

VICH GL 7



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 POUR LE DÉVELOPPEMENT

VICH GL32



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.

ÉTUDES POUR ÉVALUER L'INNOCUITÉ DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS DESTINÉS AUX HUMAINS : Tests de toxicité pour le développement

1. INTRODUCTION	4
1.1 Objectif de la directive	4
1.2 Renseignements de base	4
1.3 Portée de la directive	5
1.4 Principes généraux	5
2. DIRECTIVE	6
2.1 Nombre d'espèces	6
2.2 Protocole recommandé pour les tests	7
3. RÉFÉRENCES	7

VICH GL 7

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif de la directive

Pour établir l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains, il faut effectuer de nombreuses évaluations toxicologiques, comme la détermination des effets toxiques potentiels sur le développement prénatal. La présente directive vise à uniformiser les tests de toxicité pour le développement à l'échelle internationale; elle décrit le test conçu pour évaluer les effets d'une exposition sur l'animal gravide et sur le développement du produit de conception.

1.2 Renseignements de base

L'évaluation des effets toxiques potentiels sur le développement est l'un des aspects clés dont il faut tenir compte pour établir l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains.

La méthodologie de l'évaluation des effets toxiques des médicaments vétérinaires sur la reproduction et le développement diffère 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. Selon l'ICH, il faut combiner trois études dans le cadre desquelles l'exposition a lieu pendant différentes étapes, notamment les périodes allant du pré-accouplement à la conception, de la conception à la nidation, de la nidation à la soudure du palais dur, de la soudure du palais dur à la fin de la gestation, de la naissance au sevrage et du sevrage à la maturité sexuelle. Bien qu'une telle approche soit considérée 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 de longues périodes, voire toute la vie. Pour cette raison, on croit que la présente directive et la directive « Tests de toxicité pour la reproduction » (voir VICH GL22) conviennent davantage à l'évaluation de l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains. La présente directive porte sur les expositions qui surviennent à partir du moment de la nidation et pendant toute la période de gestation jusqu'au jour précédant la césarienne; elle normalise la conduite des tests de toxicité pour le développement aux fins de l'évaluation de l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains et constitue une exigence de base.

Le présent document fait partie d'une série de directives visant à faciliter l'acceptation mutuelle des données sur l'innocuité requises pour fixer les doses journalières admissibles (DJA) des résidus de médicaments vétérinaires présents dans les aliments destinés aux humains. Il devrait être lu en parallèle avec la directive sur l'approche générale de l'évaluation de l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains (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 des produits médicaux »¹ de même que des pratiques relatives à l'évaluation de l'innocuité des résidus de médicaments

VICH GL 7

vétérinaires dans les aliments destinés aux humains en vigueur dans l'UE, au Japon, aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Canada.

1.3 Portée de la directive

La présente directive contient des recommandations concernant l'évaluation de la toxicité pour le développement des médicaments vétérinaires qui sont administrés aux animaux destinés à l'alimentation; elle ne limite pas, cependant, les études qui peuvent être menées pour établir l'innocuité des résidus présents dans les aliments destinés aux humains sur le plan de la toxicité pour le développement. La directive n'exclut pas la possibilité que d'autres approches puissent offrir un degré d'assurance équivalent relativement à l'innocuité, y compris des raisons scientifiques pour lesquelles des données de toxicité pour le développement peuvent ne pas être nécessaires.

1.4 Principes généraux

Le but de l'évaluation des effets toxiques sur le développement est de déceler tout effet nocif sur la femelle gravide et sur le développement de l'embryon/du fœtus qui résulte de l'exposition de la femelle à compter de la nidation et pendant toute la période de la gestation jusqu'au jour précédant la césarienne. Au nombre de ces effets figurent notamment une toxicité plus importante que ce qu'on observe chez les femelles non gravides, la mort de l'embryon/du fœtus, des troubles de la croissance et des malformations chez le fœtus. Aux fins de la présente directive, on entend par tératogénicité le pouvoir qu'ont certaines substances de provoquer des malformations chez le fœtus qui peuvent ou non causer la mort.

Le test devrait être conçu de façon à ce qu'il soit possible de déterminer avec exactitude la ou les doses qui ont un effet nocif sur le développement et la ou les doses qui n'en ont aucun. Il se peut qu'il faille, à la suite de certaines observations, effectuer d'autres études pour caractériser en détail la nature de l'effet ou de la relation dose-effet.

Pour évaluer les effets toxiques sur le développement, on a eu recours dans le passé à deux espèces, dont l'une est une espèce de rongeurs. C'est également ce que recommande la ligne directrice de l'ICH sur les tests de toxicité pour le développement des médicaments à usage humain.

Cependant, l'examen d'une importante base de données de médicaments vétérinaires a révélé qu'une approche par étapes produirait suffisamment de données pour qu'il soit possible d'évaluer la toxicité des médicaments vétérinaires pour le développement tout en réduisant le nombre d'animaux utilisés². Cette approche (décrite ci-après) s'inspire de l'étude des données relatives à la tératogénicité présentées dans les rapports sommaires du comité des médicaments vétérinaires (CVMP) de l'Union européenne et dans les rapports sur les résidus de médicaments vétérinaires présents dans les aliments rédigés par le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA). Selon ces données : 1) il existait une importante concordance entre les deux espèces utilisées, 2) aucune espèce testée n'était systématiquement plus sensible que l'autre, et 3) dans les cas où les lapins étaient plus sensibles que les rats, la différence

VICH GL 7

de sensibilité était de beaucoup inférieure au facteur de sécurité de 10 utilisé pour tenir compte de la variabilité interspécifique.

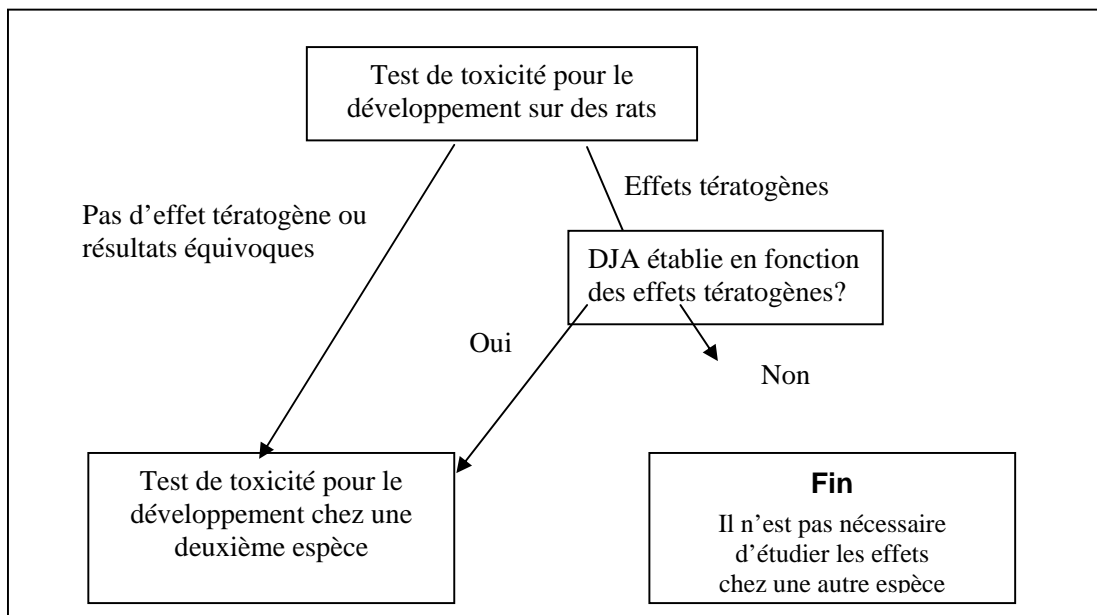
2. DIRECTIVE

2.1 Nombre d'espèces

Selon l'approche proposée (voir la figure 1), on évalue d'abord les effets toxiques sur le développement du rat. Si l'on note des signes évidents d'un effet tératogène, qu'il y ait ou non un effet toxique pour la mère, il n'est pas nécessaire d'étudier les effets toxiques sur le développement chez une autre espèce, sauf dans le cas décrit au paragraphe suivant. Si l'on obtient des résultats négatifs ou équivoques en ce qui concerne les effets tératogènes chez le rat, on devrait recommencer chez une autre espèce, de préférence chez le lapin. S'il n'y a aucun signe d'effet tératogène chez le rat, il faut étudier les effets toxiques sur le développement d'une deuxième espèce même si l'on a observé d'autres types d'effets toxiques sur le développement du rat (c.-à-d. des effets fœtotoxiques ou la mort de l'embryon).

Si, après l'examen de toutes les études fondamentales, il apparaît que la DJA serait établie en fonction des effets tératogènes chez le rat, il faudrait évaluer les effets toxiques sur le développement d'une autre espèce afin de déterminer si cette dernière présente une plus grande sensibilité aux effets sur le développement. Il est donc recommandé, dans le cadre de l'approche proposée, de commencer par étudier les effets chez le rat; les résultats de ce premier test indiqueront s'il faut poursuivre chez une deuxième espèce.

Figure 1



2.2 Protocole recommandé pour les tests

L'Essai numéro 414 de l'OCDE (« Étude de toxicité pour le développement prénatal »³), est un bon document de référence pour l'élaboration de tests de toxicité pour le développement permettant de déterminer l'innocuité des médicaments vétérinaires administrés aux animaux destinés à l'alimentation. L'essai indique, entre autres, le nombre d'animaux à utiliser, la période d'exposition, le choix des doses, l'observation des mères, l'examen des fœtus et la présentation des résultats.

3. RÉFÉRENCES

1. ICH. 1993, Ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH (S5A), La détection de la toxicité pour la reproduction de produits médicinaux. Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.
2. Hurtt, M.E., Cappon, G.D. and Browning, A. (2003). Proposal for a Tiered Approach to Developmental Toxicity Testing For Veterinary Pharmaceutical Products for Food Producing Animals. Food Chem. Toxicol. 41(5),611-619.
3. OCDE. 2001, Essai n° 414. Étude de la toxicité pour le développement prénatal. Dans : Lignes directrices pour les essais de produits chimiques. Organisation de coopération et de développement économiques, Paris.