



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES RELATIVES À L'ÉFFICACITÉ DES ANTHELMINTIQUES CHEZ LES OVINS

VICH GL 13

Date d'approbation par la DMV	2003-11-01
Date mise en vigueur	2003-11-01

Secrétariat de liaison du Canada de VICH
Direction des médicaments vétérinaires, DGPSA, Santé Canada
Ligne directrice

Canada

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice, élaborée par des groupes d'experts, a été approuvée par le Comité directeur du VICH. Les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis l'ont déjà adoptée.

En l'adoptant aussi, le gouvernement du Canada retient les principes et les pratiques qui y sont décrits. Son utilisation doit toutefois se faire parallèlement aux sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Les lignes directrices ont pour objectif d'aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer aux politiques, aux lois et aux règlements du gouvernement du Canada. Elles servent également de guide, en matière d'examen et d'évaluation de la conformité, aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques et des lignes directrices.

Les lignes directrices constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et, de ce fait, elles autorisent une certaine souplesse quant aux approches à suivre. Des approches différentes, qui s'écartent des principes et des pratiques que proposent ces lignes directrices, peuvent être acceptées, si elles sont appuyées par une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être discutées au préalable pour éviter la possibilité qu'on détermine, lors des évaluations, que les exigences des lois et des règlements n'ont pas été rencontrées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire ou d'énoncer des conditions, qui ne se trouvent pas dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer correctement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est assuré que de telles demandes soient justifiées et que ses décisions soient clairement documentées.

NOTE IMPORTANTE

Utilisation des moyennes arithmétiques (A_n) et géométriques (G_n) pour l'évaluation de l'efficacité d'un anthelminthique.

Au Canada, il est en règle générale acceptable d'utiliser indifféremment les moyennes A_n ou G_n, lorsqu'une infection adéquate a été confirmée dans un groupe témoin et lorsque la suppression substantielle d'un parasite (≥ 90 %) a été déterminée dans le groupe traité; dans de telles conditions, on s'attend à ce que les résultats soient semblables, quelles que soient les moyennes employées. Par contre, dans certaines circonstances (telles que l'évaluation de l'efficacité contre les parasites limitant la dose), il est préférable d'employer les moyennes A_n, parce qu'elles donnent une estimation plus rigoureuse de l'efficacité.

RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES RELATIVES À L'EFFICACITÉ DES ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES OVINS

Introduction

Ces directives relatives aux ovins ont été élaborées par le groupe de travail formé au sein de la Corporation Internationale Vétérinaire sur l'Harmonisation (CIVH), Section des anthelminthiques. Leur utilisation devrait se faire conjointement avec le document intitulé "Exigences générales relatives à l'efficacité des anthelminthiques" (CIVH GL 07), lequel constitue un exposé global des éléments essentiels à la démonstration de l'efficacité des anthelminthiques. La présentation de ce document est similaire à celle des exigences générales, de façon à ce que le lecteur puisse consulter simultanément ces deux sources d'information plus facilement.

Élaborées en complément des exigences générales, ces directives ont pour but: (1) de mettre en lumière certaines exigences spécifiques aux ovins, exclues des exigences générales; (2) de souligner les différences existant entre les exigences générales et les directives spécifiques aux ovins; et finalement (3) d'expliquer les raisons qui motivent ces différences.

Il est important de noter que ces directives n'ont pas la prétention de se substituer aux procédés techniques recommandés par des associations scientifiques reconnues en matière de parasitologie vétérinaire, notamment ceux publiés par la *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.)* second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Vet. Parasitol.*, **58**: 181-213], auxquels nous recommandons aux fabricants de médicaments de se référer.

A. Généralités

1 – Évaluation des données relatives à l'efficacité

Les études contrôlées, fondées sur la numération des parasites (forme adulte ou formes larvaires), sont les seules qui soient acceptables aux fins de détermination et de confirmation de la posologie proposée d'un médicament anthelminthique; il est en effet généralement reconnu que la valeur des résultats des études critiques réalisées dans ce but chez les ruminants, laisse à désirer. Pour ce qui est des études réalisées sur le terrain ("field studies"), l'évaluation de l'efficacité anthelminthique sera, de préférence, mesurée à partir de la numération des oeufs d'helminthes ou de l'identification des larves. Ces mêmes techniques d'évaluation s'appliquent à tous les médicaments antiparasitaires, y inclus ceux dont les effets ("long acting") ou la dissémination dans l'organisme ("sustained release") sont prolongés. Le protocole expérimental devra définir quantitativement le concept d'infection parasitaire adéquate, celle-ci devant refléter la prévalence locale des parasites en cause ou se fonder sur des données régionales de nature historique ou statistique.

2 – Infection naturelle *versus* infection expérimentale

Les études de détermination posologique doivent être réalisées chez des animaux infectés expérimentalement, à partir de souches maintenues viables en laboratoire ou de spécimens régionaux typiques, d'isolation récente. En l'absence de modèle d'infection induite pour une espèce donnée d'helminthe (e.g. *cestodes*, *Protostrongylidae* (espèces des Genres

Muellerius, *Protostrongylus*), espèces du Genre *Dicrocoelium*), l'utilisation d'animaux naturellement infectés sera appropriée.

Les études de confirmation posologique, réalisées de préférence chez des ovins naturellement infectés, peuvent aussi être effectuées chez des animaux soumis à une infection expérimentale ou chez des moutons naturellement infectés et soumis à une infection expérimentale additionnelle; cette dernière façon de procéder par infection superposée permettra d'accroître le spectre de l'infection naturelle existante.

L'infection expérimentale est indispensable à la démonstration de l'efficacité contre les larves de quatrième stade en voie de développement; par contre, l'infection naturelle est de mise pour les larves de quatrième stade inhibées, *i.e.* en phase de latence ou d'hypobiose. Il importe pour les compagnies pharmaceutiques d'effectuer les études d'efficacité contre les larves hypobiotiques spécifiques au moment où celles-ci atteignent leur niveau maximum de prolifération chez l'hôte; ce phénomène étant intimement lié aux conditions climatiques régionales, les fabricants sont priés de recourir aux services d'experts locaux en la matière, afin d'en obtenir, au cas par cas, des renseignements spécifiques. Dans tous les cas, les animaux sélectionnés pour les études cliniques doivent être gardés à l'intérieur durant une période d'au moins deux semaines, préalablement à l'administration du traitement antiparasitaire, en vue de prévenir les réinfections. Les études portant sur la persistance de l'activité anthelminthique (études de rémanence) devraient être effectuées chez des animaux infectés expérimentalement, à partir d'isolats régionaux de parasites, de récolte récente. Le compte rendu final de chacune des études cliniques relatives à l'efficacité devra inclure un aperçu historique de chacun des parasites utilisés lors des infections expérimentales.

3 – Charge parasitaire recommandée pour l'induction des infections expérimentales.

La charge parasitaire infectante (nombre d'œufs embryonnés ou de larves infectantes) recommandée pour l'induction des infections expérimentales est approximative et nécessairement assujettie aux caractéristiques du matériel infectieux utilisé. Le nombre d'éléments infectieux administrés à chacun des animaux infectés expérimentalement devra figurer dans le compte rendu final de l'étude clinique. Le **Tableau 1** suggère des échelles de valeurs recommandées dans le but d'induire des infections parasitaires acceptables à l'aide des formes infectantes d'helminthes parasites des ovins.

Tableau 1 - Charge parasitaire requise pour provoquer une infection adéquate chez les ovins lors des études d'évaluation de l'efficacité anthelminthique.

Parasite	Quantité recommandée
Abomasum	
<i>Haemonchus contortus</i>	400 – 4 000
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	6 000 – 10 000
<i>Trichostrongylus axei</i>	3 000 - 6 000
Intestins	
<i>Cooperia curticei</i>	3 000 - 6 000
<i>T. colubriformis, T. vitrinus</i>	3 000 - 6 000
<i>Nematodirus</i> spp.	3 000 - 6 000
<i>Oesophagostomum</i> spp	500 – 1 000
<i>Chabertia ovina</i>	800 – 1 000
<i>Bunostomum trigonocephalum</i>	500 – 1 000
<i>Strongyloides papillosus</i>	80 000
<i>Gaigeria pachyscelis</i>	400
<i>Trichuris</i>	1 000
Poumon	
<i>Dictyocaulus filaria</i>	1 000 – 2 000
Foie	
<i>Fasciola hepatica</i> (métacercaires)	
Infection chronique	100 - 200
Infection aiguë	1 000 – 1 500

4 - Évaluation quantitative de l'efficacité

4.1. Critères de validation d'une indication spécifique

Les données suivantes sont essentielles à la validation de chacune des indications spécifiques d'un anthelminthique:

- Deux études de confirmation posologique, réalisées à l'aide d'au moins six animaux adéquatement infectés dans chacun des deux groupes de l'étude, i.e. groupe témoin et groupe traité.
- La différence observée entre la numération parasitaire dans le groupe témoin et le groupe soumis au traitement doit être significative au seuil de $p < 0,05$, sur le plan statistique.
- L'efficacité, mesurée à partir des données transformées (moyennes géométriques), doit s'avérer égale ou supérieure à 90% (i.e. taux d'élimination parasitaire de 90% ou plus).
- Le critère d'infection parasitaire adéquate sera confirmé à partir de données historiques, parasitologiques ou statistiques.

La norme d'efficacité de 90% ou plus est fondée sur le taux d'élimination des parasites chez les animaux traités. Cependant, lorsque le traitement antiparasitaire a pour objectif principal de prévenir la contamination des pâturages associée à l'épizootiologie des helminthes gastro-intestinaux, des normes plus rigides pourraient être envisagées. En l'occurrence, il est recommandé aux fabricants de contacter les autorités gouvernementales locales avant d'entreprendre tout programme d'évaluation clinique.

4.2 Nombre d'animaux requis (études de détermination posologique, de confirmation posologique et de rémanence)

Le nombre minimum d'animaux requis dans chacun des groupes expérimentaux est d'importance cruciale. À terme, ce nombre sera déterminé selon les calculs nécessaires aux diverses méthodes spécifiques d'évaluation statistique des résultats; cependant, afin de réaliser une harmonisation acceptable à l'échelle internationale, il est recommandé que chacun des groupes expérimentaux comprenne au moins six animaux.

Il peut se produire qu'au terme de certaines études (e.g. groupe d'études portant sur un parasite important, de prévalence réduite), aucun des groupes témoins ne comprenne un nombre satisfaisant de sujets. En l'occurrence, il conviendra de regrouper les données de façon à satisfaire aux exigences du paragraphe précédent (e.g. 12 animaux témoins), afin de procéder à l'évaluation statistique des résultats. L'indication antiparasitaire proposée sera valide si l'infection est jugée adéquate et si l'efficacité s'avère significative ($p < 0,05$) sur le plan statistique. Les techniques d'échantillonnage, et les méthodes de numération des parasites utilisées au laboratoire pour chacun des sites expérimentaux, doivent être similaires, de façon à permettre l'extrapolation des résultats à l'ensemble de la population.

4.3 Le concept d'infection adéquate

Toute décision relative au nombre minimum de parasites nécessaires à la réalisation d'une infection adéquate sera rendue lors de la présentation du compte rendu final de l'étude et sera fondée sur les données de nature historique ou statistique, sur les informations publiées dans la littérature scientifique, ou sur le témoignage d'experts en la matière.

Chez les ovins, la charge parasitaire requise pour justifier une indication variera en fonction de l'espèce particulière du parasite; il est généralement admis qu'une charge moyenne d'environ 100 helminthes adultes chez le groupe témoin constituera une infection adéquate. Il est toutefois prévisible d'observer une charge moindre dans le cas de certaines infections spécifiques, telles celles attribuables aux espèces des Genres *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Trichuris* à *Gaigeria pachyscelis* et à *Dictyocaulus filaria*; pour les trématodes du Genre *Fasciola*, une charge parasitaire d'environ 20 adultes est considérée satisfaisante.

4.4 Infection, traitement et indications anthelminthiques

D'une façon générale, dans le cas d'indications contre les infections attribuables à la forme adulte des parasites, le traitement anthelminthique ne devrait pas être administré plus tôt que trois semaines (21 à 25 jours) après l'infection expérimentale; un délai d'environ 28 à 32 jours convient à la plupart des espèces d'helminthes parasites. Certaines exceptions s'appliquent aux espèces des Genres *Oesophagostomum* (28 à 41 jours), *Bunostomum* (52 à 56 jours), et *Fasciola* (8 à 12 semaines); dans le cas de *Strongyloides papillosus*, un délai de 14 à 16 jours suffit.

Au niveau des indications relatives aux formes larvaires (L_4) en voie de développement, les délais d'attente suivants sont recommandés: 3 à 4 jours pour *Strongyloides papillosus*, 5 à 6 jours pour *Haemonchus spp.*, *Trichostrongylus spp.* et *Cooperia spp.*, 7 jours pour *T.(O) circumcincta*, 8 à 10 jours pour *Nematodirus spp.* Et *D. filaria* et 15 à 17 jours pour *Oesophagostomum spp.* Les termes "larves immatures" et "formes larvaires immatures" ne sont pas acceptables sur les étiquettes des médicaments antiparasitaires.

Pour les formes précoces de *Fasciola spp.*, les traitements doivent être administrés 1 à 4 semaines après l'infection et pour les formes tardives, entre 6 et 8 semaines.

5. Mode d'administration des traitements

Le protocole expérimental doit être conçu en fonction du mode d'administration de l'anthelminthique, de sa forme posologique, ainsi que de son spectre d'activité

antiparasitaire. Certaines considérations d'ordre météorologique pourront influencer l'efficacité des produits antiparasitaires administrés par voie topique. L'efficacité des produits à libération lente ("slow release") devrait être cliniquement confirmée pour la durée proposée de leur activité, à moins que certaines données supplémentaires n'infirment la nécessité de cette démarche (e.g. données pharmacocinétiques confirmant l'équilibre dynamique du principe actif dans le plasma, durant toute la période indiquée sur l'étiquette).

Lorsque le médicament doit être ajouté à l'eau de boisson ou incorporé à la moulée, il convient de respecter les directives de l'étiquette relatives au mode de préparation et au mode d'administration du produit. Des études portant sur la rapidité des médicaments incorporés à la moulée peuvent être requises. Des échantillons d'eau ou de nourriture médicamenteuses doivent être recueillis et analysés pour confirmer la teneur du principe actif. La posologie individuelle des médicaments ainsi administrés doit être consignée par écrit, afin d'en vérifier la conformité aux recommandations du fabricant en cette matière. Certains facteurs accessoires, tels les averses de pluie, le rayonnement solaire (rayons ultraviolets), la robe de l'animal (longueur et densité des poils), peuvent avoir des répercussions sur l'efficacité des produits administrés par voie topique: il faudra par conséquent en considérer l'impact potentiel lors de leur évaluation clinique.

6. Sélection, répartition et manutention des animaux

Les animaux sélectionnés pour les études expérimentales doivent être cliniquement sains; les données relatives à leur âge, leur sexe et leur type de production doivent correspondre à celles des animaux auxquels l'administration du produit est destinée. En général, les moutons seront âgés de plus de trois mois et physiologiquement aptes à la rumination. La répartition aléatoire des animaux est essentielle: il est recommandé de répartir les animaux en blocs répétitifs établis en fonction du poids, du sexe, de l'âge ou de l'exposition aux infections parasitaires (ou en fonction de l'ensemble de ces critères), afin de réduire au minimum leur influence sur les résultats de l'étude expérimentale. La numération préalable des oeufs (OPG) ou des larves (LPG) d'helminthes peut s'avérer utile à la répartition équitable des animaux dans les groupes expérimentaux.

L'utilisation d'animaux exempts de parasites est recommandée dans le cas d'infections provoquées expérimentalement. Si les animaux sont déjà infectés, il faudra les traiter à l'aide d'un anthelminthique dûment homologué, chimiquement différent de celui de l'étude, afin d'éliminer les infections existantes; l'efficacité de ce traitement pourra être confirmée par des examens coprologiques.

Le logement, l'alimentation et le soin des sujets expérimentaux doivent se conformer rigoureusement aux exigences locales relativement au bien-être des animaux, y inclus les vaccinations obligatoires spécifiques à la région; des renseignements complets relativement à ce qui précède devront être inclus dans le compte rendu final de l'étude. Il est recommandé d'acclimater les animaux au milieu physique où l'étude sera réalisée durant une période d'environ sept jours, au minimum. L'eau et la nourriture doivent être fournies en quantité suffisante et le logement doit être en rapport avec les conditions climatiques du milieu. Finalement, les animaux doivent être surveillés quotidiennement, afin d'identifier toute réaction indésirable associée au produit administré.

B. Études spécifiques

1. Études de détermination posologique

Aucune recommandation spécifique aux ovins n'est proposée à cet égard.

2. Études de confirmation posologique

Des études de confirmation posologique sont requises pour étayer chacune des indications spécifiques portant sur la forme adulte et les formes larvaires des helminthes, y inclus, le cas échéant, les formes larvaires hypobiotiques.

3. Études réalisées sur le terrain ("field trials")

Aucune recommandation spécifique aux ovins n'est proposée à cet égard.

4. Études relatives à la persistance d'activité (études de rémanence)

Les études de rémanence réalisées à ce jour ont été effectuées selon deux concepts expérimentaux différents, chacun se traduisant par une provocation induite après le traitement: le premier est fondé sur une infection globale unique; le second utilise des infections quotidiennes multiples, induites successivement.

Aucun protocole expérimental spécifique à ce type d'étude n'a toutefois été mis au point. Néanmoins, un tel protocole devrait considérer, entre autres, les éléments suivants: confirmation de la viabilité des larves infectantes durant la durée entière de l'étude; exposé rationnel soutenant la provocation induite; justification du moment de l'abattage. L'utilisation de ovins exempts de parasites est recommandée pour la réalisation des études de rémanence. Nous recommandons le second concept d'infections quotidiennes multiples, parce qu'il correspond davantage aux conditions normales d'élevage qui favorisent la transmission naturelle des infections parasitaires.

Les résultats d'au moins deux études contrôlées (fondées sur les numérations parasitaires individuelles), incluant un groupe témoin non traité et un ou plusieurs groupes traités, sont requis pour étayer chacune des périodes de rémanence s'appliquant à chacun des parasites contre lesquels une indication est proposée sur l'étiquette. Le groupe témoin doit comprendre au minimum six animaux adéquatement infectés. Les indications d'efficacité persistante seront exclusivement réservées à des parasites spécifiques (*i.e.* mention du Genre et de l'espèce sur l'étiquette).

Dans les études réalisées selon le concept d'infections multiples, différents groupes d'animaux seront traités et subséquemment exposés à des infections provoquées quotidiennement, de façon naturelle ou artificielle, durant une période de sept jours, 14 jours, 21 jours (ou plus) après le traitement. Ensuite, approximativement trois semaines après la dernière provocation (ou plus tôt), les animaux seront sacrifiés et soumis à la nécropsie afin de procéder à l'identification et à la numération des helminthes. Ces procédés peuvent évidemment varier en fonction de la persistance d'activité particulière des médicaments soumis à l'évaluation.

Chaque indication d'activité persistante sera homologuée selon les normes habituelles d'évaluation, *i.e.* taux d'élimination parasitaire de 90% ou plus, calculé à l'aide des données transformées (moyennes géométriques).