



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

ÉTUDES POUR ÉVALUER L'INNOCUITÉ DES RÉSIDUS
DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS
DESTINÉS AUX HUMAINS : ÉVALUATION DES EFFETS
TOXIQUES SUR LA REPRODUCTION

VICH GL22

| | |
|-------------------------------|------------|
| Date d'approbation par la DMV | 2003-11-01 |
| Date mise en vigueur | 2003-11-01 |
| Date de révision | 2004-06-02 |

Direction des médicaments vétérinaires
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.

ÉTUDES POUR ÉVALUER L'INNOCUITÉ DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS
VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS DESTINÉS AUX HUMAINS :
ÉVALUATION DES EFFETS TOXIQUES SUR LA REPRODUCTION

| | |
|---|----------|
| 1. INTRODUCTION | 4 |
| 1.1 <i>Objectif de la directive</i> | 4 |
| 1.2 <i>Renseignements de base</i> | 4 |
| 1.3 <i>Portée de la directive</i> | 5 |
| 1.4 <i>Principes généraux</i> | 5 |
| 2. DIRECTIVE | 6 |
| 2.1 <i>Nombre d'espèces</i> | 6 |
| 2.2 <i>Nombre de générations</i> | 6 |
| 2.3 <i>Nombre de portées par génération</i> | 7 |
| 2.4 <i>Protocole d'étude recommandé</i> | 7 |
| 3. RÉFÉRENCES | 8 |

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif de la directive

Afin de déterminer l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains, un certain nombre d'évaluations toxicologiques doivent être effectuées, y compris l'évaluation des risques pour la reproduction. La présente directive vise à garantir l'harmonisation internationale des tests qui servent à évaluer les risques pour la reproduction découlant d'expositions prolongées à de faibles doses, comme celles associées à la présence de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments.

1.2 Renseignements de base

On note un chevauchement considérable des exigences relatives à l'évaluation des effets toxiques sur la reproduction et sur le développement aux États-Unis (E.U.), au Japon et dans l'Union européenne (U.E.) pour la détermination de l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains. Si certains détails des exigences différaient d'une région à l'autre, toutes exigeaient cependant une étude portant sur plusieurs générations d'au moins une espèce de rongeur, les doses commençant à être administrées au premier groupe de parents (P0) et les autres à au moins deux générations subséquentes (F1 et F2). Les trois régions exigeaient également des études des effets toxiques sur le développement (tératologie). Ces dernières études font l'objet d'une directive distincte (voir VICH GL32) et nous n'en traiterons pas en détail ici, sauf pour indiquer qu'il n'est plus recommandé d'inclure une évaluation des effets toxiques sur le développement dans une étude multigénérationnelle.

La présente méthodologie pour l'évaluation des effets toxiques des produits vétérinaires sur la reproduction et le développement diffère à certains égards de celle adoptée par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH)^{1,2}. La directive de l'ICH préconise une combinaison de trois études, où les doses de médicaments sont administrées pour des périodes plus courtes, ce qui permet d'examiner la fertilité chez les adultes et les premiers stades de développement embryonnaire, le développement prénatal et postnatal et le développement de l'embryon et du fœtus. Bien que cette méthodologie soit jugée adéquate pour la plupart des médicaments à usage humain, l'exposition à des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains peut s'étendre sur une longue période, parfois pendant toute la vie. Dans le cas d'une exposition prolongée à de faibles doses, une étude multigénérationnelle où les doses sont administrées durant plus d'une génération est jugée plus adéquate. La présente directive fournit des lignes directrices harmonisées pour les exigences de base applicables à une étude multigénérationnelle visant à évaluer l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains.

Le présent document fait partie d'une série de directives élaborées en vue de faciliter l'acceptation mutuelle par les autorités réglementaires compétentes des données sur l'innocuité requises pour la détermination de doses journalières admissibles (DJA) de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains. Cette directive devrait être lue conjointement avec la directive sur la stratégie générale d'évaluation de l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains (voir VICH

GL33). Elle tient compte de la ligne directrice existante de l'ICH pour les produits pharmaceutiques à usage humain portant sur « La détection de la toxicité pour la reproduction de produits médicinaux »¹ et son addenda, « Toxicité pour la fertilité mâle »², de même que des pratiques relatives à l'évaluation des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains en vigueur dans l'U.E., au Japon, aux É.-U., en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Canada.

1.3 Portée de la directive

Le présent document fournit des lignes directrices concernant l'obligation fondamentale d'effectuer une étude multigénérationnelle pour les produits médicinaux à usage vétérinaire qui laissent des résidus dans les aliments destinés aux humains. Il ne cherche pas cependant à limiter les études qui peuvent être menées pour établir si des résidus présents dans les aliments destinés aux humains sont dotés d'innocuité du point de vue de la reproduction. Rien dans ce document n'empêche non plus d'avoir recours à d'autres stratégies qui peuvent offrir une garantie équivalente de l'innocuité, notamment les raisons scientifiques expliquant pourquoi il n'est pas nécessaire de fournir ces données. La présente directive ne traite pas des renseignements qui peuvent être requis pour établir si un produit vétérinaire n'a pas d'effet délétère sur la reproduction chez l'espèce cible.

1.4 Principes généraux

Une étude multigénérationnelle des effets toxiques sur la reproduction a pour but de détecter tout effet de la substance mère ou de ses métabolites sur la reproduction des mammifères. Citons entre autres les effets sur la fertilité mâle et femelle, l'accouplement, la conception, l'implantation, la capacité de mener la gestation à terme, l'accouchement, la lactation, la survie, la croissance et le développement du petit, de la naissance ou sevrage, la maturité sexuelle et la fonction reproductrice subséquente des descendants devenus adultes. Bien que les études multigénérationnelles ne visent pas expressément à détecter les troubles du développement vu que les petits ayant des malformations peuvent être détruits par la mère à la naissance, ces études peuvent donner un aperçu des effets toxiques sur le développement si elles mettent en évidence une réduction de la taille de la portée à la naissance, du poids à la naissance ou de la survie dans les premiers jours après l'accouchement.

L'étude portant sur plus d'une génération permet de détecter non seulement les effets sur la reproduction à l'âge adulte mais également les effets sur les générations subséquentes qui sont associés à l'exposition *in utero* et au début de la période postnatale. Des étapes critiques du développement, pouvant affecter la capacité de reproduction de l'adulte, ont lieu avant la naissance et au début de la période postnatale. On sait que les hormones sexuelles et leurs analogues administrés durant cette période critique ont des effets indésirables sur le développement de l'appareil reproducteur et la fonction reproductrice chez les mâles et les femelles. Des études d'autres produits chimiques pouvant perturber le système endocrinien ont montré plus récemment l'effet critique de l'exposition durant les premières phases du développement sur la fonction reproductrice subséquente à l'âge adulte. Cette exposition peut entraîner des effets beaucoup plus importants sur la capacité de reproduction des générations subséquentes que sur celle de la génération originale de parents. Des études portant sur plus d'une génération peuvent également permettre de détecter des effets sur la reproduction associés à la bioaccumulation de la substance étudiée. La perturbation du développement de

l'appareil reproducteur ou la bioaccumulation peuvent se traduire par une plus grande intensité ou gravité des effets indésirables dans les générations successives.

Lorsque des effets sur la reproduction sont détectés, l'étude devrait être conçue de façon à pouvoir déterminer clairement la ou les doses auxquelles ces effets se manifestent et la ou les doses qui n'entraînent aucun effet indésirable. Certaines observations peuvent commander d'autres études visant à bien caractériser la réponse ou la relation dose-effet.

2. DIRECTIVE

2.1 Nombre d'espèces

Un test multigénérationnel sur une espèce suffit normalement. En pratique, la majorité des études multigénérationnelles pour toutes les classes de produits chimiques ont été effectuées sur le rat, et le rat continuera sans doute d'être l'espèce de choix pour la plupart des études à venir. Si des souches associées à une bonne fécondité sont utilisées, la performance des rats du point de vue de la reproduction est généralement plus constante que celle des souris. On dispose également d'une base de données historiques beaucoup plus vaste pour les rats. On peut également faire référence, au besoin, aux résultats d'autres tests cinétiques, métaboliques et essais de toxicité sur les rats dans le cadre de la batterie générale de tests utilisée pour le composé. Les études portant sur des composés qui servent à l'origine à d'autres fins mais qu'on propose plus tard d'utiliser pour usage vétérinaire ont parfois cependant été effectuées chez des souris, pour des raisons historiques. Il peut y avoir par ailleurs de bonnes raisons scientifiques d'effectuer une étude sur des souris (p. ex. s'il existe une similitude métabolique connue avec les humains). Si la performance en matière de reproduction est satisfaisante, il n'y a aucune raison générale pour ne pas considérer aussi la souris comme une espèce acceptable pour les tests.

Généralement, il est recommandé qu'une étude portant sur une seule espèce de rongeur, de préférence le rat, soit effectuée.

2.2 Nombre de générations

Dans le cas des produits pharmaceutiques à usage humain, on exige normalement des études portant sur une génération seulement lorsque le principal sujet de préoccupation est l'exposition à des doses pendant de courtes périodes. Les études multigénérationnelles portant sur deux ou trois générations sont toutefois depuis longtemps exigées pour les additifs alimentaires et les contaminants dans les aliments tels que les pesticides et les résidus de médicaments vétérinaires. Les études portant sur une génération, où le traitement est terminé lorsque la première génération de petits est sevrée, ne permettent pas d'évaluer la performance de reproduction des animaux qui ont été exposés à la substance étudiée de la période prénatale à la puberté. Une étude portant sur plus d'une génération est donc jugée nécessaire (voir 1.4).

Une étude portant sur plus d'une génération permettra également de confirmer tout effet observé dans la première génération ou de clarifier les effets équivoques relevés à n'importe quel stade du test. Elle peut également donner une idée des effets associés à la bioaccumulation.

Le nombre minimal de générations nécessaires pour donner des résultats clairs et interprétables est de deux dans la plupart des cas. Même si les premiers protocoles pour les tests multigénérationnels applicables à certaines classes de produits chimiques exigeaient dans certains cas l'examen d'une troisième génération, on reconnaît maintenant que les effets qui sont manifestes à la troisième génération peuvent également être adéquatement détectés à la deuxième génération.

Il est donc recommandé qu'une étude portant sur deux générations soit effectuée.

2.3 Nombre de portées par génération

L'étude d'une portée par génération peut être suffisante si les résultats montrent clairement l'absence d'effets ou la présence d'effets indésirables avec une dose sans effets nocifs observés. Dans certaines circonstances, cependant, il peut être indiqué d'étendre l'étude à une deuxième portée et l'on recommande que les résultats de l'étude soient contrôlés de près pour permettre la prise d'une telle décision, le cas échéant. Les deuxièmes portées sont utiles en ce qu'elles peuvent aider à clarifier la signification d'effets apparemment liés à la dose ou d'effets équivoques dans les premières portées, qui peuvent découler du traitement ou être le fruit du hasard, ou encore être dus à une mauvaise performance de reproduction non liée au traitement. Pour réduire au minimum la mauvaise performance de reproduction chez les témoins, il faut éviter les problèmes nutritionnels et d'autres sources de perturbation, s'assurer que la variation de poids des parents (P0) n'est pas trop grande et ne pas accoupler des animaux lorsqu'ils sont trop jeunes ou trop vieux.

Il est donc recommandé d'effectuer en général une étude portant sur une portée par génération. Il peut être nécessaire, dans certaines circonstances mentionnées ci-dessus, d'étendre l'étude et d'examiner des deuxièmes portées.

2.4 Protocole d'étude recommandé

L'Essai n° 416 de l'OCDE intitulé « Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations »³ est une méthode de référence appropriée pour une étude multigénérationnelle visant à établir l'innocuité de résidus de médicaments vétérinaires dans l'alimentation humaine. Cette ligne directrice de l'OCDE traite de la sélection des animaux à tester, de la sélection des doses, du moment approprié pour la mise en route du traitement, du moment approprié pour l'accouplement, des observations et de la communication des résultats, tous ces aspects s'appliquant à l'évaluation de produits à usage vétérinaire dans le cadre d'une évaluation de l'innocuité des résidus dans les aliments destinés aux humains. Il convient de noter que cette ligne directrice est en train d'être mise à jour. L'ébauche de l'Essai n° 416 (1999 et ss)⁴ incluait, en plus des observations habituelles, une étude multigénérationnelle effectuée conformément à l'Essai n° 416 de 1983³ et comportait également une évaluation des paramètres du sperme adulte, de la maturation sexuelle des petits et des détails concernant les enquêtes fonctionnelles sur les petits, si de telles enquêtes ne sont pas incluses dans d'autres études. L'inclusion de ces paramètres additionnels est jugée appropriée pour l'évaluation selon les normes modernes des produits à usage vétérinaire.

3. RÉFÉRENCES

1. ICH. 1993, Ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH S5A, La détection de la toxicité de produits médicinaux sur la reproduction, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.
2. ICH. 1995, Ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH S5B, Toxicité pour la fertilité mâle : addenda à la Directive tripartite de l'ICH sur La détection de la toxicité de produits médicinaux sur la reproduction, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.
3. OCDE. 1987, Essai n° 416, Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. Dans : Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Organisation de coopération et de développement économiques, Paris.
4. OCDE. 1999, Essai n° 416, Étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. Ébauche révisée de l'Essai n° 416, août 1999, Organisation de coopération et de développement économiques, Paris.