

VICH GL 7



LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE

L'INNOCUITÉ DES RÉSIDUS DE
MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS
LES ALIMENTS DE CONSOMMATION
HUMAINE :

ESSAI DE TOXICITÉ CHRONIQUE À DOSES RÉPÉTÉES

VICH GL37

| | |
|-------------------------------|------------------------------|
| Date d'approbation par la DMV | 1 ^{er} octobre 2004 |
| Date mise en vigueur | 1 ^{er} octobre 2004 |

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 de 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 (INNOCUITÉ : ESSAI DE TOXICITÉ CHRONIQUE À DOSES RÉPÉTÉES)
ÉBAUCHE DÉFINITIVE 8 (Le 4 MARS 2004)7

GROUPE DE TRAVAIL DU VICH SUR L'INNOCUITÉ
ÉTUDES SUR L'ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ DES RÉSIDUS DE
MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS DE
CONSOMMATION HUMAINE

ESSAI DE TOXICITÉ (CHRONIQUE) À DOSES RÉPÉTÉES

| | |
|--|---|
| INTRODUCTION | 4 |
| 1.1. Objectif de la ligne directrice | 4 |
| 1.2. Contexte et portée de la ligne directrice | 4 |
| 1.3. Principes généraux | 4 |
| LIGNE DIRECTRICE | 5 |
| 2.1. Essai de toxicité (chronique) à doses répétées | 5 |
| 2.1.1. Objectif | 5 |
| 2.1.2. Choix des espèces à soumettre aux essais | 5 |
| 2.1.3. Protocole expérimental | 5 |
| 2.1.4 Examen pathologique | 5 |
| RÉFÉRENCES | 6 |
| ANNEXE A | 7 |

ESSAI DE TOXICITÉ (CHRONIQUE) À DOSES RÉPÉTÉES

INTRODUCTION

1.1. Objectif de la ligne directrice

Diverses évaluations toxicologiques sont effectuées dans le but d'établir l'innocuité des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments de consommation humaine. L'objectif de la présente ligne directrice est de formuler des recommandations en vue d'harmoniser les essais de toxicité (chronique) à doses répétées à l'échelle internationale.

1.2. Contexte et portée de la ligne directrice

La présente ligne directrice fait partie de la série de lignes directrices élaborées dans le but de faciliter l'acceptation mutuelle des données de sécurité nécessaires à la détermination de doses journalières admissibles (DJA) de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments de consommation humaine. Il a été tenu compte, dans son élaboration, des pratiques courantes d'évaluation des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments de consommation humaine de l'Union européenne, du Japon, des États-Unis, de l'Australie, de la Nouvelle-zélande et du Canada. Des données disponibles provenant d'études de toxicité sub-chronique et chronique ont également été prises en considération.

Bien que cette ligne directrice recommande un cadre d'essai de toxicité chronique des médicaments vétérinaires, il est important que le protocole d'essai demeure souple. La plupart des médicaments vétérinaires doivent être testés du point de vue des effets indésirables dus à une exposition chronique, parce qu'il est possible que les consommateurs y soient exposés de façon répétée au cours de leur vie. Toutefois, la présente ligne directrice n'exclut pas la possibilité d'adopter des approches différentes, à condition qu'elles offrent une garantie équivalente de sécurité et fournissent des raisons fondées sur des données scientifiques indiquant qu'il n'est pas nécessaire de mener des essais de toxicité chronique. Dans le contexte de cette ligne directrice, les essais doivent être conçus de manière à pouvoir établir adéquatement la relation dose-réponse et établir une dose sans effet nocif observé (DSENO) de toxicité, après un traitement chronique.

1.3. Principes généraux

Des essais de toxicité efficaces reposent sur l'administration de doses répétées qui permettent d'évaluer les effets d'une exposition prolongée à un composé parent ou à ses métabolites, d'analyser les effets toxiques des composés à la suite d'une exposition chronique et de déterminer la dose la plus élevée qui ne produit pas de toxicité. Tous les renseignements disponibles sur le composé doivent être utilisés au cours de la conception de l'essai de toxicité chronique. Les données d'essai peuvent alors servir à établir une DSENO pour le médicament vétérinaire testé.

LIGNE DIRECTRICE

2.1. Essai de toxicité (chronique) à doses répétées

2.1.1. Objectif

Les essais de toxicité chronique sont conduits pour 1) déterminer les effets toxiques sur la base d'expositions à long terme à un composé ou à ses métabolites, 2) identifier les organes cibles et les paramètres toxicologiques par rapport à la dose et à la durée de l'exposition, 3) déterminer les posologies en fonction des réponses toxiques et biologiques, et 4), établir une DSENO.

2.1.2. Choix des espèces à soumettre aux essais

Le choix des espèces à soumettre aux essais doit toujours prendre en compte la pertinence à l'égard du métabolisme, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique humains. Si l'essai doit porter sur deux espèces, l'une d'elles doit appartenir à l'ordre des rongeurs et l'autre, non. L'espèce de rongeurs généralement acceptée par défaut est le rat, et l'espèce par défaut n'appartenant pas à l'ordre des rongeurs est le chien.

Un examen des données disponibles sur un grand nombre de produits chimiques a mené à des interprétations divergentes, mais valides, quant à savoir si une ou deux espèces devaient être utilisées dans les essais de toxicité chronique dans les régions. Des données collectées dans le futur pourraient clarifier cette situation. Au Japon, des études chroniques portent sur deux espèces. Quoi qu'il en soit, il est possible de n'employer qu'une espèce, s'il existe une justification scientifique acceptable (voir l'Annexe A). Dans l'U.E. et aux États-Unis, les essais chroniques sont effectués sur l'espèce qui convient le mieux et qui est choisie en tenant compte de toutes les données scientifiques disponibles, dont les résultats d'études de 90 jours. L'espèce par défaut est le rat.

2.1.3. Protocole expérimental

Les essais de toxicité chronique doivent être menés en conformité avec la Ligne directrice 452 de l'OCDE, « Études de toxicité chronique. »¹

2.1.4. Examen pathologique

Un examen clinique pathologique et histopathologique doit être effectué conformément aux Lignes directrices 408 (« Étude de toxicité par voie orale à doses répétées pendant 90 jours chez les rongeurs » 2) et 409 (« Étude de toxicité par voie orale à doses répétées pendant 90 jours chez les non-rongeurs » 3) de l'OCDE, auxquelles sont apportées les modifications suivantes :

- les tissus suivants sont aussi examinés : os (sternum, fémur et articulation), glande clitoridienne ou préputiale (rongeurs uniquement), glande de Harder, glandes lacrymales, larynx, cavité nasale, nerfs optiques, pharynx et glande de Zymbal (rongeurs uniquement).
- pour les non-rongeurs, des évaluations histopathologiques sont faites sur tous les tissus prescrits et les lésions apparentes pour tous les sujets.

RÉFÉRENCES

1. OCDE. 1981. Ligne directrice 452. Études de toxicité chronique. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Organisation de coopération et développement économiques, Paris.
2. OCDE. 1998. Ligne directrice 408. Études de toxicité par voie orale à doses répétées pendant 90 jours chez les rongeurs. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Organisation de coopération et développement économiques, Paris.
3. OCDE. 1998. Ligne directrice 409. Études de toxicité par voie orale à doses répétées pendant 90 jours chez les non-rongeurs. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques - Organisation de coopération et développement économiques, Paris.

ANNEXE A

Justification pour l'exécution des études de toxicité chronique sur une espèce uniquement au lieu de deux comme cela se fait normalement

Quelques critères servant à rejeter une espèce :

1. Quand il est démontré que le mécanisme et le mode d'action responsables de l'occurrence de la toxicité de la substance testée sur une espèce ne peuvent pas être extrapolés aux humains.
2. Quand il est démontré que le métabolisme de la substance testée sur une espèce ne s'applique pas aux humains.

Si les deux critères ci-dessus ne sont pas vérifiés :

3. Quand il est démontré que le taux d'absorption dans le tractus gastro-intestinal est extrêmement lent chez une espèce par comparaison à d'autres espèces.