Association nationale des sociétés vétérinaires d'achats et de distribution de médicaments) n'a, pour le moment, jamais demandé à ses adhérents de renforcer leur vigilance vis à vis de ces médicaments.

### **3.3. Précautions mises en œuvre par les Directions départementales des services vétérinaires**

Un stock en vue d'abattage de cheptels lors d'alerte de Fièvre Aphteuse ou de cas d'ESB est constitué dans la DSV départementale ou à l'échelon régional. Le produit est stocké sous clé.

Du personnel, des moyens de contention ainsi que du matériel d'injection à usage unique et des gants sont fournis aux vétérinaires lors des opérations d'abattage. La présence du SAMU est demandée mais visiblement pas obtenue systématiquement. Ceci ne constitue pas un problème étant donné que les incidents survenant lors des euthanasies sont sans conséquence. Le Dr Testud du centre antipoison de l'hôpital E. Herriot de Lyon **(2)** indique d'ailleurs qu'une couverture systématique des campagnes d'abattage par une équipe d'urgentistes est excessive. La prévention repose sur une organisation rationnelle des tâches et l'observation de mesures de précaution. Il recommande le port de gants en vinyle et de lunettes de protection.

Le matériel d'injection et les flacons usagés sont éliminés dans les conteneurs mis à disposition par le laboratoire vétérinaire départemental. Ces produits sont ainsi incinérés comme l'ensemble des déchets biologiques du laboratoire.

Remarque : la Direction générale de l'Administration a émis une note de service (DGA/SDDPRS/N2000-1313) à l'intention des DDSV définissant les mesures de sécurité à prendre par les manipulateurs lors de l'abattage de bovins ayant pu être en contact avec l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB).

### **3.4. Précautions mises en œuvre par les laboratoires vétérinaires départementaux**

Les euthanasies sont effectuées par un vétérinaire. Certains laboratoires n'ont pas de vétérinaire permanent et procèdent par des techniques physiques ou font appel à des vétérinaires praticiens. Lorsque les euthanasiques sont utilisés, ils sont stockés sous clé et sous la responsabilité d'un vétérinaire.

Les conditions d'élimination du matériel ayant servi aux euthanasies (aiguilles, gants, flacons...) sont très organisées et rigoureuses.

### **3.5. Précautions prises par les Ecoles Nationales Vétérinaires (ENV)**

L'enquête a porté sur les quatre ENV françaises qui ont toutes répondu de façon similaire.

Dès réception, ces médicaments sont stockés dans la pharmacie centrale de l'Ecole (des locaux fermés à clé), avec désignation d'un responsable de la clé. Ils sont le plus souvent utilisés par les enseignants chercheurs eux-mêmes pour les animaux de leurs services ou parfois par les étudiants sous la responsabilité de l'enseignant clinicien.

Les conditions d'élimination du matériel ayant servi aux euthanasies (aiguilles, gants, flacons...) sont très organisées et rigoureuses.

### **3.6. Précautions mises en œuvre dans les centres de recherche**

L'enquête a porté sur le Service Commun d'Expérimentation Animale de l'Institut Gustave Roussy, le Commissariat à l'Energie Atomique, le TYCO Laboratoire d'expérimentation animale, etc....

Ces centres de recherche pratiquent le plus souvent les euthanasies par méthodes physiques ou anesthésiques à dose létale. Ils utilisent peu les euthanasiques faisant l'objet de notre étude. Toutefois, en cas d'utilisation, les médicaments sont normalement stockés dans une armoire fermant à clé et utilisés par un vétérinaire.

Les conditions d'élimination du matériel ayant servi aux euthanasies (aiguilles, gants, flacons...) sont très organisées et rigoureuses.

### **3.7. Précautions prises dans les chenils du Ministère des Armées**

Tant au chenil de la Gendarmerie à GRAMAT, qu'au Bataillon Cynophile de SUIPPES, les conditions de réception, stockage et utilisation sont conformes à la réglementation. Les conditions d'élimination du matériel ayant servi aux euthanasies (aiguilles, gants, flacons...) sont très organisées et rigoureuses.

### **3.8. Précautions mises en œuvre dans les dispensaires**

Elles rejoignent l'utilisation par les praticiens, puisqu'une convention lie le dispensaire à un vétérinaire praticien.

### **3.9. Précautions mises en œuvre par les vétérinaires praticiens ou toute personne habilitée à détenir les produits concernés**

Les contacts pris nous ont montré que les produits euthanasiques sont stockés dans un placard spécifique séparé des autres médicaments. Ce placard est en général « anonyme » et n'est finalement accessible qu'au vétérinaire et à ses collaborateurs. Le placard ne ferme pas toujours à clé.

Dans la voiture le vétérinaire veille à ce que le produit ne soit pas visible.

Le matériel ayant servi aux injections est éliminé dans des conteneurs pour piquants et tranchants puis incinéré. L'élimination des flacons et emballages n'est pas encore organisée sur tout le territoire même si elle se met en place progressivement.

## **4. CONCLUSION ET PROPOSITION**

L'analyse des effets indésirables notifiés permet de conclure que, mis à part les tentatives de suicide qui sont des cas très particuliers, les accidents chez l'homme apparaissent rares et sans gravité. Chez les carnivores, les accidents observés résultent pour la très grande majorité des cas de la consommation de denrées provenant d'animaux euthanasiés. Les intoxications peuvent être sévères si aucun traitement n'est entrepris. Cependant, il est à noter que ces cas ne devraient pas survenir, tout animal euthanasié devant obligatoirement être enlevé par le service public de l'équarrissage, comme le stipule la législation française en vigueur (article L 226.2 – 4 et 5 du code rural).

L'enquête relative aux conditions de stockage, de détention et de délivrance de ces médicaments vétérinaires montre que des procédures mises en place garantissent un niveau de sécurité suffisant pour en limiter le mésusage.

Ainsi, concernant les mesures de précaution à mettre en œuvre pour ces 2 spécialités, seules certaines recommandations au niveau de certaines rubriques de l'étiquetage et de la notice doivent être amendées et complétées en particulier :

⇒ **les conditions de délivrance et d'utilisation de ces médicaments vétérinaires**

Les mentions suivantes devraient être ajoutées :

*"Interdiction de toute délivrance au public"*

*"Administration exclusive par un vétérinaire"*

⇒ **la rubrique relative aux utilisateurs en indiquant**

- les premiers soins à délivrer en cas de projection ou piqûre superficielle :

*"En cas de projection dans les yeux, sur les muqueuses ou de piqûre superficielle, laver immédiatement et abondamment à l'eau froide ou tiède."*

- La conduite à tenir en cas d'injection ou d'ingestion de produit

*"En cas d'injection ou d'ingestion de produit, consulter de toute urgence un médecin ou le centre anti-poison le plus proche."*

⇒ **ajouter une mention supplémentaire relative aux risques encourus par des animaux ingérant des viscères provenant d'animaux euthanasiés**

*"Toute ingestion accidentelle de viande et abats provenant d'animaux euthanasiés est toxique pour les animaux domestiques et sauvages "*

- Par ailleurs, il serait souhaitable de recommander la mise en place de campagnes d'information auprès des :

⇒ DDSV, via la DGAL, afin de rappeler les mesures de précaution à mettre en œuvre lors d'opérations d'abattage dans le cadre de la police sanitaire en préconisant le port de lunettes et de gants lors de l'administration de ces médicaments et en précisant les premiers soins à prodiguer en cas de projections dans l'œil ou de piqûre accidentelle superficielle.

⇒ utilisateurs habilités pour les sensibiliser aux mesures particulières à mettre en œuvre pour l'utilisation, le stockage et l'élimination de ces médicaments vétérinaires, à savoir :

- le stockage au cabinet et dans la voiture professionnelle dans un endroit exclusif et non visible du public
- la vigilance vis à vis du personnel quant à la possibilité d'accéder au stock
- la rigueur dans l'élimination du matériel d'injection et des flacons vides
- l'information sur les soins à mettre en œuvre en cas de projection ou de piqûre accidentelle.

## **Bibliographie**

1. Meram D., Chabac S., et al.. - Intoxications aiguës par le T 61- Bilan des Centres anti-Poisons. Journal de Toxicologie Clinique et expérimentale, 1989, T.-9, n° 5, 340-342
2. Testud, Lettre adressée à l'éditeur "Questions-réponses", 2003, *Arch. Mal. Prof.*, 2003, 64, n°2, 116-117