



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 DE LA
CANCÉROGÉNOCITÉ

VICH GL28

Date d'approbation par la DMV	2005-07-01
Date mise en vigueur	2005-07-01

Direction des médicaments vétérinaires
Ligne directrice

Canada

AVANT-PROPOS

La présente ligne de conduite a été élaborée par les groupes d'experts responsables de VICH. Le Comité directeur de VICH a appuyé cette ligne de conduite, et les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-unis l'ont déjà acceptée.

En adoptant cette ligne de conduite de VICH, le gouvernement du Canada appuie les principes et les pratiques ainsi décrits. Le présent document devrait être lu en même temps que les sections pertinentes des autres lignes de conduites applicables.

Les lignes de conduites visent à fournir une assistance à l'industrie et aux professionnels de la santé afin de les aider à se conformer aux politiques ainsi qu'aux lois et aux règlements en vigueur du gouvernement du Canada. Elles servent aussi à fournir une orientation relative à l'examen et à la conformité pour le personnel du gouvernement du Canada, assurant ainsi une mise en œuvre juste, constante et efficace des politiques et des lignes de conduites.

Les lignes de conduites constituent des outils administratifs qui n'ont pas force de loi et de cette façon une certaine souplesse face à l'approche est permise. Des approches de rechange aux principes et aux pratiques décrites dans les présents documents pourraient être acceptables pourvu qu'elles soient appuyées par une justification scientifique adéquate. Les approches de rechange devraient faire l'objet d'une discussion en avance afin d'éviter que l'on décide, au moyen d'évaluation, que les exigences prévues par la loi ou réglementaires n'ont pas été respectées.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada réserve le droit de faire la demande d'une information ou d'un matériel, ou de définir les conditions qui ne sont pas précisément décrites dans la présente ligne directrice, afin de permettre aux évaluateurs de déterminer l'innocuité, l'efficacité ou la qualité des médicaments vétérinaires. Le gouvernement du Canada s'est engagé à s'assurer que de pareilles demandes sont justifiables et que les décisions sont clairement documentées.

1. Introduction	4
1.1. Objectif de la directive	4
1.2. Renseignements de base	4
1.3. Portée de la directive	4
2. Évaluation de la cancérogénicité	4
2.1. Approche globale.....	4
2.2. Composés génotoxiques	4
2.3. Composés non génotoxiques	5
2.4. Évaluation <i>in vivo</i> de la cancérogénicité.....	5
2.4.1. Directives pertinentes qui existent déjà	5
2.4.2. Sélection des espèces pour les évaluations de longue durée de la cancérogénicité	5
2.4.3. Nombre d'animaux et voie d'administration	5
2.4.4. Choix des doses pour les évaluations de la cancérogénicité	5
2.5. Observations et examen pathologique	6
3. Références	6

1. Introduction

1.1 Objectif de la directive

Afin d'établir l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains, un certain nombre d'évaluations toxicologiques doivent être réalisées, notamment l'évaluation du potentiel cancérigène. L'objectif de la présente directive est de s'assurer que l'évaluation du potentiel cancérigène est adéquate pour l'exposition humaine aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains.

1.2 Renseignements de base

On a identifié l'évaluation du potentiel cancérigène comme étant l'un des éléments essentiels de l'évaluation de l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains. Le niveau d'exposition aux résidus de médicaments vétérinaires est généralement extrêmement faible, mais l'exposition peut s'étendre sur de longues périodes, peut-être même sur toute la vie. Pour faire en sorte que les substances qui pourraient avoir un potentiel cancérigène à des niveaux d'exposition applicables soient évaluées adéquatement, il est nécessaire de prendre en considération un certain nombre de questions, notamment la génotoxicité, le sort métabolique, les différences entre les espèces et les changements cellulaires.

1.3 Portée de la directive

Cette directive présente une démarche guidée par les données permettant de déterminer s'il est nécessaire d'effectuer des études de la cancérogénicité. Elle présente en outre des recommandations sur la façon d'effectuer de telles études.

2. Évaluation de la cancérogénicité

2.1 Approche globale

Lors de la prise de la décision d'effectuer une évaluation de la cancérogénicité, il faut prendre en considération 1) les résultats des évaluations de la génotoxicité, 2) les relations structure-activité et 3) les découvertes résultant des évaluations de la toxicité générale qui pourraient être associées à la néoplasie dans les études portant sur une longue période. Il faut aussi tenir compte de toute spécificité d'espèce connue du mécanisme de toxicité. Il faut enfin prendre en considération toutes les différences relatives au métabolisme qui existent entre les espèces à l'étude, les espèces animales cibles et les êtres humains.

2.2 Composés génotoxiques

Bon nombre de substances cancérigènes présentent un mode d'action génotoxique et il est donc prudent de considérer les substances génotoxiques comme des substances cancérigènes, à moins qu'il existe des preuves probantes que ce n'est pas le cas. On considère généralement que des résultats clairement négatifs pour la génotoxicité constituent une preuve suffisante de l'absence de potentiel cancérigène via un mécanisme génotoxique.

2.3 Composés non génotoxiques

Étant donné que l'on sait que la dose seuil des composés non génotoxiques pour la cancérogénicité et l'exposition humaine aux résidus de médicaments vétérinaires est faible, il n'est pas nécessaire d'évaluer systématiquement la cancérogénicité des composés non génotoxiques. De telles évaluations peuvent toutefois être nécessaires si, par exemple, 1) le composé appartient à une classe chimique que l'on sait être cancérigène pour les animaux ou pour les humains, 2) les études de toxicité générale dont on dispose pour le composé indiquent la présence de lésions potentiellement précancéreuses ou d'éléments évocateurs d'une néoplasie ou 3) les études de toxicité générale indiquent que le composé peut être associé à des effets que l'on sait être liés à des mécanismes épigénétiques de la cancérogénicité qui s'appliquent aux être humains.

2.4 Évaluation in vivo de la cancérogénicité

2.4.1 Directives pertinentes qui existent déjà

La directive 451 de l'OCDE « Étude de cancérogenèse »¹ comprend des lignes directrices et des approches pour le protocole d'évaluation de la cancérogénicité de produits chimiques à l'aide d'animaux de laboratoire. Le présent document présente les renseignements de base pour les évaluations de la cancérogénicité des médicaments vétérinaires. Les paragraphes ci-dessous présentent des précisions.

Remarque : L'information issue d'un essai qui évaluerait à la fois la cancérogénicité et la toxicité chronique (Essai n° 453 de l'OCDE « Étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse »²) serait aussi acceptable.

2.4.2 Sélection des espèces pour les évaluations de longue durée de la cancérogénicité

Des dosages biologiques de la cancérogénicité qui comprennent une étude de deux ans sur le rat et une étude de 18 mois sur la souris sont généralement requis. Les études de cancérogénicité peuvent être réalisées sur un de ces deux rongeurs, de préférence le rat, si une justification scientifique adéquate est présentée. On considérera qu'une réponse positive chez l'une ou l'autre des espèces à l'étude indique un potentiel cancérigène.

2.4.3 Nombre d'animaux et voie d'administration

Conformément à l'Essai n° 451¹ de l'OCDE et aux pratiques habituelles, un minimum de 50 rats et/ou souris par dose (y compris les témoins concomitants) par sexe est adéquat pour les évaluations de la cancérogénicité. La voie d'administration à utiliser pour les évaluations de cancérogénicité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains est la voie orale, de préférence l'ingestion d'aliments. Les autres voies d'administration ne sont généralement pas utiles pour évaluer les risques associés aux résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains.

2.4.4 Choix des doses pour les évaluations de la cancérogénicité

2.4.4.1 Généralités

On recommande qu'au moins trois niveaux de dose, en plus d'un groupe témoin concomitant, soient utilisés pour les études de cancérogénicité typiques sur les rongeurs.

2.4.4.2 Choix des doses

La dose la plus élevée devrait être établie pour démontrer un effet toxique minimal, sans que la capacité de survie ne soit affectée par des effets autres que la cancérogénicité. Le fait de démontrer un effet toxique lors de l'étude de cancérogénicité, sans toutefois compromettre la capacité de survie ou l'homéostasie physiologique, garantit que les animaux ont reçu une dose suffisante et renforce la fiabilité d'un résultat négatif.

Parmi les autres éléments à prendre en considération lors du choix des autres doses, mentionnons la linéarité de la pharmacocinétique, la saturation des voies métaboliques, les niveaux d'exposition prévus chez les humains, la pharmacodynamique chez les espèces à l'étude, la possibilité d'observer des effets de seuil chez les espèces à l'étude, l'information mécaniste disponible et l'imprévisibilité de la progression de la toxicité observée pendant les études de courte durée sur les rongeurs. Un paradigme généralement accepté par défaut consiste à établir la dose la plus faible à un niveau qui ne produit pas une toxicité importante et qui ne se situe pas à moins de 10 % de la dose la plus élevée.

2.5 Observations et examen pathologique

Des observations et des examens pathologiques, conformes à l'Essai n° 451¹ de l'OCDE, sont adéquats pour les études de la cancérogénicité des médicaments vétérinaires. Les tissus suivants doivent être inclus avec ceux qui sont généralement prélevés : la glande clitoridienne ou préputiale (chez les rongeurs uniquement), la glande de Harder, la glande lacrymale, le larynx, la cavité nasale, les nerfs optiques, le pharynx et la glande de Zymbal (chez les rongeurs uniquement). On ne considère pas que la pathologie clinique (hématologie, analyse d'urine et chimie clinique) est nécessaire pour l'évaluation des paramètres néoplasiques.

3. Références

1. OCDE, 1981, Essai n° 451, Étude de cancérogenèse, dans Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Organisation de coopération et de développement économiques, Paris.
2. OCDE, 1981, Essai n° 453, Étude combinée de toxicité chronique et de cancérogenèse, dans Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Organisation de coopération et de développement économiques, Paris.