



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

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

VICH GL 16

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 PORCINS

Introduction

Ces directives relatives à l'espèce porcine 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 porcine, exclues des exigences générales; (2) de souligner les différences existant entre les exigences générales et les directives spécifiques aux porcs; 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 anthelmintics in swine. Vet. Parasitol., **21**: 69-82., 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 le porc, laisse à désirer.

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.

Les études de confirmation posologique, réalisées de préférence chez des porcs naturellement infectés, peuvent aussi être effectuées chez des animaux soumis à une infection expérimentale ou chez des porcs 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.

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 porcs.

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

Parasites	Range
Estomac	
<i>Ascarops strongylina</i>	200
<i>Hyostrongylus rubidus</i>	1,000 – 4,000
<i>Physocephalus sexalatus</i>	500
Intestins	
<i>Ascaris suum</i> (*)	250 – 2,500
<i>Oesophagostomum</i> spp.	2,000 – 15,000
<i>Strongyloides ransomi</i>	1,500 – 5,000
<i>Trichuris suis</i>	1,000 – 5,000
Poumons	
<i>Metastrongylus</i>	1,000 – 2,500
Reins	
<i>Stephanurus dentatus</i>	1,000 – 2,000

(*) Afin de favoriser au maximum l'établissement du parasite adulte chez l'hôte, il est recommandé d'induire l'infection par provocations répétées à l'aide de quantités réduites d'œufs embryonnés.

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.

(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. 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, 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 le porc, 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 *Ascaris suum*, *Ascarops strongylina*, *Physocephalus sexalatus*, *Stephanurus dentatus* et aux espèces des Genres *Metastrongylus* et *Fasciola*.

4.4 Infection, traitement et indications anthelminthiques

Le terme "immature" n'est pas acceptable sur les étiquettes. De façon générale, le traitement contre des parasites adultes ne devrait pas être administré avant 35 jours pour *A. strongylina*, 26 jours pour *H. ribidus*, 55 jours pour *P. sexalatus*, 65 jours pour *A. suum*, 10 jours pour *S. rasomi*, 38 jours à 45 jours pour *O. dentatum* et *O. quadrispinulatum*, 50 jours pour *T. suis*, 35 jours pour *Metastrongylus spp.* et 10 mois pour *S. dentatus*.

Au niveau des indications relatives aux formes larvaires (L_4) en voie de développement, les traitements doivent être administrés généralement de 7 à 9 jours après l'infection. Des exceptions s'appliquent cependant: 3-4 jours pour *S. ransomi*, 11 à 15 jours pour *A. suum* et de 16 à 20 jours pour *T. suis*.

Afin d'évaluer l'efficacité d'un anthelminthique contre les infections dues aux larves somatiques de *Strongyloides ransomi*, transmises par voie transmammarie, on utilisera des femelles gravides, infectées naturellement ou artificiellement, que l'on traitera à plusieurs reprises avant la parturition; l'efficacité sera déterminée à partir de la numération des larves dans le lait de la mère, ou de celle des vers adultes dans l'intestin grêle des porcelets de la portée.

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. 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.

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 porcs seront âgés de deux à six mois. 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 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 porcs 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.

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 porcs 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. 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.

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).