



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

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

VICH GL 15

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 ÉQUINS

Introduction

Ces directives relatives aux équins 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 à l'espèce équine, exclues des exigences générales; (2) de souligner les différences existant entre les exigences générales et les directives spécifiques aux chevaux; 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.) guidelines for evaluating the efficacy of equine anthelmintics. Vet. Parasitol., **30**: 57-72.], 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 recommandées aux fins de détermination et de confirmation de la posologie proposée d'un médicament anthelminthique; toutefois, on peut aussi avoir recours aux études critiques pour en évaluer l'efficacité contre la forme adulte de certains nématodes, tels *Parascaris equorum* et *Oxyuris equi*. Les 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.

Dans le cas de *Strongyloides westeri*, l'efficacité peut être mesurée à partir de la numération de ses oeufs dans les matières fécales (OPG, au moins deux études), ce parasite n'étant essentiellement observé que chez les jeunes poulains. En effet, chez les chevaux de cet âge, très peu d'autres helminthes ont atteint le stade adulte et, partant, sont en mesure de produire des oeufs; il ne conviendrait pas à l'éthique professionnelle de sacrifier ces jeunes animaux au terme d'études contrôlées qui nécessitent la nécropsie de tous les sujets expérimentaux

2 – Infection naturelle versus infection expérimentale

Généralement, les études d'efficacité spécifiques à l'espèce équine peuvent être effectuées à l'aide d'animaux naturellement infectés, étant donné, chez cette espèce, les difficultés inhérentes à la réalisation d'études utilisant des sujets exempts de parasites et soumis à l'infection expérimentale.

Les études de détermination posologique peuvent être réalisées chez des animaux infectés naturellement ou soumis à une infection expérimentale, induite à partir de souches infectantes maintenues viables en laboratoire ou de spécimens régionaux typiques, d'isolation récente.

Les études de confirmation posologique, portant sur l'efficacité contre la forme adulte d'une vaste gamme d'helminthes, peuvent être réalisées chez des chevaux naturellement infectés et soumis à une ou plusieurs infections expérimentales additionnelles, induites à partir d'isolats de récolte récente. L'infection expérimentale est indispensable à la démonstration de l'efficacité contre les larves de quatrième stade (L₄) en voie de développement; par contre, l'infection naturelle est de mise pour les larves hypobiotiques, *i.e* les larves de troisième stade (L₃) des cyathostomes ou petits strongles. Dans tous les cas impliquant les formes larvaires, 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.

La technique de digestion de la muqueuse du gros intestin est habituellement utilisée pour évaluer quantitativement l'infection attribuable aux larves enkystées des cyathostomes. Cependant, l'énumération de ces larves en voie de développement, *i.e.* LL₃ ("Late L₃") et EL₄ ("Early L₄"), devrait s'effectuer en outre en utilisant la technique dite de transillumination, en considération des avantages et des limitations respectives de ces deux procédés.

Les études portant sur la persistance de l'activité anthelminthique (études de rémanence) devraient être effectuées chez de jeunes chevaux (moins de 12 mois d'âge), 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.

L'induction expérimentale n'étant pas une méthode d'infection communément utilisée chez les chevaux, les renseignements disponibles relativement à la charge parasitaire requise pour induire une infection adéquate sont nécessairement limités.

Les échelles de valeurs recommandées dans le but d'induire des infections parasitaires acceptables à l'aide des formes infectantes d'helminthes parasites des équins sont les suivantes:

<i>Parascaris equorum</i>	100 - 500
<i>Trichostrongylus axei</i>	10 000 - 50 000
<i>Strongylus vulgaris</i>	500-750
petits strongles (Cyathostomes)	100 000 - 1 000 000

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:

- (a) 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. Le nombre de sujets requis dans les études critiques est de six seulement, chacun des sujets de l'étude étant son propre témoin.
- (b) 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.
- (c) 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).
- (d) Le critère d'infection parasitaire adéquate sera confirmé à partir de données historiques, parasitologiques ou statistiques.

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. A 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, provenant de trois études différentes, répartis en deux groupes de six) 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, de même que 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 chevaux, 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 à *Parascaris equorum*, *Dictyocaulus arnfieldi* et aux espèces du Genre *Fasciola*.

4.4 Infection, traitement et indications anthelminthiques

La forme parasitaire de chacun des helminthes proposés sur l'étiquette sera généralement désignée sous les noms suivants: adulte, L₃ et L₄. Les termes "larves immatures" et "formes larvaires immatures" ne sont pas acceptables sur les étiquettes des médicaments antiparasitaires.

D'une façon générale, dans le cas d'indications contre les infections attribuables à la forme adulte ou aux formes larvaires des helminthes, le moment de l'administration du traitement devra tenir compte de la durée du cycle évolutif de chacun des parasites spécifiques. En ce qui concerne les cyathostomes, il conviendra de distinguer les différents stades parasitaires comme suit: larves précoces de troisième stade (L₃) ou larves hypobiotiques de troisième stade (L₃ hypobiotiques), larves enkystées de quatrième stade (L₄), larves de quatrième stade (L₄) en voie de développement et enfin adultes.

Les indications spécifiques de l'étiquette seront établies à partir des données d'identification de chacun des stades parasitaires (adulte, L₃, L₄) colligées au terme des études expérimentales. Il est fortement recommandé d'identifier chacun des parasites selon la forme binominale latine (Genre et espèce) internationalement reconnue. L'identification des petits strongles selon le Genre seulement peut être acceptable, e.g. dans le cas d'une étude réalisée à l'aide de cyathostomes non différenciés au niveau de l'espèce; il est reconnu que plus d'une espèce appartient habituellement à un Genre donné de cyathostomes.

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'infirmant 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 sapidité 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 classe utilitaire doivent correspondre à celles des animaux auxquels l'administration du produit est destinée. En général, les sujets seront âgés de trois mois à un an. Le traitement efficace des infections présentes préalablement aux études cliniques n'étant pas garanti, des chevaux exempts de parasites sont requis pour réaliser ces études, lesquelles doivent être effectuées chez des animaux infectés artificiellement. On utilisera de préférence des chevaux âgés de 12 à 24 mois pour

les études fondées sur les infections naturellement acquises (sauf celles attribuables à *Strongyloides westeri*).

Il est utile de maintenir les chevaux sur un même pâturage contaminé durant au moins cinq mois, de façon à réduire les variations trop considérables lors de la numération individuelle des parasites.

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.

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 une semaine, 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 chevaux 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. Pour obtenir des renseignements supplémentaires à ce sujet, consulter le document intitulé "Exigences générales relatives à l'efficacité des anthelminthiques" (CIVH GL 07).

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

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

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

La validité des indications relatives à la persistance d'activité sera fondée exclusivement sur l'identification et la numération comparative des helminthes lors de la nécropsie. La numération des oeufs de parasites (OPG) est insuffisante à la démonstration de l'efficacité dans ce cas.

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 d'âge similaire, adéquatement infectés. En général, 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 certains cas, la mention du Genre seulement peut être acceptable pour les petits strongles).

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. 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.

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.

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).

5. Études relatives au délai de réapparition des oeufs de strongles (DROS)

Le DROS (délai de réapparition des oeufs de strongles dans les matières fécales après le traitement) est un phénomène qui concerne exclusivement les oeufs produits par les grands strongles et les cyathostomes. Il constitue essentiellement un outil de gestion de la contamination des pâturages et ne doit pas servir à évaluer la charge parasitaire individuelle des animaux qui y séjournent. Ce nouvel outil de gestion sanitaire du troupeau a pour objectif la gestion globale du parasitisme attribuable aux grands et petits strongles chez les chevaux, à partir de la mesure approximative de la contamination des pâturages.

Une indication de l'étiquette relative à la réduction du DROS pour une période donnée (en jours) à la suite du traitement anthelminthique ne sera valide que si la numération des OPG après traitement est réduite de 90% ou plus, comparativement à la numération avant traitement. Les animaux doivent demeurer sur le même pâturage contaminé tout au long de l'étude; au moins deux études sont nécessaires à la validation d'une telle indication, et l'une d'elles doit être effectuée dans le marché cible de l'anthelminthique. Le concept expérimental de l'étude doit tenir compte des conditions diverses selon lesquelles le produit sera utilisé.