



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES RELATIVES À L'ÉFFICACITÉ DES ANTHELMINTIQUES CHEZ LA VOLAILLE

VICH GL 21

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 LA VOLAILLE

Introduction

Ces directives relatives à la volaille (*Gallus gallus*) 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 la volaille, exclues des exigences générales; (2) de souligner les différences existant entre les exigences générales et les directives spécifiques à la volaille; et finalement (3) d'expliquer les raisons qui motivent ces différences.

La description de procédés techniques précis ne constitue pas l'objectif principal de ces directives; toutefois, certains éléments techniques y sont présentés car, à notre connaissance, aucune procédure spécifique n'a été publiée à ce jour par des associations scientifiques reconnues en matière de parasitologie aviaire.

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 la volaille, 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 (OPG ou nombre d'œufs par gramme de matière fécale) et de leur identification générique (e.g. *Ascaridia*, *Capillaria*, etc.).

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 oiseaux infectés expérimentalement, à partir de souches maintenues viables en laboratoire ou de spécimens régionaux typiques, d'isolation récente.

Les études de confirmation posologique seront réalisées, de préférence, chez des oiseaux naturellement infectés. Une de ces études peut être effectuée chez des oiseaux soumis à une infection expérimentale. Elles peuvent être également effectuées chez des oiseaux 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 l'efficacité de l'anthelminthique contre les formes larvaires seront exclusivement réalisées selon la méthode de l'infection expérimentale

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, de larves infectantes ou de cysticercoïdes) 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 oiseaux 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 de la volaille.

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

Parasites	Quantité recommandée
<i>Ascaridia galli</i>	200-500
<i>Capillaria obsignata</i>	100-300
<i>Heterakis gallinarum</i>	200-300
<i>Raillietina cesticillus</i>	50-100
<i>Syngamus trachea</i>	200 - 600

Certains facteurs sont à considérer avant de procéder à l'induction expérimentale:

- (a) Les études doivent être effectuées chez de jeunes oiseaux.
- (b) Afin de favoriser au maximum l'établissement du parasite adulte chez l'hôte, il est recommandé d'induire l'infection à l'aide de quantités réduites d'éléments infectieux.
- (c) Il est inutile d'avoir recours à des facteurs stressants (e.g. régime alimentaire appauvri) pour favoriser l'infection parasitaire.
- (d) Les conditions de logement doivent être de nature à prévenir les infections additionnelles fortuites.

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 oiseaux 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'oiseaux 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 oiseaux.

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 la volaille, 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 20 helminthes adultes chez le groupe témoin constituera une infection adéquate dans le cas d'*Ascaridia galli*. Il est toutefois prévisible d'observer une charge moindre dans le cas de certaines infections spécifiques, telles celles attribuables à *Heterakis gallinarum*, *Capillaria obsignata* et *Raillietina cesticillus*.

Il conviendra de procéder à l'euthanasie et à la nécropsie dans les 10 jours suivant le traitement.

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 28 jours après l'infection expérimentale. Il est recommandé d'inclure un second groupe témoin d'au moins six oiseaux ("*sentinel birds*"), afin d'identifier quantitativement l'infection parasitaire spécifique avant de procéder au traitement.

Règle générale, les traitements doivent être administrés 7 jours après l'infection pour des indications relatives aux formes larvaires (L₄) en voie de développement. Des exemptions s'appliquent à *A. Gallii* et *H. gallinarum* pour lesquels on demande 16 jours après l'infection.

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.

Lorsque le médicament doit être ajouté à l'eau de boisson ou incorporée 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.

6. Sélection, répartition et manutention des animaux

Les oiseaux 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 oiseaux auxquels l'administration du produit est destiné. En général, les oiseaux seront jeunes et issus de races sensibles aux infections parasitaires. La répartition aléatoire des animaux est essentielle: il est recommandé de répartir les oiseaux 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 d'helminthes peut s'avérer utile à la répartition équitable des oiseaux dans les groupes expérimentaux. Tous les sujets expérimentaux doivent être similaires quant à leur poids, leur âge, leur race, leur sexe et leurs antécédents historiques. L'utilisation d'oiseaux exempts de parasites est recommandée dans le cas d'infections provoquées expérimentalement.

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 oiseaux au milieu physique où l'étude sera réalisée durant une période d'environ 10 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 oiseaux doivent être surveillés quotidiennement, afin d'identifier toute réaction indésirable associée au produit administré.

B. Études spécifiques

1. Études de détermination posologique

Si le traitement doit être étalé sur une période relativement longue, une ou plusieurs études seront requises pour déterminer la durée minimale d'administration efficace.

2. Études de confirmation posologique

Aucune recommandation spécifique à la volaille n'est proposée à cet égard.

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

Certaines restrictions inhérentes aux élevages commerciaux s'imposent quant à la définition des groupes expérimentaux: dans le cas de la volaille, tous les oiseaux d'un même bâtiment d'élevage constitueront invariablement un groupe expérimental et chacun ne pourra recevoir qu'un seul traitement (*i.e.* le groupe expérimental sera traité à l'aide de l'anthelminthique sous étude ou servira de témoin). Le compte rendu final de l'étude devra inclure toutes les données relatives aux observations cliniques, aux paramètres de production et à l'incidence de la mortalité, lesquelles seront comparées à celles colligées au terme des élevages antérieurs. Les données recueillies lors de l'abattage seront requises dans les cas où il sera impossible de déterminer exactement le nombre d'oiseaux présents dans chacun des groupes expérimentaux.