



HAL
open science

SCHÉMA GÉNÉRAL D'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS EMBRYOTOXIQUES

P. Delatour, J. Boisseau, V. Burgat, P. Mergier, G. Milhaud, L. Richou-Bac,
A. Rico, G. Siou

► **To cite this version:**

P. Delatour, J. Boisseau, V. Burgat, P. Mergier, G. Milhaud, et al.. SCHÉMA GÉNÉRAL D'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS EMBRYOTOXIQUES. Annales de Recherches Vétérinaires, 1981, 12 (2), pp.215-218. hal-00901326

HAL Id: hal-00901326

<https://hal.science/hal-00901326v1>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

SCHÉMA GÉNÉRAL D'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ DES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS EMBRYOTOXIQUES

P. DELATOUR¹, J. BOISSEAU, V. BURGAT, P. MERGIER,
G. MILHAUD, L. RICHOU-BAC, A. RICO et G. SIOU

¹ *Laboratoire de Biochimie, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 69260 Charbonnière, France*

Summary

GENERAL SCHEMA FOR SAFETY EVALUATION OF RESIDUES OF EMBRYOTOXIC DRUGS.

— Concerned with adapting the withdrawal time to real risks attributed to residues, the authors present a general schema of evaluation based on the metabolism-toxicity relationship. This schema takes into account :

- a) possible distinction between potentially toxic and atoxic metabolites for extractable residues,
- b) the more or less large bioavailability of residues,
- c) the methodological evaluation difficulties of toxicity of bound residues.

Without neglecting public health, this procedure leads to less constrained restrictions in use of veterinary drugs

La mise sur le marché de médicaments vétérinaires offrant une potentialité tératogène à une époque où, en France, aucune disposition légale ne permettait de prescrire de restrictions d'emploi à de tels principes actifs, a mis en relief l'urgence à codifier les règles de la thérapeutique animale.

Jusqu'en 1975, il revenait à la Sous-Commission des Médicaments Vétérinaires de la Pharmacopée Française (Président : Pr. Vuillaume) et plus précisément à sa Section Résidus (Président : Pr. Milhaud), d'édicter des « recommandations » relatives à d'éventuelles restrictions d'emploi visant à la sauvegarde de la santé de l'homme.

La loi du 29 mai 1975 sur la Pharmacie Vétérinaire codifie l'emploi du médicament vétérinaire — désormais soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'administration — et donne existence légale à la notion de temps d'attente.

Soucieuse de juger des médicaments d'origines différentes selon les mêmes critères, l'administration et la Sous-Commission des Médicaments Vétérinaires de la Pharmacopée a sollicité de la part d'un groupe d'experts l'élaboration d'une doctrine générale susceptible d'être appliquée avec souplesse en fonction du degré d'élaboration des études figurant aux dossiers.

Un groupe de travail s'est constitué qui, au cours de ses discussions, a poursuivi les objectifs suivants :

— tenir compte des acquisitions scientifiques de ces dix dernières années à propos de la nature des résidus et des mécanismes d'action toxique des médicaments,

— s'efforcer de distinguer, parmi les résidus totaux, la fraction à risque de la fraction dépourvue de toxicité pour l'homme,

— veiller à ce que l'information disponible

pour tout médicament soit adaptée à son panorama toxicologique.

Un document a été élaboré, dont on prendra connaissance en annexe.

Les principaux avantages de la procédure ci-dessous sont les suivants :

- Elle n'exclut pas le recours à la procédure classique toujours applicable si l'information pharmaco-toxicologique disponible ne permet pas de considérations métaboliques suffisamment précises.
- Fondée sur la relation métabolisme-toxicité, elle aboutit généralement à des restrictions d'emploi moins contraignantes.
- Elle est théoriquement extensible aux médicaments présentant les formes de toxicité les plus diverses.
- Elle incite à l'approfondissement des inves-

tigations et peut être source de découvertes pharmaceutiques.

— Elle prend en considération les cas représentés par des médicaments peu ou pas toxiques en administration directe mais laissant pourtant dans les productions animales des résidus pouvant présenter un risque pour l'homme (cas du fenbendazole, des thiophanates, ...).

— Elle permet enfin le contrôle pratique du respect des temps d'attente par méthodes non radio-actives de quantification d'un métabolite indicateur.

Le schéma général ci-dessous ne prétend pas faire œuvre définitive, mais, au contraire, propose une procédure dans l'attente des objections et critiques qui ne manqueront pas d'être formulées de la part de la communauté scientifique.

Annexe

PROPOSITION DE SCHÉMA GÉNÉRAL PERMETTANT D'ÉVALUER LA SÉCURITÉ POUR LE CONSOMMATEUR DES DÉRIVÉS EMBRYOTOXIQUES

1. — Essai de classification des dérivés du benzimidazole

Remarque : le terme « embryotoxique » recouvre les deux principaux effets toxiques des médicaments pour l'embryon à savoir la « tératogénicité » et « l'embryolétalité spécifique ».

Les connaissances acquises sur l'embryotoxicité des dérivés du benzimidazole permettent de les classer actuellement en quatre groupes :

- a) Composés de départ non embryotoxiques par eux-mêmes ne donnant pas de métabolites embryotoxiques connus : ex. Thiabendazole, Oxibendazole.
- b) Composés de départ embryotoxiques par eux-mêmes ne donnant pas de métabolites embryotoxiques connus : ex. Oxfendazole
- c) Composés de départ embryotoxiques par eux-mêmes donnant des métabolites embryotoxiques : ex. Mébendazole, Ciclobendazole
- d) Composés de départ non embryotoxiques par eux-mêmes donnant des métabolites embryotoxiques : ex. Parbendazole, Albenda-

zole, Febantel, Fenbendazole, Thiophanates. Selon les cas, la quantité de métabolite embryotoxique qui se forme est ou non suffisante pour qu'un effet néfaste apparaisse lorsqu'on administre le composé de départ.

2. — Étude métabolique

Cette classification des dérivés du benzimidazole montre l'importance de l'étude du devenir métabolique de ces médicaments chez l'animal traité. Il paraît en particulier nécessaire d'avoir une connaissance suffisante des métabolites urinaires précoces produits pendant les premiers jours suivant l'administration du principe actif. Une telle étude permettra :

— pour un produit de départ non embryotoxique, d'évaluer, grâce aux connaissances déjà acquises dans ce domaine, les éventuelles potentialités embryotoxiques de ses principaux métabolites

— pour un produit de départ embryotoxique, d'identifier le métabolite embryotoxique ou un précurseur plus immédiat du facteur embryoto-

Tableau 1

Dose thérapeutique	Petits animaux de laboratoire	Espèces cibles
Benzimidazole dont la posologie < 10 mg/kg	20 fois la posologie	10 fois la posologie
Benzimidazole dont la posologie > 10 mg/kg	10 fois la posologie	5 fois la posologie

toxique. La connaissance de ce métabolite pourra éventuellement être mise à profit pour l'évaluation toxicologique des résidus du benzimidazole.

3. — Évaluation de l'effet embryotoxique

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 juillet 1977, l'étude des effets embryotoxiques doit être réalisée sur au moins deux espèces animales telles que le lapin et le rat ou la souris, considérées comme espèces animales distinctes. Un résultat ne peut être considéré comme négatif que s'il a été obtenu au terme d'un protocole opératoire approprié.

Lorsque la tolérance des femelles gestantes le permet, la dose la plus élevée retenue dans un protocole expérimental destiné à mettre en évidence un effet embryotoxique (téragène) doit avoir une valeur au moins égale à celle indiquée dans le tableau 1.

Le coefficient de sécurité à prendre en considération pour le calcul de la DJA des composés embryotoxiques est de 1000. Cependant, lorsque, à la suite d'au moins quatre études expérimentales réalisées avec un protocole adéquat, l'action embryotoxique n'aura été observée que sur une espèce animale, on pourra utiliser un coefficient de sécurité de 500.

4. — Évaluation de la sécurité du consommateur

Deux méthodes peuvent être retenues pour protéger la santé publique vis-à-vis des dérivés embryotoxiques des benzimidazoles.

a) *Méthode prenant en compte l'embryotoxicité du produit de départ*

La DSE, la DJA et les tolérances sont définies à partir des études d'embryotoxicité réalisées avec le produit de départ.

Le temps d'attente est établi à partir d'une étude de résidus comptabilisant le produit de départ et ses métabolites.

Remarque : il est possible, pour une telle évaluation globale des résidus réalisée par méthode isotopique, d'envisager l'étude des résidus extractibles susceptibles d'être dosés au terme d'un procédé d'extraction efficace mais respectant les liaisons covalentes.

b) *Méthode prenant en compte l'embryotoxicité du métabolite le plus toxique*

La DSE, la DJA et les tolérances sont définies à partir des études d'embryotoxicité réalisées avec ce métabolite.

Le temps d'attente est établi à partir d'une étude des résidus comptabilisant ce métabolite et ses précurseurs potentiels susceptibles de lui donner naissance.

Remarque : dans le cas du lait, compte tenu des caractères d'apparition de l'effet téragène et attendu que les temps d'attente peuvent ne pas être respectés à 100 pour cent en dépit de la surveillance la plus attentive, l'utilisation de tels médicaments chez les laitières ne peut être autorisée qu'à la condition que la tolérance accordée ne soit à aucun moment dépassée sur la courbe moyenne correspondant à au moins six animaux expérimentaux.

5. — Étude des résidus non extractibles

Théoriquement, deux voies sont possibles pour apporter la preuve de l'innocuité de cette fraction résiduelle :

— Etudes physico-chimiques susceptibles de

démontrer que par leur nature et leurs concentrations, ces résidus n'offrent pas de danger pour le consommateur. Étant donné la difficulté et la longueur de ce type d'études, on pourra avoir recours à la méthode biologique de l'embryotoxicité de relais.

— Embryotoxicité de relais : le protocole schématisé ci-dessous confère à cet essai un double objectif :

confirmation d'absence de toxicité des résidus non extractibles

validation — dans une moindre mesure — de la DJA des résidus extractibles antérieurement définie.

Elle sera réalisée sur l'organe dont la teneur résiduelle est la plus élevée (le foie) et/ou sur le lait lorsque les calculs antérieurs auront abouti à une possibilité d'utilisation chez les femelles laitières. Trois lots traités seront mis en place. Ils recevront, dans les limites des données diététiques appliquées à l'espèce de laboratoire utilisée, la quantité maximale possible de denrée résiduelle par voie alimentaire.

Les moments des prélèvements de la denrée alimentaire sur l'animal d'élevage traité dépendent de la courbe de déplétion résiduelle.

Par exemple, dans le cas du foie, on pourra retenir :

— le moment correspondant à la teneur maximale en résidus totaux

— le moment correspondant (dans l'hypothèse d'un modèle bicompartimental) à la rupture de la pente de la courbe de décroissance des résidus totaux

— le moment correspondant au délai théorique de disparition des résidus extractibles.

N.B.

— Les résultats de cette étude ne sauraient a posteriori être pris en compte pour augmenter la DJA et les tolérances.

— L'embryotoxicité de relais est exigée pour les composés tératogènes chez lesquels la relation métabolisme-toxicité n'a pas été établie.

Document adopté à Paris, le 19 février 1981

Résumé

Animés par le souci d'adapter les temps d'attente aux risques réels imputables aux résidus, les auteurs présentent un schéma général d'évaluation reposant sur la relation métabolisme-toxicité. Ce schéma tient compte : a) parmi les résidus extractibles, de la possible distinction entre métabolites potentiellement toxiques et métabolites atoxiques ; b) de la plus ou moins grande biodisponibilité des résidus et c) des difficultés méthodologiques d'évaluation de la toxicité des résidus liés.

Sans négliger la santé publique, cette procédure aboutit à de moins contraignantes restrictions d'emploi des médicaments vétérinaires.