



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

Études pour évaluer l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans
les aliments destinés aux humains :

APPROCHE GÉNÉRALE

VICH GL33

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 à d'autres lignes directrices et directives qui s'appliquent.

La ligne directrice a 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. Elle fournit également une orientation en matière d'examen et de conformité aux employés du gouvernement du Canada en vue d'assurer une application équitable, uniforme et efficace des politiques, des directives 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 et discutées au préalable pour éviter la détermination possible aux cours des évaluations que les exigences statutaires et réglementaires n'ont pas été satisfaites.

Il est important de souligner que le gouvernement du Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou des matériaux supplémentaires 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 :

Approche générale

1. INTRODUCTION	4
1.1 Objectif de la directive.....	4
1.2 Renseignements de base	4
1.3 Portée de la directive	5
1.3 Portée de la directive	5
2. DIRECTIVES	5
2.1 Tests de base.....	5
2.1.1 Tests de toxicité de doses répétées (VICH GL31 et VICH GL37) ^{5,8}	5
2.1.2. Tests de toxicité pour la reproduction (VICH GL22) ²	5
2.1.3 Tests de toxicité pour le développement (VICH GL32) ⁶	6
2.1.4. Tests de génotoxicité (VICH GL23) ³	6
2.2 Tests additionnels	6
2.2.1 Évaluation des effets sur la flore intestinale humaine (VICH GL 36) ⁷	6
2.2.2 Évaluation des effets pharmacologiques	6
2.2.3 Évaluation de l'immunotoxicité	6
2.2.4 Évaluation de la neurotoxicité	7
2.2.5 Évaluation de la cancérogénicité (VICH GL28) ⁴	7
2.3 Tests spéciaux	7
3. RÉFÉRENCES	7

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif de la directive

La présente directive décrit une stratégie d'évaluation visant à garantir la salubrité des aliments destinés aux humains qui proviennent d'animaux traités à l'aide de médicaments vétérinaires. Ces tests devraient fournir une somme adéquate de données toxicologiques pour garantir la salubrité des aliments destinés aux humains, tout en faisant appel à un nombre réduit d'animaux et en utilisant de façon parcimonieuse les ressources. Dans la mesure du possible, une certaine souplesse, un nombre minimal d'animaux de même que des tests *in vivo* et *in vitro* de remplacement ont été recommandés.

1.2 Renseignements de base

Pour évaluer les risques associés à la consommation d'aliments contenant des résidus de médicaments vétérinaires, on utilise généralement des animaux de laboratoire auxquels on a administré les médicaments. L'harmonisation internationale des exigences pour les tests vise à s'assurer que la mise au point et l'homologation de médicaments utiles d'origine animale sont les plus efficaces possible. L'efficacité du processus d'approbation a une incidence sur l'investissement de ressources, le temps écoulé entre la découverte et l'approbation d'un nouveau produit et l'introduction de médicaments novateurs sur le marché.

Les exigences actuelles relativement aux tests toxicologiques applicables aux médicaments vétérinaires se fondent sur les tests toxicologiques utilisés pour évaluer les médicaments à usage humain, les additifs alimentaires et les pesticides. La présente directive montre que ces tests sont particulièrement utiles pour l'identification d'une dose sans effet nocif observé (DSENO) de médicaments vétérinaires.

On détermine si un test se prête à l'évaluation de la salubrité des aliments destinés aux humains en mesurant sa capacité de prédire un effet indésirable chez les humains. Le choix de tests concis et appropriés était un important sujet de préoccupation, et un régime a été choisi en fonction d'un nombre minimal de tests après examen des nombreuses données historiques et des protocoles généralement acceptés. Pour accroître les chances de détecter un effet indésirable possible, des modèles chez des rongeurs et des non-rongeurs sont inclus dans la méthodologie. D'autres études, telles que des tests de détection des effets sur la flore intestinale humaine, peuvent servir à évaluer des paramètres spécifiques des composés. Une méthodologie des tests vise à déterminer une dose qui entraîne un effet indésirable ainsi qu'une dose qui peut être identifiée comme la DSENO. Une DSENO sert à l'établissement d'une dose journalière admissible (DJA), qui représente la quantité de médicament pouvant être consommée en toute sécurité par une personne tous les jours de sa vie.

1.3 Portée de la directive

La présente directive porte sur : 1) les tests de base requis pour tous les nouveaux médicaments vétérinaires qui sont utilisés chez les animaux producteurs de denrées alimentaires afin d'évaluer l'innocuité des résidus de médicaments présents dans les aliments destinés aux humains, 2) les tests additionnels, qui peuvent être requis selon qu'il existe certains problèmes toxicologiques tels que ceux associés à la structure, à la classe et au mode d'action du médicament, et 3) les tests spéciaux, qui peuvent aider à interpréter les données des tests de base ou des tests additionnels.

Des lignes directrices concernant la conception des protocoles pour les tests de base et certains tests additionnels seront fournies dans des directives distinctes de la VICH. Le choix de tests spéciaux et d'autres tests ainsi que la conception des protocoles seront laissés à la discrétion des diverses autorités réglementaires ou des promoteurs de médicaments.

2. DIRECTIVES

Au nombre des tests figure une évaluation de la toxicité systémique, des effets toxiques sur la reproduction, des effets toxiques sur le développement, de la génotoxicité, de la cancérogénicité et des effets sur la flore intestinale humaine. En général, l'administration *per os* est la voie habituellement choisie pour les tests *in vivo*. Rien n'empêche cependant l'utilisation d'autres méthodes qui peuvent offrir une garantie équivalente de l'innocuité, notamment les raisons scientifiques expliquant pourquoi il n'est pas nécessaire de fournir ces données. Les tests décrits dans la présente directive doivent se conformer aux normes nationales ou respecter les Bonnes pratiques de laboratoire.

2.1 Tests de base

2.1.1 Tests de toxicité de doses répétées (VICH GL31 et VICH GL37)^{5,8}

L'évaluation de la toxicité de doses répétées vise à définir (1) les effets toxiques d'expositions répétées ou cumulatives au composé ou à ses métabolites, (2) l'incidence et la gravité de l'effet en fonction de la dose ou de la durée de l'exposition, (3) les doses associées à des réactions toxiques et biologiques et (4) une DSENO.

2.1.2. Tests de toxicité pour la reproduction (VICH GL22)²

Les études multigénérationnelles sur la reproduction visent à détecter tout effet 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 une gestation à terme, l'accouchement, la lactation, la survie, la croissance et le développement du petit, de la naissance au sevrage, la maturité sexuelle et la fonction reproductrice subséquente des descendants devenus adultes.

2.1.3 Tests de toxicité pour le développement (VICH GL32)⁶

L'évaluation des effets toxiques sur le développement a pour but de détecter tout effet indésirable sur la femelle enceinte et sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite d'une exposition de la femelle, à compter de l'implantation et durant toute la période de gestation jusqu'à la veille de la césarienne. Au nombre de ces effets indésirables figurent une toxicité accrue par rapport à celle observée chez les femelles non enceintes, la mort de l'embryon et du fœtus, une altération de la croissance foétale et des changements structuraux chez le fœtus.

2.1.4. Tests de génotoxicité (VICH GL23)³

Une batterie des tests de détection des effets génotoxiques est utilisée pour identifier les substances capables d'altérer l'information génétique à l'intérieur des cellules. Les substances jugées génotoxiques sont considérées comme des cancérigènes potentiels. Celles qui causent une altération des gènes dans les cellules germinales peuvent également entraîner des effets sur la reproduction ou le développement.

2.2 Tests additionnels

Ces tests sont requis pour répondre à certaines préoccupations relatives à l'innocuité, notamment en ce qui concerne la structure, la classe et le mode d'action d'un composé. Voici quelques exemples de ce type d'études :

2.2.1 Évaluation des effets sur la flore intestinale humaine (VICH GL 36)⁷

Dans le cas des composés ayant des propriétés antibactériennes, il faut disposer de renseignements pour déterminer les effets des résidus du médicament sur la flore intestinale humaine.

2.2.2 Évaluation des effets pharmacologiques

Certains médicaments vétérinaires produisent des effets pharmacologiques sans qu'il ait de réactions toxiques ou encore lorsque les doses sont inférieures à celles requises pour exercer un effet toxique. La DSENO pharmacologique devrait être déterminée et tenir compte de la DJA établie pour le médicament.

2.2.3 Évaluation de l'immunotoxicité

Dans le cas de certaines catégories de médicaments tels que les antibiotiques de la classe des bêta-lactames, le pouvoir de produire une réaction allergique chez les personnes sensibles devrait être examiné. Il peut être nécessaire d'évaluer l'immunotoxicité d'autres médicaments vétérinaires lorsque les résultats obtenus à d'autres tests évoquent la possibilité d'un risque immunologique.

2.2.4 Évaluation de la neurotoxicité

Le risque d'effets neurotoxiques peut être déterminé par des tests portant sur des doses répétées, les résultats obtenus pouvant inciter à réaliser d'autres tests, tels que ceux recommandés dans la directive 424 de l'OCDE, « Neurotoxicity Study in Rodents »¹.

2.2.5 Évaluation de la cancérogénicité (VICH GL28)⁴

Dans le cas des composés soupçonnés d'avoir un pouvoir cancérigène, une évaluation de la cancérogénicité d'une exposition par voie orale est requise. La décision d'exiger une évaluation de la cancérogénicité se fonde sur toutes les données disponibles, y compris les résultats de l'évaluation de la génotoxicité, l'information sur le rapport structure-activité (RSA) et les résultats des études sur des doses répétées et des études mécanistes. Il est recommandé d'évaluer les effets cancérigènes en utilisant un essai biologique de cancérogénicité. L'information tirée d'un essai combiné de cancérogénicité et de toxicité chronique serait cependant aussi acceptable.

2.3 Tests spéciaux

Il s'agit de tests effectués pour comprendre le mode d'action du médicament et faciliter l'interprétation des données obtenues aux tests de base ou aux tests additionnels ou pour évaluer la pertinence de ces données.

3. RÉFÉRENCES

1. OECD (1997). Essai n° 424, Étude de neurotoxicité, dans Lignes directrices pour les essais de produits chimiques. Organisation de coopération et de développement économiques, Paris.
2. VICH (2001). Directive tripartite harmonisée de la VICH GL22, Études pour évaluer l'innocuité de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains : évaluation des effets toxiques sur la reproduction, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.
3. VICH (2001). Directive tripartite harmonisée de la VICH GL23, Études pour évaluer l'innocuité de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains : évaluation de la génotoxicité, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.
4. VICH (2002), Directive tripartite harmonisée de la VICH GL28, Études pour évaluer l'innocuité de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains : évaluation de la cancérogénicité, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.

5. VICH (2002). Directive tripartite harmonisée de la VICH GL31, Études pour évaluer l'innocuité de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains : évaluation des effets toxiques de doses répétées (90 jours), Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.

6. VICH (2002). Directive tripartite harmonisée de la VICH GL32, Études pour évaluer l'innocuité de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains : évaluation des effets toxiques sur le développement, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.

7. VICH (2004) Directive tripartite harmonisée de la VICH GL36, Études pour évaluer l'innocuité de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains : Approche générale pour l'établissement d'une DJA microbiologique, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.

8. VICH (2004) Directive tripartite harmonisée de la VICH GL37, Études pour évaluer l'innocuité de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments destinés aux humains : Test de toxicité chronique à dose répétée, Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage vétérinaire.