



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

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

VICH GL 20

| | |
|-------------------------------|------------|
| 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 CHATS

Introduction

Ces directives relatives à l'espèce féline 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 chats, exclues des exigences générales; (2) de souligner les différences existant entre les exigences générales et les directives spécifiques à l'espèce féline; 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 for dogs and cats. Vet. Parasitol., **52**: 179-202.], auxquels nous recommandons aux fabricants de médicaments de se référer.

A. Généralités

1 – Évaluation des données relatives à l'efficacité

Les études expérimentales, fondées sur la numération des parasites (forme adulte ou formes larvaires), sont appropriées aux fins de détermination et de confirmation de la posologie proposée du médicament anthelminthique. 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 (OPG ou nombre d'œufs par gramme de matière fécale) ou de l'identification des larves obtenues de la culture en laboratoire de ces oeufs.

L'efficacité anthelminthique est habituellement évaluée au moyen d'études contrôlées, dont la méthodologie semble la plus généralement acceptée. Toutefois, on peut avoir recours aux études critiques pour évaluer cette efficacité contre certains parasites intestinaux, e.g. les ascarides.

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 peuvent être réalisées chez des chats naturellement infectés, ou être effectuées chez des animaux soumis à une infection expérimentale. Toutefois, pour chacune des indications antiparasitaires proposées sur l'étiquette, au moins une étude doit être effectuée chez des animaux naturellement infectés. Eu égard à certaines considérations relatives à la santé publique, en ce qui a trait à l'échinococcose, et à la complexité des indications (*i.e.* prévention vs traitement) inhérente à la dirofilariose cardio-vasculaire, l'efficacité des médicaments indiqués contre les infections attribuables *Echinococcus multilocularis* et aux espèces du Genre *Dirofilaria* peut être évaluée chez des chats artificiellement infectés. Il importe de souligner que des mesures rigides de sécurité doivent être appliquées lors de la réalisation des études impliquant *Echinococcus multilocularis*, étant donné le potentiel anthroponozootique de ce parasite.

Il peut s'avérer très difficile d'identifier, en nombre suffisant, des sujets expérimentaux infectés naturellement par les parasites suivants: *Capillaria aerophila*, *Crenosoma vulpis*, et espèces du Genre *Physaloptera* l'infection expérimentale est recommandée. L'infection expérimentale est indispensable à la démonstration de l'efficacité contre les larves de quatrième stade en voie de développement.

Le compte rendu final de chacune des études cliniques relatives à l'efficacité devra incorporer 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 chats.

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

| Parasite | Quantité recommandée |
|---|--------------------------|
| Intestin grêle | |
| <i>Toxocara cati</i> | 100 - 500 |
| <i>Toxascaris leonina</i> | 200 - 3 000 |
| <i>Ancylostoma tubaeforme</i> | 100 -300 |
| <i>Ancylostoma braziliensis</i> | 100 - 300 |
| <i>Strongyloides stercoralis</i> | 1 000 - 5 000 |
| <i>Taeniaeformis</i> | 5 –15 |
| Gros intestin | |
| <i>Trichuris cimpanula</i> (oeufs embryonnés) | 100 – 500 |
| Cœur | |
| <i>Dirofilaria immitis</i> | 30 - 100 ^(BA) |

^(BA) De 5 à 15 paires de vers adultes peuvent être transplantées pour l'évaluation de l'effet adulticide et microfilaricide..

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). Pour certaines infections parasitaires intéressant la santé publique ou le bien-être des animaux, *e.g.* *Echinococcus multilocularis* et *Dirofilaria immitis*, respectivement, des normes plus rigoureuses (*i.e.* pouvant exiger un taux d'élimination parasitaire de 100%), peuvent être imposées; en l'occurrence, il est recommandé aux fabricants de contacter les autorités gouvernementales locales avant d'entreprendre tout programme d'évaluation clinique.

(d) Le critère d'infection parasitaire adéquate sera confirmé à partir de données historiques, parasitologiques ou statistiques.

(e) L'efficacité anthelminthique sera déterminée en fonction de la présence ou de l'absence d'éléments parasitaires dans les matières fécales ou dans le sang. En raison de

considérations relatives à la santé publique, aucune étude réalisée sur le terrain n'est requise pour évaluer l'efficacité d'un anthelminthique indiqué contre les infections attribuables *Echinococcus multicularis*.

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 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 le chat, 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 5 à 20 helminthes adultes chez le groupe témoin constituera une infection adéquate. Il est toutefois prévisible d'observer une charge plus importante dans le cas de certaines infections spécifiques, telles celles attribuables à *Ancylostoma tibiaforme*.

4.4 Infection, traitement et indications anthelminthiques

La validation des indications anthelminthiques spécifiques sera fondée sur le stade parasitaire de chacun des helminthes dans le cas des infections naturellement acquises, et sur l'âge (en jours) des parasites dans le cas des infections induites artificiellement.

Pour la majorité des helminthes parasites, un délai d'attente d'environ sept jours entre l'administration du traitement et la nécropsie est considéré suffisant. Certains cas d'exception à cette règle:

- *Physaloptera* spp., *C. aerophila*, *E. multilocularis*, *T. taeniaeformis*, *D. caninum* : 10 à 14 jours
- *C. vulpis*: 14 jours
- *D. immitis*: en fonction du protocole expérimental

Le **Tableau 2** précise certains délais d'attente établis en fonction du moment de l'infection et celui de l'administration du traitement.

Tableau 2. Délai d'attente entre le moment de l'infection et celui du traitement.

| Parasite | Stade adulte | Stade larvaire |
|-------------------------|--------------|---|
| <i>S. stercoralis</i> | 5 à 9 jours | |
| <i>T. campanula</i> | 84 jours | |
| <i>A. tubaeforme</i> | >21 jours | 6 à 8 jours (L ₄) |
| <i>A. braziliense</i> | >21 jours | 6 à 8 jours (L ₄) |
| <i>T. cati</i> | 60 jours | 3 à 5 jours (L ₃ /L ₄) 28 jours (L ₄ /L ₅) |
| <i>T. leonina</i> | 70 jours | 35 jours (L ₄) |
| <i>D. immitis</i> | 180 jours | 2 jours (L ₃) 20 à 40 jours (L ₄) 70 à 120 jours (L ₅) 220 jours (microfilaires) |
| <i>T. taeniaeformis</i> | >35 jours | |

Afin d'évaluer l'efficacité d'un anthelminthique contre les infections dues aux larves somatiques de *Toxocara cati*, transmises par voie transplacentaire ou transmammaire, on utilisera des femelles gravides, infectées naturellement ou artificiellement, que l'on traitera avant la parturition ou immédiatement après; 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 chatons 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. Certaines considérations d'ordre météorologique (e.g. averse de pluie), sanitaire ou autres (e.g. le fait de baigner l'animal ou de lui permettre l'accès à divers plans d'eau) pourront influencer l'efficacité des produits antiparasitaires administrés par voie topique.

Des études portant sur la sapidité des formes posologiques administrées par voie orale sont requises en supplément de l'évaluation de l'efficacité anthelminthique. Certains facteurs accessoires, tels les averses de pluie, le bain, 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

Des chats d'environ six mois d'âge conviennent habituellement à la réalisation des études portant sur l'efficacité anthelminthique. Cependant, des exceptions s'appliquent:

- | | |
|--|-----------------|
| - <i>S. stercoralis</i> : | <6 mois |
| - <i>A. braziliense</i> , <i>A. tubaeforme</i> : | 6 à 16 semaines |
| - , <i>T. cati</i> , <i>T. leonina</i> : | 4 à 16 semaines |
| - <i>D. Caninum</i> : | □3 mois |

La sélection des animaux naturellement infectés s'effectue à partir de la numération des oeufs ou des proglottis (segments de cestode) éliminés dans les matières fécales dans le cas des helminthes gastro-intestinaux, et à l'aide de procédés parasitologiques ou immunologiques pour les infections à *Dirofilaria immitis*. Ces procédés doivent être appliqués à chacun des blocs répétitifs de l'étude selon une méthode appropriée qui doit être décrite dans le compte rendu final de l'étude. L'usage de blocs répétitifs devrait considérer chacun des facteurs qui pourraient influencer l'évaluation de l'efficacité anthelminthique.

Le logement, l'alimentation et le soin des sujets expérimentaux doivent se conformer rigoureusement aux exigences locales relativement au bien-être des animaux. Il est recommandé d'acclimater les animaux au milieu physique où l'étude sera effectuée, ainsi qu'au personnel chargé de la réaliser, durant une période d'environ une semaine, au minimum. 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 chats n'est proposée à cet égard.

2. Études de confirmation posologique

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

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

Aucune recommandation spécifique aux chats n'est proposée à cet égard, si ce n'est que ce type d'étude ne devrait pas se réaliser chez des chats infectés par *Echinococcus multilocularis* et *Dirofilaria immitis*.

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

Eu égard à la diversité biologique des helminthes parasites du chat et en l'absence d'information relative à la persistance d'activité des antiparasitaires conçus pour cette espèce, il nous est impossible de proposer des recommandations pertinentes au sujet des études de rémanence chez le chat.