

PLATEFORME DE BIOLOGIE IN VIVO

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)

TITRE :		NO PNF :	
DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR :	RÉVISION :	DATE :	PAGE :
2004-10-01	6	2023-06-02	1 DE 9

APPROBATION

DIRECTRICE DES OPÉRATIONS: Manon Valiquette	SIGNATURE : 	DATE : 2023-06-02
CHEF DES SERVICES VÉTÉRINAIRES : Julie Gervais	SIGNATURE : 	DATE : 2023-06-02

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)		
TITRE : DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		NO PNF : 800-EXA-02
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : 2004-10-01	RÉVISION : 6	DATE : 2023-06-02
		PAGE : 2 DE 10

TABLE DES MATIÈRES

1.0 INTRODUCTION

- 1.1 Objectif
- 1.2 Application
- 1.3 Information générale
- 1.4 Droit d'accès
- 1.5 Matériel
- 1.6 Définitions

2.0 MÉTHODES/PROCESSUS

- 2.1 Généralités
- 2.2 Choix des points limites d'intervention éthique
- 2.3 Exemples de points limites de base pour l'intervention éthique
- 2.4 Communication des points limites au niveau de l'animalerie

3.0 RÉFÉRENCES

4.0 FORMULAIRE

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)			
TITRE : DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		NO PNF : 800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : 2004-10-01	RÉVISION : 6	DATE : 2023-06-02	PAGE : 3 DE 10

1.0 INTRODUCTION

1.1 Objectif

Décrire une procédure normalisée de fonctionnement afin d'aider à établir les points limites d'intervention éthique qui permettront d'éviter toute détresse ou souffrance inutile aux animaux impliqués dans des protocoles expérimentaux. Définir le suivi de santé des animaux requis à cette fin, en fonction des différentes complications possibles ou des différents stades de l'expérimentation sur les animaux.

1.2 Application

Cette PNF est une directive de l'administration de la Plateforme de biologie In Vivo et doit être appliquée par tous les employés et les usagers de l'animalerie.

1.3 Information générale

Lorsqu'une personne fait face à une situation où cette PNF ne peut être respectée, elle doit immédiatement en référer à son supérieur.

Cette PNF respecte en tout temps les règles régies par les responsables de la santé et sécurité au travail (SST) de l'Université de Montréal.

L'usage du genre masculin dans les PNF désigne aussi bien les femmes que les hommes.

1.4 Droit d'accès

1.4.1 Tout usager devra :

- A) Lire les PNF
- B) Suivre une formation sur place donnée par une personne dûment mandatée
- C) S'acquitter de ses responsabilités

1.4.2 Responsabilités

Les personnes ayant accès à la plateforme de Biologie In Vivo sont responsables de la qualité de leur environnement, de la sécurité qui y règne et de son entretien minimal. Tout comportement fautif ou négligent face aux animaux ou aux équipements sera rapporté au Chef des services vétérinaires ou au à la directrice des opérations – plateformes scientifiques. Cette personne pourrait se voir interdire l'accès à la plateforme de Biologie In Vivo.

1.5 Matériel

1.5.1 Matériel

N/A

1.5.2 Documents

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)			
TITRE : DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		NO PNF : 800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : 2004-10-01	RÉVISION : 6	DATE : 2023-06-02	PAGE : 4 DE 10

N/A

1.5.3 Formulaires spécifiques à cette PNF

N/A

1.5.4 Autres PNF reliées

800-STA-10; Animal moribond ou trouvé mort

800-STA-12; Analgésie des rongeurs

1.6 Définitions

1.6.1 Définitions spécifiques

- CDEA : Comité de déontologie de l'expérimentation sur les animaux
- Points limites d'intervention éthique: signes (c'est-à-dire des effets observables sur la santé, des modifications physiologiques, des manifestations comportementales) qui, lorsqu'ils sont présents, exigent d'intervenir pour le bien-être des animaux.
- Points limites cumulatifs : Le moment à partir duquel un animal ne devrait plus participer à d'autres activités scientifiques.

2.1 Généralités

L'usage d'animaux sous protocole d'expérimentation peut faire en sorte que, lors de la période d'expérimentation, l'animal soit soumis à des techniques et à des procédures ayant le potentiel de causer de la souffrance, de la détresse, de l'inconfort réel ou potentiel. Avec l'assistance et les conseils conjoints du vétérinaire et du comité institutionnel de protection des animaux (CDEA), des points limites d'intervention éthique précoces, compatibles avec les objectifs scientifiques de la recherche, sont établis afin de minimiser ou d'alléger la douleur, la détresse animale.

Toute personne impliquée au niveau de l'utilisation des animaux à des fins de recherche ou d'enseignement a des responsabilités quant au soin et à l'utilisation humanitaire des animaux d'expérimentation.

Le chercheur responsable du protocole s'engage, lors de la demande d'autorisation adressée au CDEA, à utiliser des méthodes visant à réduire au minimum la souffrance animale.

Il est bien reconnu que la mort comme point final d'une expérience est, dans la plupart des cas, inutile et même indésirable. En effet, un mauvais état de santé, de la douleur et/ou de la détresse peut, au même titre qu'une mauvaise régie ou un problème infectieux, interférer grandement avec l'interprétation des résultats.

Les points limites d'intervention éthique sont des paramètres les plus objectifs possibles qui déterminent toute déviaton de l'état normal et/ou de l'état attendu (pathologie) de l'animal. Ceux-ci devraient être reproductibles et réduire les répercussions néfastes sur le bien-être des animaux.

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)			
TITRE : DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		NO PNF : 800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : 2004-10-01	RÉVISION : 6	DATE : 2023-06-02	PAGE : 5 DE 10

Une étude pilote est recommandée lorsque les effets du traitement sont inconnus pour déterminer les points limites d'intervention éthique appropriés.

Les points limites d'intervention éthique doivent être déterminés à l'aide des lignes directrices du CCPA, de critères établis dans la littérature ou à partir d'une étude pilote déjà approuvée par le CDEA. Ils devraient donc répondre aux critères suivants :

- Être objectifs et mesurables (ex : utilisation de grille quantitative)
- Détectables avant l'apparition d'un état de bien-être défavorable
- Établis en fonction de certains effets observables sur la santé, de changement physique ou de signes comportementaux.

La fréquence des observations peut varier selon le stade expérimental, le type de protocole et la rapidité de détérioration anticipée ou observée de l'état de l'animal. Durant la période critique d'un protocole, il est important d'augmenter la fréquence des observations/mesures.

L'atteinte d'un point limite d'intervention éthique entraîne une ou plusieurs des actions suivantes :

- Arrêt, pause ou modification du protocole
- Modifications de l'environnement physique ou social de l'animal
- Administration d'un traitement de soutien: fluidothérapie, analgésique, etc.
- Euthanasie de l'animal

Le registre de suivi des points limites d'intervention éthique et leur programme de suivi doit être disponible et consultable en tout temps dans la pièce d'hébergement des animaux. A la fin d'un projet expérimental, la pertinence et la justesse des points limites d'intervention éthique doit être réévaluée. Une bonne tenue de registre en cours de projet est essentielle.

Les points limites cumulatifs correspondent au moment à partir duquel un animal ne devrait plus participer à d'autres activités scientifiques. On considère que le point limite cumulatif a été atteint chez l'animal lorsque les répercussions sur son bien-être atteignent un seuil pour l'ensemble de son vécu. Le calcul du seuil consiste à faire la somme de toutes les expériences vécues par l'animal et qui ont eu une incidence sur son bien-être. Les points limites cumulatifs doivent être pris en compte pour tout animal utilisé dans plusieurs activités scientifiques, dans des activités de longue durée ou dans des activités composées de multiples procédures. Ces types de projet sont rarement tenus dans le cadre des études réalisées chez les rongeurs à la PBIV. Tout projet dont l'utilisation des animaux nécessite la détermination de points limites cumulatifs devra respecter les recommandations du CDEA quant à leur énumération, suivi et documentation.

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)			
TITRE : DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		NO PNF : 800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : 2004-10-01	RÉVISION : 6	DATE : 2023-06-02	PAGE : 6 DE 10

2.2 Choix des points limites d'intervention éthique

2.2.1 Procédures

- Pendant un projet pilote visant à déterminer les points limites d'intervention éthique, observer les animaux de manière appropriée pour déterminer les différentes complications possibles ou stades de la maladie (voir Annexe I)
- Utiliser des données expérimentales objectives pour déterminer le moment où une action sera entreprise
- Utiliser, si possible, des systèmes d'évaluation quantitatifs des différents points à observer : poids corporel, changements de comportement, apparence physique

Tableau 1. Perte de poids chez l'animal (exemple)

0	Normal
1	Perte de poids < 10 %
2	Perte de poids entre 10 et 15 %
3	Perte de poids > 20 %.

2.3 Exemple de points limites de base pour l'intervention éthique :

2.3.1 Perte de poids

- Perte de poids rapide ou progressive supérieure à 20 % : réduction importante de la prise alimentaire (eau et nourriture)
- Perte de poids ininterrompue pendant plus de 5 jours : signes évidents d'atrophie musculaire ou d'émaciation

2.3.2 Masses tumorales sous cutanée

- Dès l'apparition d'une tumeur sous-cutanée, l'animal doit être observé fréquemment.
- Masse tumorale excédant 10% du poids corporel de l'animal (en cas de masse multiple, il faut tenir compte de la charge tumorale combinée). Le poids de référence est le poids de l'animal au moment de l'implantation de la tumeur ou le jour de sa détection. Considérer que chaque tumeur pèse 1g/cm³ Masse ulcérée, infectée ou nécrotique de 1,5 cm³ chez la souris ou 10 cm³ chez le rat. Interférence de la masse avec une fonction normale du corps.
- Surveillez le poids de l'animal. La souris ne doit pas perdre plus de 20% de son poids initial. Il faut tenir compte de la grosseur de la tumeur quand on prend le poids, une grosse tumeur augmente le poids de l'animal. En cas de doute fiez-vous à l'état de chair, un l'animal peut être émacié sans avoir perdu plus de 20 % de son poids. En règle générale un état de chair de maigreur avancée ou d'émaciation est considéré comme un point limite d'intervention éthique (état de chair 1 et 2).

2.3.3 Masse intra péritonéale

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)			
TITRE : DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		NO PNF : 800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : 2004-10-01	RÉVISION : 6	DATE : 2023-06-02	PAGE : 7 DE 10

- Dès la détection ou la suspicion d'une tumeur, l'animal doit être observé fréquemment.
- Faites une palpation abdominale pour surveiller la grosseur de la masse et la présence ou non de métastases.
- Surveillez le poids de l'animal. La souris ne doit pas perdre plus de 20% de son poids initial. Il faut tenir compte de la grosseur de la tumeur et de la présence possible d'ascite quand on prend le poids, une grosse tumeur ou une ascite abondante augmentent le poids de l'animal. En cas de doute fiez-vous à l'état de chair, un l'animal peut être émacié sans avoir perdu plus de 20 % de son poids. En règle générale un état de chair de maigreur avancée ou d'émaciation est considéré comme un point limite d'intervention éthique (état de chair 1 et 2).
- Surveillez pour des signes de douleur (dos courbé, diminution du niveau d'activité,

2.3.4 Dermatite ulcérate

- Vue leur sévérité, les lésions de dermatites ulcérate nécessitent un traitement approprié dès leur détection.
- Les points limites d'interventions nécessitant l'arrêt du protocole ou l'euthanasie de l'animal incluent : la présence de lésion au niveau de la tête nuisant à la vision ou à l'alimentation de l'animal, la présence de lésion ou de cicatrisation qui nuisent à la locomotion, la progression incontrôlable de la lésion malgré l'instauration d'un traitement, La présence de lésion sur plus de 20% de la surface corporelle de l'animal ou la présence de lésions profondes (avec exposition du muscle sous-jacent).

2.3.5 Critères additionnels possibles (liste non exhaustive)

- Dyspnée, râles
- Hypothermie
- Ictère ou jaunisse
- Diminution marquée de l'activité
- Léthargie, inconscience, état de choc
- Dystocie
- Hémorragie
- Pâleur des extrémités ou des muqueuses
- Dos voûté, position anormale, décubitus latéral
- Mauvais état du pelage
- Coloration anormale du pelage (urine, selles, larmes, sang)
- Vocalisations

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)			
TITRE : DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		NO PNF : 800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : 2004-10-01	RÉVISION : 6	DATE : 2023-06-02	PAGE : 8 DE 10

- Déshydratation
- Distension abdominale
- Automutilation
- Tremblements, paralysie, incoordination motrice
- Hydrocéphalie, problèmes de dentition récurrents
- Boiterie de non appui, associée ou non à un changement de conformation du membre ou à une lésion ouverte, (fracture, infection, dislocation d'une articulation).
- Pododermatite ne répondant pas au traitement
- Prolapse anal hémorragique ou ulcéré
- Constipation chronique

2.4 Communication des points limites au niveau de l'animalerie

Les équipes de recherche complètent la section sur les points limites d'intervention éthique du formulaire d'utilisation des animaux (protocoles CDEA). Cette section du formulaire sera imprimée et placée dans le cartable de la pièce d'hébergement où sont placés les animaux afin de faciliter la gestion, la prise de décision et la mise en place de correctifs rapides pour le bien-être animal.

Tout formulaire de suivi des points limites d'intervention éthique (ex : registre de poids, registre de la taille tumorale, etc.) doit être disponible dans la pièce d'hébergement pour être consulté au besoin par l'équipe des soins vétérinaires. Il peut s'agir de registres papiers ou de registres informatisés dans l'outil de suivi Vivarium.

3 RÉFÉRENCES

- CCPA, Lignes directrices : Animaux transgéniques, 1998.
- CCPA, Lignes directrices : La détermination de points limites scientifiques, de points d'intervention éthique et de points limites cumulatifs, mars 2022.
- FELASA, Pain and Distress in Laboratory Rodents and Lagomorphs, Laboratory Animals, pp. 97-112, 1994.
- Morton, D.B., A Systemic Approach for Establishing Humane Endpoints, ILAR Journal, V41, 2000.
- UKCCCR, UKCCCR Guidelines of the Welfare of Animals in Experimental Neoplasia, 1997.
- Toth., A. Defining the Moribund Condition as an Experimental Endpoint for Animal Research, ILAR Journal, V41, 2000.
- Wallace. J., Humane Endpoints and Cancer Research, ILAR Journal, V41, 2000.

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)			
TITRE :		NO PNF :	
DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR :	RÉVISION :	DATE :	PAGE :
2004-10-01	6	2023-06-02	9 DE 10

4 FORMULAIRE

N/A

PROCÉDURE NORMALISÉE DE FONCTIONNEMENT (PNF)			
TITRE : DÉTERMINATION DES POINTS LIMITES D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET DES POINTS LIMITES CUMULATIFS EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE		NO PNF : 800-EXA-02	
DATE D'ENTRÉE EN VIGUEUR : 2004-10-01	RÉVISION : 6	DATE : 2023-06-02	PAGE : 10 DE 10

ANNEXE I

Observations de la cage :

- qualifier l'état et la quantité des fèces et de l'urine
- Présence de sang ou autres souillures sur les parois de la cage

Observations du comportement de l'animal :

- fréquence des comportements normaux
- intensité de la réponse aux stimuli augmentée ou diminuée
- stéréotypies présentes ou absentes
- isolement

Observations de l'apparence générale de l'animal :

- posture normale ou anormale
- mauvais état du pelage, sécrétions grasses, porphyrines
- yeux mi-clos
- amaigrissement évident
- distension abdominale
- détérioration de la condition physique

Quantification du poids de l'animal selon :

- âge
- sexe
- poids initial de l'animal
- indice de masse corporel (fonte musculaire ou non)
- attitude

Observations de l'animal pour signes d'infection, de douleur :

- présence d'écoulement
- hyperthermie/hypothermie
- dépression
- dépressionvocalisation et automutilation
- isolement
- posture anormale, dos voûté, démarche anormale
- agressivité

Observations des masses :

- taille/volume
- infection, ulceration ou nécrose
- interférence avec les fonctions vitales de l'animal
- évidence de douleur