

# LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

## ÉTUDES POUR ÉVALUER L'INNOCUITÉ DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS DESTINÉS AUX HUMAINS :

TESTS DE TOXICITÉ DE DOSES RÉPÉTÉES (90 JOURS)

VICH GL31

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**

VICH GL 7

## **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.

---

VICH GL 7

## **TABLE DES MATIÈRES**

---

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Objectif de la directive.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2. Renseignements de base et portée de la directive.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Principes généraux.....</b>	<b>4</b>
<b>2. DIRECTIVE .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Test de toxicité de doses répétées (90 jours) .....</b>	<b>5</b>
2.1.1. Objectif .....	5
2.1.2. Plan expérimental pour un test de toxicité de 90 jours .....	5
2.1.2.1. Examen pathologique.....	5
<b>3. RÉFÉRENCES.....</b>	<b>5</b>

VICH GL 7

## **1. INTRODUCTION**

### **1.1. Objectif de la directive**

Toute une gamme d'évaluations toxicologiques sont réalisées pour démontrer l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains. L'objectif de la présente directive est de formuler des recommandations visant l'harmonisation, sur le plan international, des tests de toxicité de doses répétées (90 jours).

### **1.2. Renseignements de base et portée de la directive**

Le présent document fait partie d'une série de directives élaborées en vue de l'acceptation mutuelle des données sur l'innocuité requises pour la détermination des doses journalières admissibles (DJA) de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains. Cette directive tient compte des pratiques actuellement utilisées pour évaluer les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés à l'alimentation humaine dans l'U.E., au Japon, aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Canada.

Bien que cette directive recommande un cadre de 90 jours pour les tests de toxicité de doses répétées de médicaments vétérinaires, il est important que le plan expérimental demeure flexible. Dans le cadre de cette directive, les tests devraient être conçus de façon à bien établir la relation dose-réponse et une DSENO (dose sans effet nocif observé) pour la toxicité après 90 jours de traitement avec le composé.

### **1.3. Principes généraux**

Pour être adéquat, un test de toxicité doit étudier les effets d'expositions répétées au composé d'origine et/ou à ses métabolites. Il devrait aussi déterminer une dose qui n'est pas toxique. Comme c'est le cas pour les autres types de tests de toxicité, l'information dont on dispose sur le composé devrait être utilisée lors de la conception du test. Les tests de toxicité de doses répétées devraient être réalisés chez les espèces sensibles/appropriées. Bien qu'il faille toujours prendre en considération le rapport avec le métabolisme, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie humains lors de la sélection des espèces, les espèces qui sont généralement acceptées par défaut sont le rat et le chien. L'exposition devrait débuter assez tôt pour comprendre l'étape de la croissance des animaux testés. En général, la dose la plus élevée devrait être suffisante pour produire un effet toxique. Les données obtenues à la suite de ce test peuvent être utilisées afin d'établir une DSENO pour un médicament vétérinaire.

VICH GL 7

## **2. DIRECTIVE**

### **2.1. Test de toxicité de doses répétées (90 jours)**

#### **2.1.1. Objectif**

Les tests de toxicité de doses répétées (90 jours) devraient être réalisés chez des rongeurs et chez des non-rongeurs afin (1) d'identifier les organes cibles et les paramètres toxicologiques, (2) de fournir de l'information qui aidera à établir les doses qui doivent être utilisées lors des tests de toxicité de doses répétées (toxicité chronique), et, lorsque nécessaire, (3) pour identifier les espèces les plus appropriées pour les tests de toxicité de doses répétées (toxicité chronique) subséquents. On devrait identifier une DSENO à partir des résultats de chacun des tests de toxicité de doses répétées (90 jours).

#### **2.1.2. Plan expérimental pour un test de toxicité de 90 jours**

Les tests de toxicité de doses répétées (90 jours) devraient être réalisés conformément aux essais n° 408 « Toxicité orale à doses répétées - rongeurs : 90 jours »<sup>1</sup> et n° 409 « Toxicité orale à doses répétées - non-rongeurs : 90 jours »<sup>2</sup> de l'OCDE.

##### **2.1.2.1. Examen pathologique**

Un examen nécropsique macroscopique et un examen histopathologique devraient être réalisés conformément aux essais n° 408<sup>1</sup> et 409<sup>2</sup> de l'OCDE. Il existe toutefois une exception : dans le cas des non-rongeurs, les évaluations histopathologiques portent sur un ensemble de tissus standardisé et de lésions macroscopiques pour tous les animaux appartenant à tous les groupes.

## **3. RÉFÉRENCES**

1. OEDE, 1998, Essai n° 408, Toxicité orale à doses répétées - rongeurs : 90 jours, dans Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Organisation de coopération et de développement économiques, Paris.
2. OEDE, 1998, Essai n° 409, Toxicité orale à doses répétées - non-rongeurs : 90 jours, dans Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Organisation de coopération et de développement économiques, Paris.