



## Classification prospective des expériences sur animaux selon leur degré de gravité (catégories de contrainte)

---

### Principes généraux et exemples pour la classification par analogie

#### Table des matières

- A Généralités
  - 1 Bases légales
  - 2 Genèse du présent document
  - 3 Buts et champ d'application
  - 4 Principes d'application
  
- B Description générale des degrés de gravité
  - 1 Sans contrainte: degré de gravité 0
  - 2 Contrainte légère: degré de gravité 1
  - 3 Contrainte moyenne: degré de gravité 2
  - 4 Contrainte sévère: degré de gravité 3
  
- C Classification des modèles animaux par domaine et par degré de gravité
  - 1 Modèles impliquant des restrictions au niveau de la détention et de l'alimentation
  - 2 Modèles comprenant des interventions de nature biologique sur le système reproducteur à des fins expérimentales
  - 3 Modèles comprenant des prélèvements d'échantillons et des interventions chirurgicales
  - 4 Modèles avec application de forces physiques
  - 5 Modèles pharmacologiques et toxicologiques
  - 6 Modèles microbiologiques et parasitologiques
  - 7 Modèles immunologiques
  - 8 Modèles de l'analgésie et de l'inflammation
  - 9 Modèles cardio-vasculaires
  - 10 Modèles endocrinologiques et métaboliques
  - 11 Modèles de maladies mentales ainsi que de troubles neurologiques et comportementaux
  - 12 Modèles impliquant des tumeurs

## A Généralités

Cette information s'adresse aux autorités et commissions cantonales responsables de l'expérimentation animale ainsi qu'à toutes les personnes pratiquant des expériences sur animaux. Ce document doit servir de **répertoire** permettant de faciliter la **classification prospective des expériences sur animaux d'après leur degré de gravité**.

Cette information doit en outre contribuer à une **évaluation consciencieuse du degré de gravité des expériences sur animaux** et inciter à un développement de procédés expérimentaux moins éprouvants pour l'animal (**refinement**).

### 1 Bases légales

Un des articles clé de la loi sur la protection des animaux prescrit que "personne ne doit de façon injustifiée imposer aux animaux des douleurs, des maux ou des dommages ni les mettre en état d'anxiété (art. 2, 3<sup>e</sup> al., loi du 9 mars 1978 sur la protection des animaux, LPA, RS 455). Dans le domaine de l'expérimentation animale, la loi prescrit que les expériences éprouvantes pour les animaux (qui causent des douleurs, des maux ou des dommages, les mettent dans un état de grande anxiété ou peuvent perturber notablement leur état général) doivent être limitées à l'indispensable (cf. art. 13, 1<sup>er</sup> al., LPA). Le sens exact de "limitation à l'indispensable" est défini dans différentes dispositions. L'ordonnance prescrit notamment: "Une expérience ne peut être autorisée si le résultat qu'on en attend occasionne à l'animal des maux, des douleurs ou des dommages disproportionnés" (art. 61, 3<sup>e</sup> al., let. d, ordonnance sur la protection des animaux du 27 mai 1981, OPA, RS 455.1).

Il s'agit concrètement, en vue d'assurer une égalité de traitement, de procéder à une évaluation selon des critères qualitatifs et si possible quantitatifs uniformes permettant de juger de la contrainte qu'inflige une expérience aux animaux. Un recensement uniforme des expériences sur animaux d'après leur degré de gravité ou d'après la catégorie de contrainte infligée constitue une aide pour une évaluation uniforme des intérêts divergents.

### 2 Genèse du présent document

L'Office vétérinaire fédéral a publié en 1985 une information intitulée "Evaluation de la gravité d'expériences sur animaux soumises à autorisation" qui comprend quatre degrés de gravité avec les critères d'évaluation nécessaires à la classification des expériences par analogie. Ces quatre degrés se fondent sur la classification de l'American Society for Neuroscience. L'Information de 1985 s'étant révélée trop peu détaillée, elle a été retirée et est remplacée par le présent document.

Fin 1991, suite à un congrès réunissant toutes les autorités suisses chargées de délivrer des autorisations, il a été décidé de classer les expériences sur animaux de manière **prospective** d'après le degré de gravité au moment de la demande et de déterminer, **après avoir effectué une expérience** (rétrospectivement), le nombre d'animaux utilisés pour chaque degré de gravité. Cependant, cette manière de procéder n'a été approuvée qu'à la condition qu'un groupe de travail élabore une nouvelle information

détaillée définissant les critères nécessaires à la classification des expériences d'après leur degré de gravité.

La présente information a été élaborée en deux ans par le groupe de travail "degré de gravité" avec l'aide de divers experts. Ce groupe comprend des représentantes et des représentants de l'industrie, des hautes écoles, de la protection des animaux, des autorités chargées de délivrer des autorisations et de l'Office fédéral. Il subsistera pour traiter les cas dont la classification d'après le degré de gravité est problématique et pour traiter des changements à apporter au présent document (adresse du groupe de travail: Office vétérinaire fédéral, Section expérimentation animale et méthodes de substitution, 3097 Liebefeld-Berne).

### 3 Buts et champ d'application

Le but principal de ce document est de permettre **d'évaluer la nécessité de l'expérience conformément à la législation sur la protection des animaux** (mettre en balance les inconvénients pour les animaux et le gain en nouvelles connaissances) d'après des **critères uniformes**.

Pour chaque cas, les personnes qui pratiquent ou conçoivent des expériences sur animaux doivent en réaliser les conséquences, à savoir l'importance des douleurs et maux occasionnés aux animaux et en faire état aux autorités. Cela devrait inciter à une réflexion et à une nouvelle conception, dans le sens d'un affinement (**refinement, réduction de la contrainte**) des procédés expérimentaux devenus routiniers.

Enfin, une classification d'après le degré de gravité s'avère bénéfique parce que le débat sur l'expérimentation animale manque souvent de nuance dans le public. On ne fait pas la différence entre les expériences qui sont très éprouvantes et celles qui le sont si peu qu'elles sont comparables à une détention et une utilisation des animaux dans d'autres secteurs. Il reste à espérer que la publication de données statistiques sur la contrainte imposée aux animaux d'expérience contribuera à **une discussion plus objective sur la protection des animaux**.

Les directives et exemples mentionnés sous les différents degrés de gravité présentés dans le [chapitre C](#) servent de bases à **la classification prospective des expériences** (cf. [formule A](#) pour les expériences sur animaux, ch. 57). Les modèles animaux et les procédures expérimentales qui ne figurent pas dans le chapitre C sont à classer par analogie. La classification prospective se fait au moment où la demande d'autorisation est soumise, c.-à-d. avant que l'expérience ne soit effectuée.

Si des références font défaut pour certains domaines (---) dans le chapitre C, cela signifie qu'aucun modèle ni exemple ne sont connus.

**Rétrospectivement**, c'est-à-dire après avoir effectué les expériences, l'évaluation **du degré de gravité** se fait d'après les contraintes effectivement subies par chaque groupe d'animaux ou chaque animal et, le cas échéant, en tenant compte du fait que l'expérience a été effectuée autrement que prévu ([formule C](#) pour expériences sur animaux, ch. 6; Commentaires [N° 800.116-1.03](#)). Les critères pour la classification rétrospective seront traités ultérieurement dans une deuxième information (Information [N° 800.116-1.05](#)). Néanmoins, la présente information donne aussi des indications sur le recensement rétrospectif de divers groupes d'animaux (p. ex. groupe de contrôle, groupe subissant la contrainte la plus sévère).

## 4 Principes d'application

- 41 Dans la classification prospective du degré de gravité, c'est le groupe d'animaux qui subit la **contrainte la plus sévère** qui définit le degré de gravité de l'expérience en question.
- 42 Lors de la classification prospective d'une expérience, on partira du principe que l'**expérience** sera réalisée dans des **conditions optimales (dans les règles de l'art)**
- 43 L'échelle des catégories de contrainte comporte trois degrés de gravités (quatre degrés en incluant le degré de gravité 0). Les expériences de degré de gravité 0 ne sont pas soumises à autorisation. Elles doivent toutefois être annoncées aux autorités (cf. art. 62, 1<sup>er</sup> al., OPA). **Les degrés de gravité 3 et 4** présentés dans l'information de l'OVF datant de 1985 **ont été regroupés** dans le degré de gravité 3.
- 44 Selon l'article 13, 1<sup>er</sup> alinéa, et l'article 13a, 2<sup>e</sup> alinéa, LPA, la limite entre les expériences soumises à autorisation et celles qui ne le sont pas doit être fixée de manière à ce que les expériences qui comportent un risque réel de causer des douleurs, des maux ou des dommages, une grande anxiété ou de perturber notablement l'état général soient soumises à autorisation. Pour cette raison, des **facteurs de risques** ont été pris en compte lors de la décision concernant la classification d'expériences au degré de gravité 0 ou 1. Ainsi, une intervention ne causant en principe pas de douleurs mais qui est difficile à effectuer correctement est classée en degré de gravité 1.
- 45 L'utilisation d'analgésiques est de rigueur pour les expériences douloureuses car, en vertu de l'article 16 LPA, "des douleurs, maux ou dommages ne peuvent être imposés à un animal que si le but visé ne peut pas être atteint d'une autre manière" (p. ex. application d'un analgésique après des interventions chirurgicales). Des mesures doivent être aussi prises pour réduire l'anxiété et la contrainte occasionnées, p. ex. lors de l'application de substances, lors d'examens radiologiques ou de cathétérisme. La **réduction de la contrainte, obtenue** par l'application d'analgésiques efficaces ou par d'autres mesures **diminuant l'anxiété et la contrainte, doit être prise en compte lors de la classification prospective** (réduction possible d'un degré de gravité).
- 46 Dans de nombreux modèles animaux ou protocoles expérimentaux, les **interventions sur l'animal doivent être effectuées de manière répétée**. Cela peut augmenter le degré de gravité. En revanche, ce dernier n'est pas augmenté si le mode et la fréquence des répétitions permettent à l'animal de se rétablir dans l'intervalle (p. ex. test pyrogène). Les prises de sang répétées et indispensables pour certains modèles ont été prises en considération dans la classification figurant au chapitre C. Le fait de répéter une manipulation désagréable mais pas douloureuse peut avoir pour conséquence, en raison de l'habituation, de réduire le degré de gravité.
- 47 Lors de l'élaboration des principes de classification prospective, on a tenté de **tracer le plus clairement possible les limites entre les degrés de gravité**. Le moment choisi pour interrompre l'expérience (critères d'interruption), les doses administrées et/ou la durée de l'expérience définissent souvent le degré de gravité effectif.
- 48 **L'élevage d'animaux** (conventionnel ou par génie génétique) comportant des modifications génétiques impliquant des contraintes en vue d'une utilisation scientifique n'est pas considéré comme expérience sur animaux au sens de la loi sur la protection des animaux. Seule l'utilisation

de tels animaux dans la recherche scientifique est considérée comme expérience sur animaux (cf. également art. 60, 2<sup>e</sup> al., let. g, OPA). Ces bases légales sont décrites dans le [chapitre C, ch. 2](#).

## **B Description générale des degrés de gravité**

### **1 Sans contrainte: degré de gravité 0**

Interventions et manipulations sur des animaux dans un but expérimental qui n'occasionnent aux animaux **aucune** douleur, **aucun** mal ou dommage, qui ne provoquent **pas** de grande anxiété et qui ne perturbent **pas** notablement leur état général. Des expériences sur animaux selon article 12 de la LPA avec degré de gravité 0 sont classées comme expériences **non soumises à autorisation**. Ces expériences doivent toutefois être annoncées (cf. art. 62, 1<sup>er</sup> al., OPA).

Exemples de la pratique vétérinaire: Prise de sang à but diagnostique; Injection sous-cutanée d'un médicament.

### **2 Contrainte légère: degré de gravité 1**

Interventions et manipulations sur des animaux dans un but expérimental qui occasionnent aux animaux une **contrainte légère et de courte durée** (douleurs ou dommages).

Exemples de la pratique vétérinaire: Injection d'un médicament avec contention; Castration de mâles sous narcose.

### **3 Contrainte moyenne: degré de gravité 2**

Interventions et manipulations sur des animaux dans un but expérimental qui occasionnent aux animaux une **contrainte moyenne** et de **courte durée** ou une **contrainte légère de durée moyenne à longue** (douleurs, maux ou dommages, grande anxiété ou trouble notable de l'état général).

Exemples de la pratique vétérinaire: Traitement opératoire d'une fracture d'un membre; Stérilisation de femelles.

### **4 Contrainte sévère: degré de gravité 3**

Interventions et manipulations sur des animaux dans un but expérimental qui occasionnent aux animaux une **contrainte sévère à très sévère** ou une **contrainte moyenne de durée moyenne à longue** (grandes douleurs, douleurs persistantes ou dommages importants, anxiété importante et persistante ou trouble important et persistant de l'état général).

Exemples de la pratique vétérinaire: Maladies infectieuses et cancéreuses conduisant à la mort, sans euthanasie préalable.

## C Classification des modèles animaux par domaine et par degré de gravité

### 1 Modèles impliquant des restrictions au niveau de la détention et de l'alimentation<sup>1</sup>

#### Degré 0

Détention	Etudes lors desquelles <u>les exigences minimales de la législation sur la protection des animaux sont respectées.</u> <u>Exemples:</u> Tests de préférence entre différentes litières (en vue d'une amélioration de la détention); Détention de rats dans une cage aménagée en vue d'observations éthologiques
Alimentation	Etudes comprenant <u>une diète physiologique</u> sans déroger aux exigences minimales de la législation sur la protection des animaux (pas d'intervention, à part quelques prises de sang isolées et de faible volume, (sont exclues les ponctions rétrobulbaires ou cardiaques). <u>Exemples:</u> Etudes comprenant différentes compositions d'aliments en vue d'évaluer le gain de poids chez le porc d'engraissement

#### Degré 1

Détention	Etudes lors desquelles <u>des dérogations minimales sont faites aux exigences minimales de la législation sur la protection des animaux.</u> <u>Exemples:</u> Détention isolée de chiens, de chats ou de singes pendant quelques jours; Détention de chiens pendant 2 semaines sans sortie; Détention de porcs pendant 2 semaines sans apport quotidien de matériel adéquat leur permettant de s'occuper; Détention d'un rat en cage métabolique pendant moins de 7 jours
Alimentation	Etudes comprenant <u>une diète non physiologique</u> sans symptômes cliniques manifestes. <u>Exemple:</u> Etude sur la carence en protéines pendant 4 semaines chez le rat

#### Degré 2

Détention	Etudes lors desquelles <u>des dérogations importantes sont faites aux exigences minimales de la législation sur la protection des animaux</u> (ou une restriction mineure de longue durée). <u>Exemples:</u> Détention de chiens dans des sangles de suspension pendant plusieurs jours; Détention d'un rat pendant plus de 7 jours en cage métabolique (310 C m <sup>2</sup> )
Alimentation	Etudes comprenant <u>une diète non physiologique</u> provoquant des symptômes cliniques manifestes. <u>Exemple:</u> Modèle du cholestérol chez le lapin

#### Degré 3

Détention	<u>Formes de détention spéciale exigée par l'expérience</u> compromettant de manière très restrictive plusieurs aspects du comportement. <u>Exemples:</u> Immobilisation de rongeurs pendant plusieurs jours; Immobilisation totale de rats en vue de provoquer des ulcères
Alimentation	---

<sup>1</sup> Les modèles animaux concernant des observations éthologiques, des privations et des excès de stimuli figurent sous les "modèles de maladies mentales ainsi que de troubles neurologiques et comportementaux" cf (ch. 11).

## 2 Modèles comprenant des interventions de nature biologique sur le système reproducteur à des fins expérimentales

### Degré 0

Elevage/production	<u>Contrôle de la qualité génétique</u> Marquage de souris (transgéniques) jusqu'à l'âge de 2e-3e semaines par une entaille à l'oreille ou, si pas possible autrement, par l'amputation de l'extrémité d'une ou au maximum deux phalanges
Cellules germinales	<u>Prélèvement de cellules germinales</u> ou d'embryons avant terme (également de stades larvaires) après <u>sacrifice des parents</u> en vue d'expériences (également d'animaux ayant subi un traitement hormonal induisant une superovulation), lors desquelles les embryons ou les stades larvaires sont sacrifiés avant le stade de la naissance, de l'éclosion ou de la métamorphose. <u>Exemple:</u> Prélèvement d'oocytes chez la souris
Mutants	---

### Degré 1

Elevage/production	<u>Contrôles de la qualité génétique</u> Biopsie de l'extrémité caudale (d'une longueur maximale de 1 cm) chez le rat ou la souris, avec ou sans emploi d'un spray refroidissant.
Cellules germinales	<u>Prélèvement de cellules germinales</u> ou <u>d'embryons avant terme</u> en vue d'expérience à partir d'adultes vivants <u>Exemple:</u> Récolte de laitance de poissons (avec immobilisation à l'aide d'un narcotique et avec protection de la couche de mucus) en vue de récolter des cellules germinales  <u>Utilisation de cellules germinales, d'embryons et de stades larvaires</u> en vue d'expériences, lorsqu'ils survivent à la naissance, à l'éclosion ou à la métamorphose et lorsque des troubles seulement minimes sont probables.
Mutants	<u>Utilisation de mutants</u> (produits par génie génétique ou par élevage conventionnel) avec des signes cliniques, des troubles ou des anomalies légers mais notables. <u>Exemples:</u> Souris nue ou souris SCID gardée dans des conditions semblables à celles des animaux SPF; Souris obèse sans diabète sucré; Rat hypertendu; Animaux produits par génie génétique et qui présentent des altérations des lipides sanguins

### Degré 2

Elevage/production	<u>Production</u> d'animaux par <u>génie génétique</u> (vasectomie, implantation d'embryons, jusqu'à et y compris la génération F2 [première génération issue d'un accouplement normal]). <u>Exemple:</u> Implantation dans des souris porteuses d'embryons manipulés par génie génétique
Cellules germinales	<u>Utilisations de cellules germinales, d'embryons et de stades larvaires</u> en vue d'expériences lorsque ils ont survécu à la naissance, à l'éclosion ou à la métamorphose et lorsque des troubles seulement moyens sont probables.
Mutants	<u>Utilisation de mutants</u> (produits par génie génétique ou élevés de manière conventionnelle) présentant des signes cliniques notables avec ou sans troubles du métabolisme notamment (pouvant être compensées par une thérapie adéquate). <u>Exemples:</u> Diabète sucré spontané; Souches de souris porteuses d'oncogènes produits par génie génétique, à la condition que l'expérience soit interrompue prématurément d'après des critères définis; Souris obèse avec diabète sucré

<b>Degré 3</b>
----------------

Elevage/production	---
Cellules germinales	<u>Utilisation de cellules germinales, d'embryons et de stades larvaires</u> en vue d'expériences lorsque ils survivent à la naissance, à l'éclosion ou à la métamorphose et lorsque des troubles graves sont probables.
Mutants	<u>Utilisation de mutants</u> (produits par génie génétique ou élevés de manière conventionnelle) avec des signes cliniques ou des troubles graves. <u>Exemples:</u> Arthrite auto-immunitaire; Souris Knock-out présentant des déficiences massives; Souches de souris porteuses d'oncogènes produits par génie génétique lorsque l'expérience n'est pas interrompue de manière prématurée



### 3 Modèles comprenant des prélèvements d'échantillons et des interventions chirurgicales<sup>2</sup>

#### Degré 0

Prélèvement d'échantillons	<p><u>Prélèvement de sang, de salive ou d'urine</u> avec ou sans sédation des animaux, en petites quantités (à l'exception de l'urine) en intervalles et fréquences qui ne causent pas d'inconforts aux animaux (sont exclues les contraintes persistantes, les interventions ou les applications préliminaires de substances à tester, les prises de sang rétrobulbaires et les ponctions cardiaques).</p> <p><u>Exemple:</u> 2 prises de sang de 3 ml chacune dans la veine de l'oreille du lapin à intervalle de 14 jours</p> <p><u>Mise à mort d'animaux en vue d'expérience</u> prélèvement de liquides organiques, de tissus, d'organes ou de partie du corps d'après des méthodes conformes à la protection des animaux (cf. directive N° 800.116-3.01 de l'OVF), pour autant que les animaux n'aient pas été soumis au préalable à des mesures contraignantes. Est également définie comme mise à mort sans traitement préalable, une mise à mort survenant 5 à 10 minutes après l'induction de la narcose, si le prélèvement de tissus est effectué sous narcose profonde, et qu'une deuxième intervention adéquate garantisse la mort.</p> <p><u>Exemples:</u> Euthanasie de rats et de souris au CO<sub>2</sub>; Application intrapéritonéale de 150 mg de Pentobarbital par kg de poids vif chez le rat; Décapitation de rats âgés de 10 jours; Application de 50 mg de Pentobarbital par kg de poids vif et prélèvement du coeur une fois la narcose établie</p>
Interventions chirurgicales	---

#### Degré 1

Prélèvement d'échantillons	<p><u>Prélèvement de liquides organiques</u> en petites quantités, à l'exception de l'urine; en nombre restreint) ou <u>d'organes post mortem</u> après l'application de substances à tester pharmacologiquement actives (sont exclues les doses toxiques, d'autres interventions et des contraintes persistantes).</p> <p><u>Exemples:</u> Perfusion de rats narcotisés (40 mg de Pentobarbital par kg de poids vif, i.p.) suivie du prélèvement du foie; Application intrapéritonéale d'une substance à tester pendant 7 jours consécutifs en doses non toxiques suivie de la mise à mort en vue d'une analyse des tissus</p> <p><u>Prise de sang rétrobulbaire unique ou prises de sang rétrobulbaires répétées à intervalles de plus de 14 jours (alternativement des deux côtés) sous narcose de courte durée.</u></p>
Interventions chirurgicales	<p>Interventions sur l'animal sous anesthésie générale pour autant que l'animal soit sacrifié sous anesthésie à la fin de l'expérience <u>expérience pré-terminale sous anesthésie</u> (cf. art. 60, 2<sup>e</sup> al., let. f, OPA).</p> <p><u>Interventions chirurgicales mineures et autres</u> (traumatismes tissulaires peu importants) sous anesthésie générale ou locale suivies de douleurs, de maux et de troubles de l'état général post-opératoires mineurs (négligeables).</p> <p><u>Exemples:</u> Biopsies cutanées; Placement de canules dans les vaisseaux sanguins périphériques; Vasectomie; Orchidectomie; Implantation sous-cutanée de tissu tumoral; Implantation sous-cutanée ou intrapéritonéale unique de minipompes osmotiques; Cathéters veineux avec passage sous-cutané</p>

<sup>2</sup> Un traitement analgésique post-opératoire dans les règles de l'art (choix de l'analgésie, de la dose et de la durée) est obligatoire pour toutes les expériences avec degré de gravité 2 et 3.

## Degré 2

Prélèvement d'échantillons	<p><u>Prélèvement de liquides organiques</u> en quantités importantes, très fréquemment ou à intervalles rapprochés), p. ex. après application préliminaire de substances à tester pharmacologiquement actives (sont exclues les doses toxiques, d'autres interventions graves et des contraintes de longue durée).</p> <p><u>Exemple:</u> Plusieurs prises de sang, quotidiennement pendant 5 jours consécutifs, à la veine caudale chez le rat, en vue d'obtenir une cinétique des taux hormonaux</p> <p><u>Prises de sang rétrobulbaires répétées</u> sous narcose de courte durée (au maximum 3 fois en 14 jours, alternativement des deux côtés, pour autant que la dernière prise de sang soit effectuée à un stade pré-terminal)</p>
Interventions chirurgicales	<p><u>Interventions chirurgicales et autr</u> sur des animaux sous anesthésie générale suivies de douleurs, de maux ou de troubles de l'état général post-opératoires d'intensité moyenne.</p> <p><u>Exemples:</u> Modèles comprenant une laparotomie en vue d'une ovariectomie, d'une hystérectomie, d'implantation de cathéters dans l'aorte abdominale ou le canal biliaire, d'une néphrectomie unilatérale, d'une splénectomie, d'une production de fistule gastrique chez le rat ou le chien; Implantation de minipompes intraveineuses; Implantation de sondes à demeure dans les ventricules cérébraux ou d'électrodes cérébrales si les animaux gardent leur liberté de mouvements; Mises en place d'implant dans l'appareil locomoteur, sans perte de fonction</p>

## Degré 3

Prélèvement d'échantillons	---
Interventions chirurgicales	<p><u>Interventions chirurgicales et autr</u> sur des animaux sous anesthésie générale suivies de douleurs, de maux et de troubles de l'état général post-opératoires graves ou de longue durée.</p> <p><u>Exemples:</u> Transplantations d'articulations; Transplantation d'un organe interne sans perte de fonction; Modèles comprenant une thoracotomie; Résection de l'intestin; Mise en place d'implants dans l'appareil locomoteur produisant une perte de fonction</p>

## 4 Modèles avec application de forces physiques

### Degré 0

Irradiation intégrale	---
Ultrasons	---
Rayons électromagnétiques	<u>Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN)</u> , avec ou sans sédation des animaux, à condition qu'aucun traitement éprouvant l'animal ne soit effectué.
Influences dues à la chaleur	---

### Degré 1

Irradiation intégrale	<u>Irradiation ou chimiothérapie</u> suivie d'une immunodépression d'une durée délimitée suivie d'une restitution spontanée (Energie d'irradiation de 400 à 450 rad, selon la souche)
Ultrasons	Test de substances de contraste avec une <u>échographie exploratoire</u>
Rayons électromagnétiques	<u>Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN)</u> sur des animaux anesthésiés temporairement, à condition qu'aucun autre traitement éprouvant les animaux ne soit effectué.
Influences dues à la chaleur	---

### Degré 2

Irradiation intégrale	<u>Irradiation ou chimiothérapie</u> avec une dose létale comprenant une destruction lymphoïde totale suivie d'une restitution syngénique ad integrum du système immunitaire (énergie d'irradiation de 750 à 900 rad, selon la souche).
Ultrasons	---
Rayons électromagnétiques	---
Influences dues à la chaleur	Application de petites <u>brûlures localement délimitées</u> du 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>e</sup> degré, sous narcose, suivies de traitements topiques avec des substances à tester.

### Degré 3

Irradiation intégrale	<u>Irradiation ou chimiothérapie</u> avec une dose létale sans reconstitution du système immunitaire ou avec une reconstitution allogénique et avec une réaction du greffon contre l'hôte (graft-versus-host; Energie d'irradiation de 750 à 900 rad, selon la souche; Apparition du syndrome gastro-intestinal).
Ultrasons	---
Rayons électromagnétiques	---
Influences dues à la chaleur	---

## 5 Modèles pharmacologiques et toxicologiques<sup>3</sup>

### Degré 0

Pharmacocinétique	<p><u>Application de substances pharmacologiques inactives ou actives avec un profil d'innocuité reconnu</u> (sont exclues les substances à tester), à condition que la méthode, la quantité et la fréquence d'application n'éprouve pas les animaux (sont exclues les contraintes physiques et les restrictions touchant le comportement) et à condition qu'aucun autre traitement éprouvant ne soit effectué.</p> <p><u>Exemples:</u> Application d'héparine et saignée de l'animal sous narcose profonde; Application de substances avec un profil d'innocuité reconnu (groupe de contrôle avec <del>expi</del>ment et groupe avec substance de référence; classification rétrospective)</p>
Toxicologie	---
Contrôle de lots	---

### Degré 1

Pharmacocinétique	<p><u>Application de substances à tester et prises de sang chez le rat libre de ses mouvements</u> à intervalles de quelques minutes ou heures par cathéter veineux, avec remplacement des volumes de sang récoltés par des substituts de plasma ou du sang de donneur, avec ou sans détention en cage métabolique pendant moins de 7 jours.</p> <p><u>Application de substances à tester et prises de sang chez le primate, le chien ou le lapin libre de ses mouvements</u> à intervalles de quelques minutes ou heures, avec ou sans cathéter vasculaire, avec ou sans détention en cage métabolique.</p> <p><u>Mesure du "steady state" en utilisant des perfusions chez le rat libre de ses mouvements</u> avec un cathéter vasculaire, avec ou sans détention en cage métabolique.</p> <p><u>Mesure du "steady state" en utilisant des perfusions</u> chez le chien se trouvant dans une sangle de suspension pendant moins de 8 heures, avec ou sans cathétérisme de la vessie.</p> <p>Prélèvement de <u>liquide biliaire</u> chez le chien en <u>narcose pré-terminale</u> (cf. ch. 3).</p> <p><u>Application de substances à tester en doses non toxiques et mise à mort des animaux</u> (drug receptor binding ex vivo, mesure de la concentration tissulaire par autoradiographie).</p>
Toxicologie	<p><u>Etudes d'innocuité</u> pouvant provoquer des réactions passagères légères, locales ou systémiques et qui n'éprouvent pas les animaux de manière notable de par leurs méthodes d'application ou de prélèvement d'échantillons (pas de létalité attendue).</p> <p><u>Exemples:</u> Tests toxicologiques génétiques en analogie aux lignes directrices de l'OCDE 474, 475, 478, 483, 484 et 485 (tests de substances chimiques)</p>
Contrôle de lots	<p><u>Etudes</u> pouvant provoquer des réactions passagères légères locales ou systémiques et qui n'éprouvent pas les animaux de manière notable de par leurs méthodes d'application ou de prélèvement d'échantillons (pas de létalité attendue).</p> <p><u>Exemples:</u> Test pyrogène sur le lapin (également de manière répétée) conformément à la Ph. Eur. (Pharmacopée Européenne, Ph. Eur., volume 16); Immunogénicité de lots de vaccins conformément à la Ph. Eur.</p>

<sup>3</sup> Les modèles animaux dans le domaine de la pharmacodynamie figurent sous les différents domaines spécifiques (cf. principes et exemples sous les chiffres 6 à 12 du [chapitre C](#)).

## Degré 2

Pharmacocinétique	<p><u>Application de substances à tester et prises de sang chez le rat libre de ses mouvements</u> : intervalles de quelques minutes ou heures à l'aide de cathéters veineux <u>sans</u> remplacer par des substituts de plasma ou du sang de donneur les volumes de sang prélevés, avec ou sans détention en cage métabolique pendant moins de 7 jours.</p> <p><u>Mesure de la concentration de substances dans le cerveau ou dans la cisterna magna chez le rat</u> par une méthode de microdialyse ou de sondes à demeure implantées dans la cisterna magna.</p> <p><u>Rat libre de ses mouvements avec une fistule biliaire</u> pendant moins de 4 jours.</p> <p><u>Résorption cutanée chez le minipig</u> (moins de 30 jours en cage métabolique, sonde à demeure).</p>
Toxicologie	<p><u>Etudes d'innocuité</u> occasionnant probablement des réactions persistantes moyennes, locales ou systémiques, et n'éprouvant pas les animaux de manière notable de par le procédé d'application ou de prélèvement de l'échantillon (pas de létalité attendue).</p> <p><u>Exemples:</u> Tests de toxicité aiguë en analogie aux lignes directrices de l'OCDE 404, 405, 406, 420 et tests d'innocuité aigus sur quelques chiens; Tests de toxicité subaiguë et subchronique en analogie aux lignes directrices de l'OCDE 407, 408, 409, 412, 413; Etudes de range-finding chez les rongeurs, le lapin et le chien et tests de bio-accumulation chez le poisson en analogie aux lignes directrices de l'OCDE; Tests de toxicité chronique et tests de carcinogénicité en analogie aux lignes directrices de l'OCDE 451, 452 et 453 avec application p.o. des substances à tester; Tests toxicologiques de reproduction en analogie aux lignes directrices de l'OCDE 415 et 416; Tests de toxicocinétique en analogie à la ligne directrice de l'OCDE 417 avec application p.o. des substances à tester et prélèvements peu fréquents de liquides organiques; Etudes spéciales en analogie à la ligne directrice de l'OCDE 419</p>
Contrôle de lots	<p><u>Etudes</u> qui occasionnent probablement des réactions persistantes moyennes, locales ou systémiques, et qui n'éprouvent pas les animaux de manière notable de par le procédé d'application et de prélèvement d'échantillons (pas de létalité attendue).</p>

## Degré 3

Pharmacocinétique	<p><u>Application de substances à tester et prises de sang chez le rat libre de ses mouvements</u> : intervalles de quelques minutes ou heures, en utilisant la ponction rétrobulbaire, avec ou sans détention en cage métabolique pendant moins de 7 jours.</p> <p><u>Rat avec une fistule biliaire ou une fistule lymphatique</u> soumis à une restriction de liberté de mouvement sévère, p. ex. la cage de Bollmann.</p>
Toxicologie	<p><u>Etudes d'innocuité provoquant très probablement des décès</u></p> <p><u>Exemples:</u> Tests de toxicité aiguë en analogie aux lignes directrices de l'OCDE 203, 204, 401, 402, 403; Tests d'innocuité sur quelques rongeurs ou lapins et tests de toxicité parentérale aiguë en analogie à la ligne directrice de l'OCDE 401; Tests de toxicité subaiguë en analogie aux lignes directrices de l'OCDE 410, 411; Tests de toxicité ou de carcinogénicité chroniques en analogie aux lignes directrices de l'OCDE 451, 452 et 453 avec application parentérale, cutanée ou par inhalation des substances à tester; Tests de toxicité concernant la reproduction en analogie à la ligne directrice de l'OCDE 417 avec application parentérale de la substance à tester et prélèvements fréquents de liquides organiques; Etudes spéciales en analogie à la ligne directrice de l'OCDE 418</p>
Contrôle de lots	<p><u>Etudes provoquant très probablement des décès.</u></p> <p><u>Exemples:</u> Toxicité anormale conformément à la Ph. Eur.; Tests d'efficacité de lots de vaccins conformément à la Ph. Eur. (test de sécurité); Tests d'activité biologique de l'hormone de croissance sur des rats hypophysectomisés.</p>

## 6 Modèles microbiologiques et parasitologiques

### Degré 0

Infections	Infection ou infestation avec des germes ou des parasites opportunistes (sans aucun symptôme).
Immunogénicité	---

### Degré 1

Infections	<p><u>Infections qui n'occasionnent pas de symptômes cliniques ou seulement des symptômes cliniques légers de courte durée</u></p> <p><u>Exemples:</u> <b>Parasites:</b> Infestation de carnivores avec des stades larvaires de cestodes; Infestation bénigne avec des parasites intestinaux (Giardia, coccidies, trichostrongles, ankylostomes); Infestation bénigne avec des parasites tissulaires et sanguins (fasciola hepatica, toxoplasmes); Infestation bénigne à moyenne par des ectoparasites (tels que des tiques, des puces ou des mouches chez le lapin ou le pigeon)</p> <p><u>Exemples:</u> <b>Bactéries:</b> Induction de dermatites bactériennes localisées, par différents agents</p> <p><u>Exemples:</u> <b>Virus:</b> Formes subcliniques d'une infection par le virus de Sendai chez la souris; Infection par le virus Spuma ou le virus provoquant une immunodéficience chez le chat</p>
Immunogénicité	<p><u>Application de bactéries, de virus ou de parasites (ou de leurs composants) rendus inoffensifs, sans exposition ultérieure</u> pour tester la réponse immunitaire, entraînant seulement une réaction inflammatoire légère et locale.</p> <p><u>Exemples:</u> Application de vaccins (tels que l'influenza des chevaux, la parvovirose, l'avortement de la jument) pour tester leur immunogénicité; Validation d'un vaccin viral sur le terrain</p>

### Degré 2

Infections	<p><u>Infections entraînant des symptômes cliniques moyens (marqués) de courte durée ou légers mais chroniques</u></p> <p><u>Exemples:</u> <b>Parasites:</b> Infestations avec des doses pathogènes de trichostrongles, de vers pulmonaires, de parasites tissulaires (métacestodes d'échinocoques) et parasites sanguins (trypanosomes et babésies)</p> <p><u>Exemples:</u> <b>Bactéries:</b> Induction d'une vaginite bactérienne chez la souris ou le rat; Implantation d'une cavité tissulaire suivie de sa colonisation totale par des bactéries; Modèles animaux induisant un choc endotoxinique sous sédation, avec euthanasie pendant la sédation</p> <p><u>Exemples:</u> <b>Virus:</b> Mise en évidence, par l'enflure de la patte, d'une réaction d'hypersensibilité retardée causée par une infection avec le virus de la chorioméningite; Multiplication de virus pour la production d'antigènes de l'encéphalite à tiques</p>
Immunogénicité	<p><u>Application de bactéries, de virus ou de parasites (ou de leurs composants) rendus inoffensifs, sans exposition ultérieure</u> induisant des réactions inflammatoires importantes, pour tester leur immunogénicité.</p>

<b>Degré 3</b>
----------------

Infections

Infections entraînant une maladie progressive suivie du décès ou de symptômes cliniques chroniques marqués

Exemples: **Parasites:** Infestations avec de hautes doses de trichostrongles, de vers pulmonaires, de parasites tissulaires (tels que les métacestodes d'échinocoques), de protozoaires sanguins (trypanosomes, plasmodes, babésies) ou d'ectoparasites (tels que les acariens provoquant la gale)

Exemples: **Bactéries:** Modèles avec des infections pour obtenir un screening de nouveaux antibiotiques; Modèles animaux comprenant l'induction d'un choc endotoxinique sur des animaux éveillés; Tests d'efficacité de vaccins conformément à la Ph. Eur. (tels que la morve des équidés et le rouget); Mise en évidence de toxines dans le diagnostic de routine et le contrôle des denrées alimentaires (clostridies: tétanos, botulisme, charbon et charbon symptomatique)

Exemples: **Virus:** Infection intracérébrale de la souris avec le virus de la LCM (choriomeningitis lymphocytaria); Tests d'efficacité de vaccins conformément à la Ph. Eur. (tels que la rage, la parvovirose, la maladie de Carré, l'influenza et la fièvre aphteuse)

Immunogénicité:

Application de bactéries, de virus ou de parasites (ou de leurs composants), avec exposition ultérieure (test de sécurité), pour tester leur immunogénicité

Exemples: Tests d'efficacité de vaccins conformément à la Ph. Eur. (tels que la rage et la maladie de Carré)

## 7 Modèles immunologiques

### Degré 0

Transplantations	Sacrifice <u>de donneurs non traités en vue du prélèvement d'organes ou de tissus</u> conformément à la protection des animaux (classification rétrospective).
Réactions cellulaires	---
Réactions auto-immunitaires	---
Recherche sur l'asthme	---
Immunsation	---

### Degré 1

Transplantations	<u>Transplantation sous-cutanée</u> d'organes sans fonction physiologique chez le receveur. <u>Exemple:</u> Transplantation sous-cutanée d'un coeur de souris derrière l'oreille de la souris receveuse
Réactions cellulaires	Expérience provoquant <u>des réactions tissulaires légères et locales</u> sans troubles des fonctions corporelles et de l'état général. <u>Exemples:</u> Réaction locale du greffon contre l'hôte (graft-versus-host); Delayed Type Hypersensitivity (DTH, réaction de Jones Mote)
Réactions auto-immunitaires	---
Recherche sur l'asthme	<u>Exemple:</u> Bronchoscopie, lavage broncho-alvéolaire ou test des fonctions pulmonaires sur l'animal narcotisé; Anaphylaxie passive cutanée étendue; Induction d'une éosinophilie par applications intrapéritonéales répétées de polymyxine B
Immunsation	<u>Exemples:</u> Immunsation de lapins, de souris, de rats ou de cobayes sans utiliser d'adjuvant de Freund (ou d'adjuvant contenant un taux d'huile minérale aussi élevé, sont exclues les injections dans les pattes); Immunsation sous-cutanée ou intramusculaire de poules avec ou sans utilisation d'adjuvant de Freund

### Degré 2

Transplantations	<u>Transplantation d'organes sans fonction physiologique chez l'animal receveur</u> (à l'exception des localisations sous-cutanées). <u>Exemples:</u> Transplantation d'un second coeur dans la cavité abdominale; Transplantation de cellules de Langerhans sous la capsule rénale  Modèles comprenant <u>des transplantations cutanées</u> sans restriction importante de la liberté de mouvement.
Réactions cellulaires	Expériences induisant <u>des réactions tissulaires locales moyennes à graves</u> avec des troubles passagers des fonctions corporelles ou de l'état général. <u>Exemple:</u> Réaction tuberculinique suivant une injection intracutanée dans la patte
Réaction auto-immunitaire	---
Recherche sur l'asthme	<u>Exemples:</u> Modèles ne comprenant pas de dyspnée; Accumulation de leucocytes dans les poumons après inhalation d'allergènes et de médiateurs de l'inflammation chez l'animal sensibilisé; Accumulation de leucocytes dans le péritoine après application intrapéritonéale d'allergènes et de médiateurs de l'inflammation chez l'animal sensibilisé; Pléthysmographie intégrale; Acute respiratory distress syndrome: mesure de la concentration de cytokines après application d'endotoxines à dose minime
Immunsation	<u>Exemples:</u> Immunsation sous-cutanée ou intramusculaire de lapins, de souris, de rats ou de cobayes en utilisant l'adjuvant de Freund (ou un adjuvant contenant un taux d'huile minérale aussi élevé, sont exclues les injections dans les pattes); Immunsation intradermique avec ou sans adjuvant; Immunsation sous narcose directement sous la capsule splénique (opération) ou dans un ganglion lymphatique en utilisant des doses



minimes d'antigènes; Toute immunisation d'animaux en utilisant leurs propres tissus induisant une maladie auto-immune, à condition que l'expérience soit interrompue prématurément d'après des critères définis

### Degré 3

Transplantations	<u>Transplantation d'organes ayant une fonction physiologique chez le receveur</u> dont l'absence induit une contrainte grave. <u>Exemples:</u> Transplantation d'un rein; Transplantation du pancréas
Réactions cellulaires	Expériences induisant <u>des réactions généralisées de rejet tissulaire</u> <u>Exemples:</u> Réactions généralisées du greffon contre l'hôte (graft-versus-host)
Réactions auto-immunitaires	Expériences induisant <u>des réactions inflammatoires généralisées dans le corps</u> . <u>Exemples:</u> Encéphalo-myélite allergique aiguë récidivante expérimentale; Glomérulonéphrite causée par du mercure; Uvéorétinite expérimentale; Arthrite rhumatoïde transmise
Recherche sur l'asthme	<u>Exemples:</u> Induction d'une anaphylaxie; Acute respiratory distress syndrome (Induction d'un choc endotoxinique chez un animal éveillé)
Immunisation	<u>Exemples:</u> Toute immunisation d'animaux avec leurs propres tissus induisant une maladie auto-immune, si l'expérience n'est pas interrompue prématurément

## 8 Modèles de l'analgésie et de l'inflammation

### Degré 0

Analgésie	---
Inflammation	---
Arthrite	---

### Degré 1

Expériences occasionnant des douleurs légères de courte durée

Analgésie	<u>Exemples:</u> Hot plate test; Tail flick test sans restrainer; Tail immersion test; Writhing-test en utilisant 0.25 ml d'une suspension aqueuse de 0.02 % de phényl-p-benzochinone dans 0.4 % d'adragante
Inflammation	<u>Exemples:</u> Anti-pyrèse chez le rat en utilisant du lipopolysaccharide (LPS) ou de l'interleukine (IL-1); Modèle de cavité tissulaire chez la souris; Test à l'acide arachidonique sur l'oreille de la souris
Arthrite	---

### Degré 2

Expériences occasionnant des douleurs moyennes de courte durée ou des états douloureux minimes, chroniques, sans restriction notable de la motilité:

Analgésie	<u>Exemples:</u> Writhing-test en utilisant moins de 0.2 ml d'acide acétique de 2 % ou 0.4 ml d'une suspension aqueuse de 1 % d'acide acétique; Tail flick test avec restrainer; Tous les modèles comprenant un oedème aigu de la patte, avec le retrait de la patte comme critère de mesure ("withdrawal"); Writhing-test en utilisant une solution d'alcool contenant 0.02 % de phényl-p-benzochinone dans 0.4% d'adragante
Inflammation	<u>Exemples:</u> Air pouch modél chez le rat; Modèle d'encéphalo-myélite comprenant le sacrifice des animaux pendant le premier accès; Screening d'inhibiteurs de l'inflammation chez des souches de souris présentant des maladies auto-immunitaires spontanées (souris M RL lpr/lpr); Tous les modèles comprenant un oedème aigu de la patte avec comme critère de mesure le volume de la patte et une durée de l'expérience de moins de 6 heures
Arthrite	<u>Exemples:</u> Test de Randall-Selitto; Arthrite due au collagène II comprenant un sacrifice précoce; Arthrite due à un adjuvant comprenant le sacrifice des animaux avant le 19 jour à partir de l'induction de l'arthrite

### Degré 3

Expériences occasionnant des douleurs graves de courte durée ou des états douloureux chroniques moyens à graves, avec ou sans restriction notable de la motilité:

Analgésie	<u>Exemples:</u> Writhing-test en utilisant plus de 0.2 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique de plus de 2 %; Tous les modèles comprenant un oedème de la patte avec comme critère de mesure la vocalisation
-----------	---

Inflammation

Exemples: Modèle d'encéphalo-myélite récidivante sans le sacrifice des animaux après le premier accès; Pleurésie due à Clostridium pertussis chez le rat ou la souris; Tous les modèles comprenant un oedème aigu de la patte avec une durée d'expérience de plus de 6 heures

Arthrite

Exemples: Arthrite due à un adjuvant, comprenant une durée de l'expérience de plus de 18 jours à partir de l'induction de l'arthrite; Modèle d'arthrite à la carragénine; Induction d'Arthrite chez des souches consanguines de souris en utilisant des spirchètes telles les Borrelia; Arthrite auto-immune (à l'exception de l'arthrite due au collagène II)

## 9 Modèles cardio-vasculaires

### Degré 0

Coeur	---
Système vasculaire	---

### Degré 1

Coeur	<p>Modèle comprenant <u>l'enregistrement de l'ECG</u> chez le chien suite à l'application de la substance à tester à dose non toxique.</p> <p><u>Modèle d'infarctus pré-terminal</u> chez l'animal sous narcose (cf. ch. 3).</p> <p><u>Modèle de reperfusion</u> chez l'animal sous narcose (cf ch. 3).</p>
Système vasculaire	<p>Modèles comprenant <u>un petit nombre de mesures non invasives de la pression sanguine</u> chez le rat ou le singe éveillé en utilisant une manchette à pression.</p> <p>Modèles comprenant <u>une mesure invasive de la pression sanguine par cathéter placé</u> au préalable <u>sous narcose</u> chez l'animal jouissant de la quasi totalité de liberté de mouvement.</p>

### Degré 2

Coeur	Modèles comprenant <u>la mesure téléométrique de la fréquence cardiaque</u> chez l'animal éveillé avec des sondes ou des émetteurs implantés dans la cavité abdominale (cf. ch. 3).
Système vasculaire	<p>Modèles comprenant <u>la mesure téléométrique de la pression sanguine</u> chez l'animal éveillé avec des sondes ou des émetteurs implantés dans la cavité abdominale (cf ch. 3).</p> <p>Modèles <u>d'hypertension induite de manière expérimentale</u> chez l'animal (cf. ch. 3).</p> <p><u>Exemples:</u> Rat Goldblatt; Rat DOCA</p>

### Degré 3

Coeur	Modèles provoquant <u>une insuffisance cardiaque</u> clinique manifeste.
Système vasculaire	---

## 10 Modèles endocrinologiques et métaboliques

### Degré 0

Endocrinologie	---
Métabolisme osseux	<u>Exemple:</u> Administration par le biais de l'eau ou de la nourriture de colorants vitaux sans effet nocif en vue d'études sur le développement dentaire ou osseux

### Degré 1

Endocrinologie	Application de substances à tester suivie d'une prise de sang (unique ou répétée, est exclue la méthode rétrobulbaire à brefs intervalles) ou de l'euthanasie en vue <u>déterminer la concentration hormonale sanguine</u>
Métabolisme osseux	<u>Exemples:</u> Détermination de la formation ou de la destruction du tissu osseux ex vivo chez le rat, suivant l'application répétée de substances p.o.; Détermination de la formation du tissus osseux chez la souris, par marquage de la synthèse de la matrice osseuse, suite à l'application répétée de substances p.o.

### Degré 2

Endocrinologie	<u>Modèles provoquant des troubles endocriniens cliniques manifestes chez l'animal, comprenant une thérapie adéquate</u> <u>Exemples:</u> Hypophysectomie; Surrénalectomie; Thyroïdectomie; Parathyroïdectomie (cf. ch. 3); Diabète dû à l'alloxane
Métabolisme osseux	<u>Exemples:</u> Rat ayant subi une ovariectomie en vue d'induire une perte de matrice osseuse (cf. ch. 3)

### Degré 3

Endocrinologie	<u>Modèles provoquant des troubles endocriniens cliniques manifestes graves chez l'animal (décompensation), sans thérapie adéquate (substitution hormonale).</u> <u>Exemples:</u> Hypophysectomie; Surrénalectomie; Thyroïdectomie; Parathyroïdectomie; Diabète dû à l'alloxane
Métabolisme osseux	Modèles de longue durée provoquant des <u>déformations graves du squelette</u>

## 11 Modèles de maladies mentales ainsi que de troubles neurologiques et comportementaux<sup>4</sup>

### Degré 0

Observations du comportement	<u>Exclusivement l'observation des animaux</u> ou la saisie de données en utilisant d'autres méthodes non invasives (sont exclues les mesures de contention de longue durée, la détention restrictive, les interventions ou les applications de substances à tester). <u>Exemple:</u> Test d'orientation chez le hamster
Comportement de fuite conditionné/tests de conflit	---
Privations	<u>Exemples:</u> <b>Privation alimentaire</b> Privation alimentaire pendant moins de 24 heures chez le rat pesant plus de 200 g suivie d'une possibilité de compensation ou du sacrifice; <b>Privation alimentaire</b> pendant moins de 18 heures chez le rat pesant moins de 200 g suivie d'une possibilité de compensation ou du sacrifice; Privation alimentaire pendant moins de 15 heures chez la souris suivie d'une possibilité de compensation ou du sacrifice; Détention de rats pesant plus du 80% du poids corporel moyen avec alimentation ad libitum <u>Exemples:</u> <b>Privation de partenaires sociaux</b> Détention isolée de rats ou de souris adultes, avec une manipulation quotidienne importante par le personnel
Excès de stimuli	---
Comportement induit pharmacologiquement	---
Convulsions	---
Lésions cérébrales	---
Ischémie	---
Dérivations	---

### Degré 1

Observations du comportement	<u>Observation des animaux</u> ou saisie de données en utilisant d'autres méthodes non invasives suivant une application de substances à tester pharmacologiquement actives (sont exclues les doses toxiques, d'autres interventions, des mesures de contention de longue durée). <u>Exemples:</u> Examen de l'effet de substances dans le test de l'open field, dans le test du labirynthe ou dans le test de l'escalier (staircase)
Comportement de fuite conditionné/tests de conflit	<u>Modèles</u> comprenant des stimuli ou des agents nocifs provoquant <u>des douleurs, des maux ou des états d'anxiété légers et de courte durée</u> que les animaux peuvent éviter ou qui ne provoquent que des douleurs, des maux ou des états d'anxiété insignifiants. <u>Exemples:</u> Test de l'évitement passif (passive avoidance test); Active avoidance test comprenant des degrés de stimulation de moins de 0.5 mA/seconde; Test de Porsolt chez la souris et le rat; Test de conflit Gfeller-Seifert et test water lick de Vogel avec des degrés de stimulation de moins 0.5mA/seconde; Startle response
Privations	<u>Exemples:</u> <b>Privation alimentaire</b> Privation alimentaire pendant 24 à 48 heures chez le rat pesant plus de 200 g suivie d'une possibilité de compensation ou du sacrifice; <b>Privation alimentaire</b> pendant 18 à 24 heures chez le rats pesant moins de 200 g suivie d'une possibilité de compensation ou du sacrifice; Privation alimentaire pendant 15 à 24 heures chez la souris pesant plus de 30 g suivie d'une possibilité de compensation ou du sacrifice <u>Exemples:</u> <b>Privation d'eau avec aliments secs</b> Privation d'eau pendant moins de 12 heures chez le rat ou la souris suivie du libre accès à l'eau; Privation d'eau pendant 12 à 23 heures chez le rat ou la souris pour autant que la durée de privation soit réduite progressivement <u>Exemples:</u> <b>Privation de partenaires sociaux</b> Séparation de hamsters pair-bonded; Détention isolée en cage de rats adultes ou de souris femelles adultes comprenant une manipulation quotidienne importante par le personnel

<sup>4</sup> Les modèles comprenant des restrictions au niveau de la détention et de l'alimentation figurent sous [le chiffre 1](#).

Excès de stimuli	<u>Stress léger chronique</u> provoqué par un excès de stimuli. <u>Exemples:</u> Modèles comprenant un changement fréquent des conditions de l'environnement chez le rat et la souris; Détenion répétée de rongeurs de laboratoire dans un petit box pour une heure; Modèles de rythme circadien modifié
Comportement induit pharmacologiquement	Modèles occasionnant <u>des modifications simples du comportement ou de la physiologie</u> (stéréotypies simples, modifications de la température du corps). <u>Exemples:</u> Hyperactivité due aux amphétamines; Stéréotypies dues au 5-HTP; Climbing dû à l'apomorphine; Hypothermie due à l'apomorphine; Hypothermie due à la réserpine; Ptose due à la réserpine
Convulsions	<u>Expériences comprenant des convulsions</u> entraînant la perte de conscience instantanée (convulsion complète), à condition que les animaux ne reprennent pas connaissance ou soient sacrifiés avant de l'avoir reprise. <u>Exemples:</u> Electrochoc maximal
Lésions cérébrales	<u>Elimination sous narcose de nuclei ou de tractus nerveux</u> définies en utilisant des méthodes éprouvées, à condition que cela n'entraîne que des troubles de la fonction de courte durée. <u>Exemples:</u> Modèle d'Ungerstedt; Elimination réversible de régions cérébrales par le froid
Ischémies	<u>Induction de micro-infarctus</u> avec des méthodes éprouvées, à condition que cela n'entraîne que des troubles de la fonction de courte durée. <u>Exemples:</u> Injection de microsphères marquées radioactivement (Modèles de microembolie et d'infarctus multiples); Modèle du rose de Bengale avec activation par irradiation
Dérivations	<u>Dérivations pré-terminales sous narcose</u>

## Degré 2

Observations du comportement	---
Comportement de fuite conditionné/Tests de conflit	<u>Modèles</u> comprenant des stimuli ou des agents nocifs occasionnant <u>des douleurs, des maux ou des états d'anxiété moyens</u> que l'animal peut éviter ou qui provoquent des douleurs, des maux ou des états d'anxiété légers, que l'animal ne peut éviter. <u>Exemples:</u> Passive avoidance test; Active avoidance test comprenant des degrés de stimulation de plus de 0.5 mA/seconde; Test de conflit Gfeller-Seifert et water lick de Vogel comprenant des degrés de stimulation de plus de 0.5 mA/seconde; Shuttle-Box
Privations	<u>Exemples:</u> <b>Privation alimentaire</b> Privation alimentaire pendant 48 à 72 heures chez le rat pesant plus de 200 g; Privation alimentaire pendant 24 à 36 heures chez le rat pesant moins de 200 g <u>Exemple:</u> <b>Privation d'eau avec aliments secs</b> Privation d'eau pendant 12 à 23 heures chez le rat ou la souris suivie du libre accès à l'eau <u>Exemple:</u> <b>Privation de partenaires sociaux</b> Appel de contact du poussin
Excès de stimuli	<u>Modèles de stress sans accoutumance (adaptation) préalable au facteur de stress</u> <u>Exemples:</u> Exposition continue du rat pendant 2 semaines à une luminosité de plus de 50x; Modèles comprenant des changements fréquents de l'environnement social chez le rat ou la souris
Comportement induit pharmacologiquement	Modèles suscitant <u>des modifications complexes du comportement ou de la physiologie</u> <u>Exemples:</u> Induction d'un réflexe de fuite; Test à l'oxotrémorine (tremblement et salivation); Catalepsie à la réserpine
Convulsions	<u>Expériences occasionnant des convulsions</u> qui n'entraînent pas la perte de connaissance instantanée, à condition que les animaux ne reprennent pas connaissance ou qu'ils soient sacrifiés avant de la reprendre. <u>Exemple:</u> Modèle du petit mal

Lésions cérébrales	<u>Elimination de nuclei ou de tractus nerveux définis</u> sous narcose si des troubles fonctionnels ont des répercussions moyennes sur l'état général. <u>Exemple:</u> Lésion du lobe cortico-frontal; Elimination d'un nerf moteur efférent
Ischémie	<u>Induction d'ischémies</u> sous narcose par des méthodes éprouvées, à condition que les animaux ne présentent pas de troubles fonctionnels graves au réveil. <u>Exemples:</u> Modèle de Lewin chez le rat; Ligature bilatérale des carotides pendant 30 minutes chez le rat; Modèle de Pusinelli; Ligature de l'artère cerebri media chez la souris; Hypoxie normobare de courte durée chez la souris; Ligature bilatérale des carotides pendant 5 à 30 minutes chez le gerbille (selon la souche)
Dérivations	Modèles comprenant <u>des sondes ou électrodes implantées de manière chronique</u> dans le crâne. <u>Exemples:</u> Enregistrements répétés de l'EEG chez le rat ou le chat éveillé; Canules cérébrales ventriculaires en vue d'une application directe de substances à tester dans le cer-veau; Obtention de liquide céphalo-rachidien avec une canule (microdialyse)

### Degré 3

Observations du comportement	---
Comportement de fuite condi- tionné/Test de conflit	<u>Modèles</u> comprenant des stimuli ou des agents nocifs occasionnant <u>des douleurs, des maux ou des états d'anxiété graves</u> et que l'animal peut éviter ou qui provoquent des troubles fonctionnels avec des douleurs, des maux ou des états d'anxiété moyens qui reviennent fréquemment et que l'animal ne peut éviter. <u>Exemples:</u> Détresse acquise (learned helplessness) selon Seligmann; Désespoir social (social despair); Test de Porsolt chez le gerbille
Privations	<u>Exemple:</u> <b>Privation alimentaire</b> Privation alimentaire pendant plus de 72 heures chez le rat ou la souris <u>Exemple:</u> <b>Privation d'eau avec aliments secs</b> Privation d'eau pendant plus de 24 heures chez le rat ou la souris <u>Exemples:</u> <b>Privation de partenaires sociaux</b> Isolation sociale permanente et totale (également olfactive, optique et acoustique) d'individus d'espèces de vertébrés à comportement social; Détention isolée de jeunes animaux jusqu'à l'âge normal du sevrage (espèces d'animaux sauvages à comportement social)
Excès de stimuli	<u>Modèles</u> comprenant <u>des facteurs stressants chroniques importants variant fréquemment</u> <u>Exemple:</u> Expériences lors desquelles les rongeurs de laboratoire sont exposés au bruit, au choc plantaire, à l'eau froide et à l'immobilisation pendant plus de 3 semaines sans rythme reconnaissable pour l'animal
Comportement induit pharma- cologiquement	---
Convulsions	<u>Expériences provoquant des convulsions</u> qui n'entraînent pas la perte de conscience complète (convulsion incomplète) ou lorsque les animaux reprennent conscience à la fin de la convulsion. <u>Exemples:</u> Application à dose provoquant des contractions de PTZ, NMDA, nicotine, picrotoxine, yohimbine ou strychnine
Lésions cérébrales	<u>Induction ciblée de lésions importantes (plusieurs centres touchés)</u> sous narcose qui provoquent des troubles fonctionnels notables. <u>Exemples:</u> Modèles comprenant l'ablation de grandes parties du cortex cérébral
Ischémies	<u>Induction d'ischémies</u> sous narcose lorsque les animaux montrent des troubles fonctionnels graves après la narcose. <u>Exemples:</u> Obturation de l'artère cerebri media chez le rat; Ligature unilatérale permanente de la carotide chez le gerbille; Tous les modèles d'ischémie cérébrale comprenant des durées d'ischémie de plus de 15 minutes (à l'exception de ceux nommés anté-rieurement)
Dérivations	---



## 12 Modèles impliquant des tumeurs

### Degré 0

Tumeurs ---

### Degré 1

Tumeurs Modèles comportant des tumeurs restant localisées au tissu cellulaire sous-cutané à condition que l'expérience soit interrompue avant que la tumeur n'occasionne des troubles fonctionnels chez l'animal (de par son volume et sa localisation) et qu'il ne soit pas administré de cytostatiques.

Exemple: Maintien de tumeurs in vivo, par transplantation

### Degré 2

Tumeurs Modèles comprenant l'induction, la transplantation ou le développement spontané de tumeurs, qui ne produisent pas de cachexie tumorale ou d'autres maladies progressives conduisant à la mort. Ceci vaut aussi lorsque les expériences sont interrompues avant que des troubles fonctionnels cliniques (y compris endocrines) ne se manifestent chez l'animal (de par la grandeur, la localisation, la production de métastases ou les caractéristiques de la tumeur).

Exemples: Essai de cytostatiques entre autres dans le modèle du carcinome mammaire hormonalement dépendant; Modèle du mélanome B-16; Modèle de métastase LL2 (Lewis-lung) et modèle de croissance de tumeurs chez la souris et le rat; Métastases hépatiques; Diagnostic de mélanomes

### Degré 3

Tumeurs Modèles comprenant l'induction, la transplantation ou le développement spontané de tumeurs, qui provoquent une cachexie tumorale ou d'autres maladies progressives conduisant à la mort. Ceci vaut aussi lorsque les expériences ne sont pas interrompues avant que des troubles fonctionnels cliniques (aussi endocriniens) chez l'animal (de par le volume, la localisation, la production de métastases et les caractéristiques de la tumeur).

Exemples: Tumeurs liées aux doses de médicaments utilisées en thérapie; Modèle de thérapie tumorale; Effet tumorigène de lignées cellulaires chez des souris nues (en vue de production de médicaments)