



Canadian Council on Animal Care
Conseil canadien de protection des animaux



**Lignes directrices du CCPA :
les procédures scientifiques
(Partie A – L'administration de substances
et l'échantillonnage biologique)**

Date de publication : Mars 2025

© Conseil canadien de protection des animaux, 2025

ISBN : 978-1-998370-06-1

190, rue O'Connor, bureau 800
Ottawa (Ontario) K2P 2R3

www.ccac.ca

REMERCIEMENTS

Le conseil d'administration du Conseil canadien de protection des animaux (CCPA) remercie les membres du sous-comité sur l'administration de substances et l'échantillonnage biologique pour leur expertise nécessaire à l'élaboration des lignes directrices. Le conseil d'administration tient également à souligner la contribution essentielle de toutes les personnes qui ont présenté des suggestions au cours des deux périodes d'examen du document, et les membres du comité des normes et du comité d'évaluation et de certification qui ont fourni au sous-comité de lignes directrices des conseils importants. De plus, le conseil d'administration exprime ses remerciements à l'équipe de projet du Secrétariat du CCPA pour son excellent travail ainsi qu'au groupe consultatif de la traduction (Dr Sylvain Bourgoïn, Dre Julie Gervais et Mme Kristyn Fournier) pour la vérification de la version française. Enfin, le CCPA est reconnaissant envers ses bailleurs de fonds, les Instituts de recherche en santé du Canada et le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada. Sans leur soutien, le CCPA ne pourrait s'acquitter de son mandat actuel.



Madame Catherine Rushton
Présidente du conseil d'administration du CCPA



Monsieur Pierre Verreault
Directeur général du CCPA

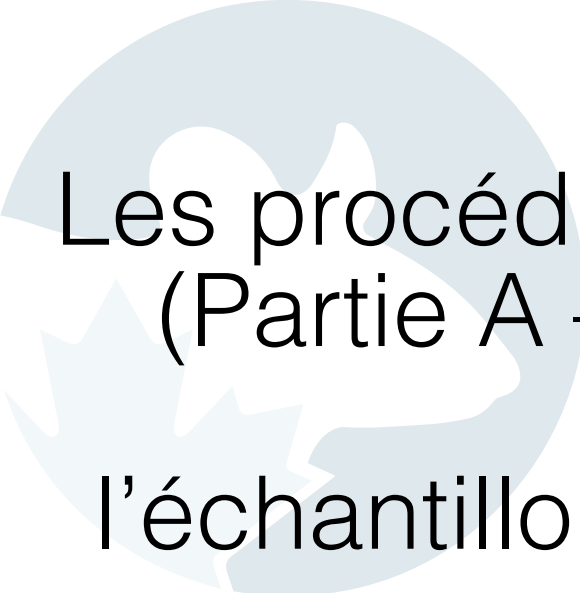
SOUS-COMITÉ SUR L'ADMINISTRATION DE SUBSTANCES ET L'ÉCHANTILLONNAGE BIOLOGIQUE

Dre Shawn Davis (présidente), University of Toronto Mississauga
Dr Jamie Ahloy-Dallaire, Université Laval
Dr Divakar Ambrose, University of Alberta
Dr Rudy Boonstra, University of Toronto Scarborough
M. Benoît Chambaron, Sunnybrook Health Sciences Centre
Dre Aurore-Dodelet-Devillers, Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill
Dr Mark Fast, University of Prince Edward Island
Dre Leanna Grenwich, University of Alberta
Dre Shereen Hamza, University of Alberta
Mme Aline Hudon, Saint-Pascal, Québec
Dr Jason Treberg, University of Manitoba
Dre Mélanie Tremblay, University of Toronto
Dre Daphnée Veilleux-Lemieux, Université Laval
Mme Natasha Yates, Charles River Laboratories Canada

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE.....	1
SOMMAIRE DES PRINCIPES DIRECTEURS.....	2
1. INTRODUCTION	4
1.1 Principes généraux.....	4
1.2 Points à prendre en compte selon l'espèce	5
1.3 Planification avant la procédure.....	5
1.3.1 Objectifs scientifiques	5
1.3.2 Technique	6
1.4 Points limites scientifiques, points d'intervention éthique et suivi après la procédure	8
1.5 Études pilotes.....	9
2. ADMINISTRATION DE SUBSTANCES.....	10
2.1 Propriétés de la substance à administrer	10
2.2 Véhicules d'administration	11
2.3 Préparation de la substance	12
2.3.1 Préparation pharmaceutique et excipients.....	12
2.3.2 Propriétés physicochimiques	12
2.4 Température.....	13
2.5 Effet de l'alimentation et du jeûne.....	13
2.6 Quantités administrées.....	14
2.7 Voies d'administration.....	14
2.7.1 Sédatation et anesthésie	15
2.7.2 Voie entérale.....	15
2.7.3 Voies parentérales.....	17
2.7.4 Topique	25
3. ÉCHANTILLONAGE BIOLOGIQUE	26
3.1 Prélèvement sanguin	27
3.1.1 Volumes de prélèvement sanguin (avec survie)	27
3.1.2 Méthodologie de prélèvement sanguin (avec survie)	29
3.1.3 Sites de prélèvement sanguin (avec survie).....	31
3.1.4 Sites de prélèvement sanguin à éviter	38
3.1.5 Sites de prélèvement sanguin (suivi d'une euthanasie)	39
3.2 Prélèvements urinaires et fécaux.....	40
3.2.1 Prélèvements urinaires.....	41
3.2.2 Prélèvements fécaux.....	42

3.3	Échantillonnage gastro-intestinal	42
3.4	Prélèvement de liquide céphalorachidien.....	43
3.5	Liquide synovial	44
3.6	Lait	44
3.7	Salive.....	45
3.8	Sperme.....	45
3.9	Biopsie tissulaire.....	45
3.10	Prélèvement tissulaire.....	46
3.11	Collecte de liquides utérins et d'embryons	46
RÉFÉRENCES		47
ANNEXE 1		
LISTE DE VÉRIFICATION POUR LA PLANIFICATION DE PROCÉDURES D'ADMINISTRATION DES SUBSTANCES.....		66
ANNEXE 2		
VOLUMES POUR L'ADMINISTRATION DE SUBSTANCES SELON L'ESPÈCE ANIMALE		68
ANNEXE 3		
CALIBRES D'AIGUILLE ET DE CANULE SELON L'ESPÈCE ANIMALE		73
ANNEXE 4		
SITES ET VOLUMES DE PRÉLÈVEMENT SANGUIN		74
ANNEXE 5		
VALEURS HÉMATOLOGIQUES SELON L'ESPÈCE ANIMALE.....		78
GLOSSAIRE		79



Les procédures scientifiques (Partie A – L’administration de substances et l’échantillonnage biologique

PRÉFACE

Le Conseil canadien de protection des animaux (CCPA) est l’organisme national responsable de l’élaboration, de la mise en œuvre et de l’encadrement de normes de soins et d’utilisation éthiques des animaux dans le domaine scientifique au Canada. Il fonctionne sur le principe de l’examen par les pairs. Les normes du CCPA sont élaborées à partir de l’interprétation actuelle des données probantes et de conseils d’experts.

Les *Lignes directrices du CCPA : les procédures scientifiques (Partie A – L’administration de substances et l’échantillonnage biologique)* font partie d’une série de lignes directrices en matière de soins et d’utilisation éthiques des animaux dans les activités scientifiques, y compris les animaux sauvages sur le terrain ou dans une animalerie et les animaux appartenant à des tiers. Cette série a pour but d’uniformiser l’information pour les auteurs de protocoles, les comités de protection des animaux, les responsables des animaleries, les vétérinaires, les techniciens en santé animale et le personnel de soins afin de leur permettre d’améliorer les soins prodigués aux animaux et le mode d’exécution des activités scientifiques. Pour des conseils sur l’application de ces lignes directrices à une espèce ou à un groupe d’animaux, veuillez consulter les lignes directrices du CCPA sur le type d’animal pertinent.

Les présentes lignes directrices décrivent les principes de l’administration de substances et de l’échantillonnage biologique.

Ce document précise les normes que doivent respecter les détenteurs du certificat de Bonnes pratiques animales – BPA^{MD} du CCPA. Pour les activités scientifiques menées au Canada ou à l’étranger, les auteurs de protocoles qui travaillent pour des établissements certifiés par le CCPA sont assujettis aux présentes lignes directrices en plus de devoir suivre la législation et la réglementation sur les soins et l’utilisation éthiques des animaux en vigueur dans le pays où est menée l’activité scientifique.

SOMMAIRE DES PRINCIPES DIRECTEURS

Les principes directeurs suivants sont un sommaire des éléments les plus importants de l'administration des substances aux animaux et des procédures d'échantillonnage biologique. Ces principes directeurs sont inclus dans le présent document avec des renseignements complets et des références à l'appui pour fournir un contexte et un soutien à leur mise en œuvre. Dans ce document, l'emploi du verbe « devoir » au présent de l'indicatif (« doit ») indique une obligation à respecter sans exception. Quant à son emploi au conditionnel présent (« devrait »), il indique une obligation pour laquelle toute exception doit être justifiée auprès d'un comité de protection des animaux et approuvée par ce dernier.

1. INTRODUCTION

Principe directeur 1

L'administration de substances et l'échantillonnage biologique devraient être réalisés de façon à réduire autant que possible les effets négatifs sur le bien-être de l'animal.

Section 1.1 Principes généraux, p. 4

Principe directeur 2

Les décisions relatives au choix de l'espèce et aux autres caractéristiques pertinentes de l'animal pour l'administration d'une substance ou l'échantillonnage biologique doivent être justifiées scientifiquement dans le protocole d'utilisation d'animaux.

Section 1.2 Points particuliers à examiner selon l'espèce, p. 5

Principe directeur 3

Des points limites scientifiques, des points d'intervention éthique et des procédures de suivi après la procédure doivent être établis et approuvés par un comité de protection des animaux pour les études faisant appel à l'utilisation d'animaux.

Section 1.4 Points limites scientifiques, points d'intervention éthique et suivi après la procédure, p. 8

2. ADMINISTRATION DE SUBSTANCES

Principe directeur 4

Les propriétés des substances à administrer et le véhicule d'administration doivent être définis en rapport aux effets probables sur l'animal.

Section 2 Administration de substances, p. 10

Principe directeur 5

Le véhicule d'administration choisi ne devrait pas causer du tort aux animaux.

Section 2.3 Véhicules d'administration, p. 11

Principe directeur 6

Les doses devraient être réduites au minimum, en fonction de l'espèce animale, de la préparation et de la voie d'administration de la substance.

Section 2.6 Quantités administrées, p. 14

Principe directeur 7

La voie d'administration devrait être choisie en fonction de l'objectif de l'expérience, de l'espèce animale, des effets possibles sur le bien-être de l'animal que peut avoir la technique d'administration, des propriétés de la substance, de la fréquence prévue d'administration, ainsi que des effets potentiels des propriétés de la préparation sur le bien-être animal.

Section 2.7 Voies d'administration, p. 15

3. ÉCHANTILLONNAGE BIOLOGIQUE

Principe directeur 8

L'espèce et le site d'échantillonnage doivent être choisis avec soin pour réduire autant que possible les effets négatifs possibles sur le bien-être animal.

Section 3. Échantillonnage biologique, p. 26

Principe directeur 9

Les volumes sanguins prélevés doivent respecter les limites en fonction de l'animal.

Section 3.1.1. Volumes de prélèvement sanguin (avec survie) et Annexe 4 Sites et volumes de prélèvement sanguin par espèce, p. 27

Principe directeur 10

Le site devrait être choisi en fonction de la fréquence prévue des prélèvements.

Section 3.1.3 Sites de prélèvement sanguin (avec survie), p. 31

Principe directeur 11

Le prélèvement sanguin suivi d'une euthanasie doit être réalisé seulement après qu'une autre méthode a servi à rendre l'animal inconscient.

Section 3.1.5 Sites de prélèvement sanguin (suivi d'une euthanasie), p. 39

1 INTRODUCTION

Dans ce document, l'emploi du verbe « devoir » au présent de l'indicatif (« doit ») indique une obligation à respecter sans exception. Quant à son emploi au conditionnel présent (« devrait »), il indique une obligation pour laquelle toute exception doit être justifiée auprès d'un comité de protection des animaux et approuvée par ce dernier.

L'administration de substances et l'échantillonnage biologique sont des procédures employées dans un vaste éventail d'activités scientifiques faisant appel à l'utilisation d'animaux.

Les auteurs de protocoles (chercheurs, formateurs, directeurs d'études) doivent collaborer avec les vétérinaires et les comités de protection des animaux pour améliorer leurs études afin d'atteindre leurs objectifs de recherche tout en réduisant au minimum les effets négatifs sur le bien-être des animaux. Les présentes lignes directrices s'appliquent à toute procédure effectuée dans le cadre d'une activité scientifique (recherche, enseignement ou formation, essais), et les principes directeurs qui suivent ont été élaborés pour fournir de l'information sur des procédures d'administration de substances et d'échantillonnage biologique et établir les limites appropriées quant au volume administré ou prélevé.

1.1 PRINCIPES GÉNÉRAUX

Principe directeur 1

L'administration de substances et l'échantillonnage biologique devraient être réalisés de façon à réduire autant que possible les effets négatifs sur le bien-être de l'animal.

Lorsque l'on administre une substance ou que l'on prélève un échantillon biologique sur un animal, quelle que soit la voie employée, on devrait adopter des pratiques vétérinaires reconnues (ACMAL, 2020).

La manière utilisée pour l'administration de substances et le prélèvement d'échantillons biologiques chez les animaux peut avoir des effets importants sur le bien-être de l'animal et ensuite sur la valeur scientifique des résultats. Une fois que l'espèce à utiliser a été sélectionnée, le protocole devrait être adapté pour raffiner davantage les procédures et réduire les effets négatifs sur le bien-être sur l'animal (voir les sections 1.3.2.2., « Manipulation de l'animal », et 1.3.2.4, « Méthodologie expérimentale »). Le raffinement de ces procédures est l'occasion d'améliorer à la fois le bien-être de l'animal et les résultats scientifiques (Diehl et coll., 2001; Turner et coll., 2011a; Graham et coll., 2015; Peterson et coll., 2017). Les bienfaits pour le bien-être sont largement reconnus. Les bienfaits pour la science découlent quant à eux de la qualité supérieure des données obtenues par des études mieux préparées et par la réduction de la variabilité associée à un état de bien-être négatif chez les animaux (p. ex. Stuart et Robinson, 2015; Barbee et Turner, 2019). La réduction de la variabilité peut ultimement entraîner une réduction du nombre d'animaux requis pour une étude en particulier.

Toutefois, bien que la diminution du nombre d'animaux requis par un bon plan d'étude et une attention portée à chacune des étapes détaillées d'une procédure soit importante, la réduction des effets négatifs sur le bien-être animal de chaque animal devrait être l'objectif premier (Morton et coll., 2001).

Les procédures ne devraient pas être effectuées dans les salles d'hébergement des animaux, sauf si leurs effets négatifs sur le bien-être autant des sujets de l'étude que des autres animaux hébergés dans la salle sont minimes ou nuls. Des mesures devraient être prises pour réduire au minimum les effets négatifs possibles chez les autres animaux à proximité (CCPA, 2024).

1.2 POINTS À PRENDRE EN COMPTE SELON L'ESPÈCE

Principe directeur 2

Les décisions relatives au choix de l'espèce et aux autres caractéristiques pertinentes de l'animal pour l'administration d'une substance ou l'échantillonnage biologique doivent être justifiées scientifiquement dans le protocole d'utilisation d'animaux.

Le choix de l'animal utilisé (c'est-à-dire de l'espèce, de la souche ou de la lignée, de l'âge, du sexe et de toute autre caractéristique pertinente, y compris le fournisseur) devrait s'appuyer sur la voie d'administration et la posologie du composé, ainsi que sur la méthode d'échantillonnage, y compris le volume et la fréquence (CCPA, 2006). Par exemple, certaines lignées d'espèces communes en laboratoire sont plus dociles et plus faciles à manipuler pour l'administration de doses et le prélèvement d'échantillons. Selon l'objectif scientifique du protocole, on pourrait choisir l'espèce, la souche ou la lignée, en particulier pour réduire les effets négatifs non nécessaires de la procédure sur le bien-être de l'animal (Morton et coll., 2001; Schapiro et Everitt, 2006).

1.3 PLANIFICATION AVANT LA PROCÉDURE

La préparation peut réduire le risque que des problèmes surviennent durant les procédures. On peut créer des listes de vérification pour la planification expérimentale afin de s'assurer que tous les facteurs ont été pris en compte; ces facteurs devraient avoir été évalués pour toute procédure normalisée de fonctionnement (PNF) ou protocole de recherche (Turner et coll., 2011a; Morton et coll., 2001). Une liste de vérification pour la planification des procédures, adaptée de Morton et ses collègues (2001), est fournie à l'annexe 1.

1.3.1 Objectifs scientifiques

Il importe de considérer l'ensemble des objectifs scientifiques de l'étude et d'établir la meilleure approche à employer. L'objectif de l'activité scientifique devrait être atteint en utilisant les voies d'administration et d'échantillonnage et les schémas posologiques les plus appropriés. Ces voies devraient être vérifiées (p. ex. un examen approfondi de la documentation et des études pilotes, en consultation avec un vétérinaire et d'autres spécialistes; voir la section 1.5, « Études pilotes »), avant de commencer le protocole (CCPA, 2022). Comme pour toute étude faisant appel à l'utilisation d'animaux, la méthodologie doit être décrite avec précision dans le protocole et devrait comprendre les éléments nécessaires pour aider les comités de protection des animaux à prendre des décisions informées sur l'éthique des travaux proposés et pour répondre aux exigences de déclaration de l'étude (p. ex. les lignes directrices PREPARE (Smith et coll., 2017) et les lignes directrices ARRIVE (Percie du Sert et coll., 2020)). On devrait notamment y présenter une justification du choix des

espèces, de la souche ou de la lignée, de l'âge et du sexe, et les procédures devraient être appropriées à l'âge de l'animal et pourraient avoir des effets différents selon le sexe des animaux (IRSC, 2018). À moins d'une justification scientifique pertinente, les études biomédicales devraient inclure à la fois les animaux mâles et femelles (IRSC, 2018). Des points limites scientifiques doivent être clairement décrits (voir la section 1.4, « Points limites scientifiques, points d'intervention humaine et suivi après la procédure »; Morton et coll., 2001; CCPA, 2022).

1.3.2 Technique

Les techniques d'administration de substances ou d'échantillonnage biologique comprennent la voie à utiliser, la manipulation physique des animaux et la compétence de l'intervenant. On devrait repérer les problèmes techniques potentiels (p. ex. problèmes liés à la contention de l'animal ou à l'obtention du volume requis pour l'échantillon) et les effets négatifs de la technique sur le bien-être des animaux. On devrait consulter la littérature et des experts pour choisir les techniques les plus appropriées. Dans le cadre de ce processus, un plan d'urgence et des points d'intervention adéquats doivent être clairement décrits (voir la section 1.4, « Points limites scientifiques, points d'intervention éthique et suivi après la procédure » (CCPA, 2022); Morton et coll., 2001). Un protocole de formation avec des critères de compétence concrets doit être mis en œuvre pour s'assurer que la technique est bien comprise et atténuer les problèmes techniques.

1.3.2.1 Voie d'administration

On doit déterminer la voie d'administration ou la procédure d'échantillonnage la plus appropriée. Si plusieurs voies d'administration ou d'échantillonnage permettent d'obtenir les mêmes résultats, on devrait retenir la moins susceptible d'avoir des effets négatifs sur le bien-être de l'animal. De plus, si la procédure doit être répétée, la voie devrait être appropriée pour réaliser plusieurs administrations ou prélèvements d'échantillons biologiques. On doit effectuer une recherche documentaire et consulter les vétérinaires et d'autres scientifiques spécialisés en la matière pour recenser les méthodologies utilisées dans d'autres études ayant donné de bons résultats en matière de bien-être animal. Beaucoup de méthodes répandues d'administration et d'échantillonnage biologique nécessitent une contention, une sédation ou une anesthésie générale. Lors du choix de la solution, de la voie d'administration ou d'échantillonnage et de la fréquence, on devrait donc évaluer les effets que l'utilisation prévue peut avoir dans (voir la section 2, « Administration de substances », et la section 3, « Échantillonnage biologique »).

1.3.2.2 Manipulation de l'animal

Des techniques de manipulation et de contention ayant peu d'effets sur le bien-être des animaux devraient être mises en place (Marcotte et coll., 2021; Russo et coll., 2021). La première étape de toute étude devrait être d'habituer les animaux à leur nouvel environnement. Même si la contention est de courte durée, on devrait recourir à la méthode la plus confortable pour les animaux et ces derniers devraient au préalable être accoutumés à être maintenus dans la position de l'administration ou de l'échantillonnage afin que tout effet négatif sur leur bien-être soit réduit au maximum au moment de la procédure (CCPA, 2017; McMillan et coll., 2014; Meijer et coll., 2006; Morton et coll., 2001).

Beaucoup d'espèces s'habituent à des personnes en particulier; il peut donc être utile pour le personnel qui réalisera la procédure de développer une relation avec l'animal en amont.

Pour les études sur le terrain, la manipulation risque d'avoir des effets négatifs plus importants sur le bien-être des animaux sauvages que sur celui d'animaux similaires hébergés dans des animaleries et habitués aux manipulations (CCPA, 2023).

Lorsque des procédures d'administration de substances ou d'échantillonnage biologique sont réalisées peu fréquemment, mais sur une longue période, les animaux devraient être manipulés régulièrement pour aider à réduire tout effet négatif sur le bien-être au moment de la procédure (Ujita et coll., 2021). Il y a des exceptions à cette règle générale (p. ex. les nouveau-nés, les animaux qui ont tendance à ne pas s'habituer à la manipulation, les animaux sauvages) où les manipulations préalables peuvent accroître les effets négatifs sur le bien-être associés aux procédures. Dans ces cas, on devrait employer des techniques de manipulation limitant les effets sur le bien-être des animaux. Par exemple, il est peu probable que les souris s'habituent aux techniques de manipulation traditionnelles (c'est-à-dire prendre l'animal par la queue), mais les techniques de manipulation qui limitent les effets sur le bien-être, par exemple celle de faire entrer la souris dans un tunnel puis de saisir le tunnel, rendent la manipulation et la contention subséquente (p. ex. tenir l'animal par la peau du cou) moins désagréables pour l'animal et plus faciles pour le préposé aux animaux (Gouveia et Hurst, 2019). Certaines espèces animales (p. ex. les chiens, les primates non humains) peuvent être habituées à la manipulation (Clay et coll., 2009) ou entraînées à coopérer avec le préposé aux animaux durant la manipulation et l'administration de substances, ce qui peut contribuer à réduire les effets négatifs sur le bien-être animal. Par ailleurs, les animaux hébergés avec d'autres déjà habitués à la manipulation peuvent apprendre à être moins craintifs (de Lima Rocha et coll., 2017). Des méthodes de conditionnement par récompense (renforcement positif) qui ne nuisent pas à l'étude devraient être employées pour encourager les animaux à participer aux procédures d'administration et d'échantillonnage (voir les lignes directrices du CCPA propres à des types d'animaux et d'autres documents de références (p. ex. Morton et coll., 2001)). Il n'est pas toujours nécessaire d'utiliser des récompenses alimentaires pour le renforcement positif, puisque même de courtes interactions agréables avec les humains rendent les manipulations subséquentes moins désagréables (p. ex. le « chatouillement » chez les rats (LaFollette et coll., 2017)).

1.3.2.3 Personnel

Les membres du personnel qui participent aux procédures doivent maîtriser les techniques. Ils doivent avoir accès à un programme de formation bien conçu qui devrait permettre d'évaluer leurs compétences. On devrait choisir le personnel le plus apte à réaliser l'intervention, soit la manipulation des animaux et la procédure elle-même. On doit prévoir des ressources suffisantes en personnel pour assurer la contention, l'administration ou l'échantillonnage, et la surveillance des animaux après la procédure (certaines procédures peuvent être réalisées par une personne seule, à condition qu'elle détienne les compétences requises). Le personnel directement responsable de la surveillance du bien-être des animaux doit connaître les points limites scientifiques, les points d'intervention éthique et le plan d'action à suivre si les points limites ou les points d'intervention sont atteints (Morton et coll., 2001; CCPA, 2022).

1.3.2.4 Méthodologie de l'étude

Lors de la planification d'une expérience et de l'évaluation du protocole, il convient de revoir les méthodes d'administration de substances et d'échantillonnage afin de les raffiner autant que possible (Turner et coll., 2011a). Par exemple, un plan expérimental en carré latin peut servir à établir les doses appropriées (p. ex. pour un nouveau médicament ou pour une utilisation conjointe dans le cadre d'études de comportement (NC3Rs, s.d.-c; Fry, 2013; Fry et coll., 2022)), et l'expérience au complet peut être conçue au départ pour un petit nombre d'animaux (voir la section 1.5, « Études pilotes »). Il existe plusieurs autres méthodes permet-

tant de concevoir des études de doses. Le NC3Rs Experimental Design Assistant est une ressource utile à la conception expérimentale (NC3Rs, s.d.-c).

Des complications peuvent survenir en lien avec la méthode d'administration, avec des facteurs associés à la substance administrée ou l'échantillon biologique prélevé (p. ex. composition de la solution ou volume prélevé ou administré), ou encore avec l'animal utilisé (p. ex. espèce, souche ou lignée, âge, sexe). L'équipe de l'étude devrait connaître ces effets négatifs potentiels et en tenir compte pour éviter qu'ils aient une incidence sur d'autres aspects de la méthodologie et pour interpréter correctement les résultats (Turner et coll., 2011a).

S'il est probable que les procédures causent de la douleur aux animaux, l'anesthésie et l'analgésie devraient être utilisées (*Lignes directrices du CCPA : les procédures scientifiques (Partie B – L'analgésie, l'anesthésie et les interventions chirurgicales)* (CCPA, 2025)). L'effet de l'anesthésique et de l'anesthésie sur l'animal ainsi que l'interaction possible avec les procédures scientifiques doivent être évalués (Peterson et coll., 2017). Comme la priorité devrait être de réduire les effets négatifs sur le bien-être tout en maintenant la validité des résultats, on devrait évaluer les effets possibles du non-recours à l'anesthésie et à l'analgésie.

1.4 POINTS LIMITES SCIENTIFIQUES, POINTS D'INTERVENTION ÉTHIQUE ET SUIVI APRÈS LA PROCÉDURE

Principe directeur 3

Des points limites scientifiques, des points d'intervention éthique et des procédures de suivi doivent être établis et approuvés par un comité de protection des animaux pour les études faisant appel à l'utilisation d'animaux.

Les comités de protection des animaux doivent s'assurer que les auteurs de protocole et les vétérinaires qui participent à l'étude ont convenu au préalable des points limites scientifiques, des points d'intervention éthique et du suivi propre à la procédure d'administration ou d'échantillonnage. Ils doivent également s'assurer que des points limites cumulatifs sont établis lorsque plusieurs procédures sont effectuées sur le même animal (voir les *Lignes directrices du CCPA : la détermination de points limites scientifiques, de points d'intervention éthique, et de points limites cumulatifs* (CCPA, 2022) et *Lignes directrices du CCPA : l'évaluation du bien-être animal* (CCPA, 2021)).

La mort ne devrait pas être un point limite acceptable dans les études. Les auteurs de protocoles doivent collaborer avec les vétérinaires et les comités de protection des animaux afin de déterminer les prédicteurs précoces de tout point limite scientifique à l'effet grave. On devrait utiliser d'autres points limites, et ce, même pour les essais réglementaires (OCDE, 2000). Si un essai réglementaire exige la mort comme point limite, on devrait consulter l'organisme de réglementation compétent pour trouver une solution de rechange à l'essai ou de justifier un point limite scientifique plus précoce ou moins grave (RSPCA, 2019).

Le personnel directement responsable du bien-être animal doit connaître les points limites scientifiques et les points d'intervention éthique, de même que le plan d'action à suivre si ces points sont atteints (Morton et coll., 2001; CCPA, 2022).

Le plan d'action devrait inclure les éléments suivants :

- une limite de la gravité des effets sur le bien-être pour les voies d'administration ou les méthodes d'échantillonnage invasives (p. ex. injection ou saignement rétro-orbitaire, injection intracrânienne)
- une entente pour cesser l'administration d'une substance à l'essai en cas d'effets indésirables imprévus nuisant au bien-être de l'animal
- une limite du nombre de tentatives de prélèvement d'un échantillon
- une entente pour l'arrêt de la procédure si un effet négatif imprévu affecte le bien-être de l'animal

Les animaux doivent être étroitement surveillés pendant et après la procédure afin de s'assurer qu'ils reçoivent tous les traitements préétablis et de mettre en place un suivi en cas d'effets négatifs sur leur bien-être. Si des effets indésirables imprévus (y compris des effets post-procédure) sont notés lors du suivi, ceux-ci doivent être signalés à l'équipe de recherche et les mesures prévues dans de tels cas doivent être prises, comme convenu avec le vétérinaire.

Le processus de suivi (p. ex. les signes cliniques et les listes de contrôle) peut être mis au point et validé dans le cadre d'une étude pilote.

1.5 ÉTUDES PILOTES

Les études pilotes – études à petite échelle qui incluent de petits groupes d'animaux – sont importantes d'un point de vue éthique et scientifique pour déterminer la conception et les paramètres les plus appropriés à utiliser dans les études complètes (Johnson et Besselsen, 2002). Les études pilotes permettent également d'établir des points d'intervention éthique (CCPA, 2022).

La réduction des effets négatifs sur le bien-être animal peut passer par une méthodologie améliorée et une surveillance accrue; les perfectionnements apportés devraient être validés au moyen d'études pilotes.

Si les données disponibles ne permettent pas d'établir au préalable les points limites scientifiques, des études pilotes devraient être menées pour déterminer le point le plus précoce où l'activité scientifique peut être interrompue. Les études pilotes pour déterminer des points limites appropriés doivent être axées sur le bien-être animal et non sur la production de données scientifiques utilisables.

Les études pilotes doivent toujours être approuvées par le comité de protection des animaux et les résultats doivent être examinés par ce comité avant d'autoriser le protocole complet de l'expérience suivante (CCPA, 2022).

Si la mise en commun des données de l'étude pilote et de l'étude principale est appropriée, elle devrait être planifiée et décrite dans le protocole, avec des indications claires sur les méthodes statistiques et leurs conséquences pour éviter tout biais potentiel (Thabane et coll., 2010; Moore et coll., 2011; NC3Rs, s.d.-b). Indépendamment des résultats, les informations concernant l'étude pilote devraient être incluses dans les publications liées à l'étude principale pour améliorer les connaissances sur les points limites validés et orienter les travaux futurs (NC3Rs, s.d.-b).

2 ADMINISTRATION DE SUBSTANCES

Principe directeur 4

Les propriétés des substances à administrer et le véhicule d'administration doivent être définis en rapport aux effets probables sur l'animal.

Lors de la préparation d'un protocole scientifique, les auteurs devraient collaborer avec le vétérinaire pour prendre pleinement en compte les propriétés de la substance et du véhicule d'administration et s'assurer que la préparation convient au site et à la voie d'administration, à l'espèce et au but de l'expérience (voir la section 2.3, « Préparation de la substance »). Le comité de protection des animaux devrait évaluer ces propriétés et leurs effets possibles chez les animaux durant le processus d'examen du protocole.

Conformément aux meilleures pratiques vétérinaires, on devrait utiliser des produits de qualité pharmaceutique pour garantir l'innocuité et la qualité des préparations administrées. La substance et le vecteur par lequel elle est administrée doivent être justifiés scientifiquement auprès du comité de protection des animaux et approuvés au préalable lorsque les produits fournis ne sont pas de qualité pharmaceutique. Les substances de qualité non pharmaceutique devraient être stérilisées afin de minimiser tout effet négatif sur le bien-être de l'animal. La concentration et la dose, la nature de la préparation et la puissance de certaines toxines (p. ex. lipopolysaccharides (Luchi et Morrison, 2000)) peuvent modifier les effets attendus et devraient être optimisées de façon à réduire les effets négatifs sur le bien-être de l'animal.

Lorsque de nouvelles préparations sont administrées, les études pilotes sont importantes pour trouver l'équilibre entre la dose tolérée et la dose efficace lorsque l'on ne connaît pas les effets de la substance chez la souche, l'âge et le sexe des animaux utilisés (voir section 1.5, « Études pilotes »; Morton et coll., 2001). Une étude pilote peut également être utile pour déterminer les volumes appropriés en fonction de la conception de l'étude.

2.1 PROPRIÉTÉS DE LA SUBSTANCE À ADMINISTRER

Il faut avoir toutes les informations disponibles sur la substance à administrer. Cela peut être particulièrement important si un produit de qualité pharmaceutique n'est pas disponible ou s'il s'agit d'une préparation interne ou d'un produit d'un fournisseur non pharmaceutique. On doit bien s'informer sur les effets probables d'une substance sur les animaux et prendre les mesures adéquates en cas d'effets négatifs sur le bien-être animal.

Dans le cas de substances toxiques ou irritantes, le choix de la voie d'administration devrait être établi de manière à réduire au minimum tout effet négatif imprévu sur le bien-être. Par ailleurs, les doses devraient être réduites le plus possible et administrées de manière à réduire au minimum les effets (p. ex. dose répartie en plusieurs points d'injection), leur fréquence d'administration devrait permettre de réduire les effets négatifs et des produits pharmaceutiques (anesthésiques, analgésiques, antibiotiques) devraient être utilisés pour réduire au minimum la gravité des effets sur le bien-être.

Lorsqu'il manque d'information sur la substance à administrer, la littérature portant sur des composés semblables devrait être consultée, notant que même des différences minimales (p. ex. isomères) peuvent avoir une énorme incidence sur les effets physiologiques. Si des données ont été publiées pour d'autres espèces, il peut être utile d'utiliser une équation pour trouver une dose équivalente afin d'établir le point de départ des études pilotes (Sharma et McNeill, 2009; Nair et Jacob, 2016). Cette méthode peut s'appliquer directement, car les équations allométriques permettent de normaliser la dose en fonction de la surface corporelle.

Par exemple, voici la formule pour calculer la dose chez le chien en fonction de celle chez le rat :

dose de chien (mg/kg) = dose de rat (mg/kg) x (K_m pour le rat/ K_m pour le chien).
La valeur K_m est obtenue en divisant le poids de référence de l'animal en kg par la surface du corps en m^2 (Erhírhie et coll., 2014).

2.2 VÉHICULES D'ADMINISTRATION

Principe directeur 5

Le véhicule d'administration choisi ne devrait pas causer du tort aux animaux.

Un véhicule est un support ou un autre moyen utilisé comme solvant ou diluant dans lequel la substance en question peut être administrée. Les aliments, les liquides (solvants ou solutions utilisés comme émulsifiant) et les poudres inertes peuvent servir de véhicule. Les véhicules devraient offrir une dissolution et une exposition à la substance d'intérêt optimales, mais ne devraient pas influencer les résultats obtenus pour le composé étudié. Idéalement, le véhicule choisi devrait être biologiquement inerte, n'avoir aucun effet sur les propriétés biophysiques de la substance et n'avoir aucun effet toxique sur les animaux à la quantité administrée. Si une composante du véhicule a des effets biologiques, la quantité totale de cette composante devrait être limitée, de sorte que les effets négatifs sur le bien-être soient réduits au minimum. Beaucoup de solvants conviennent seulement à certaines voies d'administration; on doit donc choisir le solvant en fonction de la voie d'administration visée (Thackaberry et coll., 2014; Gad et coll., 2016).

Dans certains cas, il est possible d'utiliser des aliments commerciaux qui incluent la substance à l'essai dans le régime alimentaire de l'animal. Lorsque les substances sont administrées en solution, l'eau stérile et la solution physiologique saline sont les solvants les plus fréquemment utilisés. On devrait utiliser un solvant organique approprié avec les composés insolubles dans l'eau. Idéalement, ce solvant ne devrait pas avoir d'effets pharmacologiques, devrait être stable dans les conditions d'utilisation, et ne devrait pas être toxique, irritant ou sensibilisant.

Les solides insolubles et les produits chimiques immiscibles pourraient être administrés en suspension ou en émulsion dans des agents de suspension, comme la gomme adragante, la méthylcellulose, les polysorbates et les conjugués de polyéthylène glycol (voir Gad et coll. (2016) pour de l'information sur les véhicules appropriés pour différentes espèces). Des produits comme Tween^{MC} et Cremophor^{MC} peuvent causer des réactions de type anaphylactique lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse chez certaines espèces (p. ex. chez les chiens (Qui et coll., 2012)).

2.3 PRÉPARATION DE LA SUBSTANCE

La préparation comprend la substance active et le véhicule (ou vecteur). La préparation doit rester liquide aux températures auxquelles elle sera utilisée – sauf pour l'administration par voie orale et les implants sous forme de gel – et devrait avoir un point d'ébullition qui permet la thermostérilisation au besoin. Pour les produits d'injection non aqueux, un temps d'absorption devrait être prévu avant une nouvelle administration.

2.3.1 Préparation pharmaceutique et excipients

La préparation pharmaceutique est le processus par lequel on combine des médicaments et des substances chimiques avec des produits appelés « excipients » pour créer un produit pouvant être administré. Un excipient est une substance naturelle ou synthétique combinée avec l'ingrédient actif d'un médicament pour créer un médicament actif final. Presque tous les médicaments en médecine humaine et vétérinaire contiennent des excipients (Narang et Boddu, 2015). Le choix de l'excipient optimal dépend de la formule du produit administré (p. ex. comprimés oraux, solution pour injection parentérale), de même que des propriétés physicochimiques de l'ingrédient pharmaceutique chimique ou actif. Les excipients sont classés selon leur fonction, et comprennent des produits comme les diluants, les agents de conservation et les véhicules ou les substances qui améliorent la solubilité de la substance d'intérêt. Les excipients jouent souvent un rôle essentiel pour assurer l'efficacité des médicaments, puisqu'ils peuvent servir à transporter la substance d'intérêt au site où il est destiné à agir ou encore à empêcher la substance d'être libérée trop tôt durant le processus d'assimilation pour éviter les lésions tissulaires, à la muqueuse gastrique par exemple. Une autre fonction importante des excipients est d'aider à la solubilisation de la substance d'intérêt en particules suffisamment petites pour entrer dans la circulation. Les excipients peuvent aussi contribuer à la stabilité du produit pour qu'il présente toujours une efficacité maximale au moment de son utilisation (IPEC, s. d.).

La préparation d'une substance d'intérêt stable pouvant être utilisé dans les études chez les animaux devrait comprendre la caractérisation des propriétés physiques, chimiques et mécaniques de la substance dans le but de choisir l'excipient optimal à utiliser. Des stratégies et des considérations pratiques en lien avec la préparation de médicaments en phase préclinique, y compris des données sur les excipients disponibles, ont été publiées (p. ex. Shah et coll., 2014).

2.3.2 Propriétés physicochimiques

Certaines caractéristiques des préparations peuvent être contraignantes pour toute voie d'administration ou espèce. La préparation finale peut avoir des propriétés physicochimiques telles que l'osmolarité et l'osmolarité, la solubilité, la viscosité, le pH, la biocompatibilité, le degré de pureté, la stabilité et la contamination microbienne qui peuvent avoir des effets indésirables chez l'animal receveur. Les valeurs optimales pour les préparations sont disponibles pour les propriétés mentionnées en fonction de la voie d'administration (voir Turner et coll., 2011b). Pour des raisons éthiques et scientifiques, des études de compatibilité physicochimique (in vitro) et des études pilotes (voir la section 1.5, « Études pilotes ») devraient être menées pour les nouvelles préparations.

Les préparations devraient être utilisées le plus tôt possible après leur préparation ou durant la période définie comme appropriée pour maintenir leur stabilité et leur qualité pour un dosage précis (p. ex. la streptomycine se dégrade rapidement en solution).

2.3.2.1 Biodisponibilité et demi-vie

La biodisponibilité et la demi-vie des substances peuvent avoir une incidence sur la préparation du produit (p. ex. la biodisponibilité d'un dérivé de la progestérone administré à des rats par voie intramusculaire dans une solution à base d'huile était de 100 %, alors que celle du même dérivé administré par voie orale était très limitée en raison d'une absorption réduite par le tractus gastro-intestinal ou de pertes associées au métabolisme de premier passage (Shaik et coll., 2016)). Si la biodisponibilité et la demi-vie sont inconnues (p. ex. pour un nouveau médicament), des mesures de raffinement comme l'utilisation de doses croissantes ou de doses échelonnées devraient être appliquées pour réduire le plus possible les effets indésirables; une étude pilote peut être requise.

2.4 TEMPÉRATURE

Les substances et les préparations devraient être administrées à la température corporelle ou près de la température corporelle de l'animal, car cela entraîne généralement moins d'effets négatifs sur le bien-être. L'administration de substances ou de préparations à une température inférieure à la température corporelle et par voie intrapéritonéale ou intraveineuse peut entraîner de l'hypothermie, menant à des effets négatifs sur le bien-être de l'animal. De plus, la vitesse d'absorption locale peut être influencée par la température des substances administrées (Turner et coll., 2011a). À ce sujet, il importe de vérifier les exceptions propres aux substances (p. ex. la douleur causée par l'injection d'un antiémétique est réduite si le produit est réfrigéré (Narishetty et coll., 2009)), en tenant compte de toute caractéristique propre à l'espèce (p. ex. la température corporelle des animaux ectothermes est influencée par leur environnement). Pour plusieurs composés utilisés pour l'anesthésie des poissons (p. ex. tétraméthylsilane (TMS ou MS-222), sulfate de quinaldine), les temps d'induction et de réveil varient en fonction du poids de l'animal et des caractéristiques de l'eau de l'aquarium, comme la température; toutefois, ces effets peuvent varier selon l'espèce (Schoettger et Julin, 1969; Houston et Corlett, 1976; Zahl et coll., 2009; Zahl et coll., 2011).

2.5 EFFET DE L'ALIMENTATION ET DU JEÛNE

Le moment de l'administration par rapport au cycle circadien de l'espèce peut avoir un effet sur l'absorption et la toxicité de la substance administrée (Orr et Benet, 1975). Par exemple, les souris de laboratoire se nourrissent presque exclusivement la nuit, et mangent peu le jour si on ne les dérange pas (Goulding et coll., 2008). La présence de nourriture peut avoir une incidence sur l'absorption et la biodisponibilité de nombreuses substances administrées, notamment dans la mesure où cela affecte le pH gastrique (Rouge et coll., 1996; Lee et coll., 2008). La tolérance à toute privation (eau ou nourriture) nécessaire à l'absorption de la substance doit être évaluée en fonction de l'espèce et de l'âge de l'animal, car cette approche n'est pas toujours appropriée (Kararli, 1995; Boillat et coll., 2010; Padmanabhan et coll., 2013). Cette évaluation devrait se faire en consultation avec le personnel de soins vétérinaires et tenir compte de la documentation scientifique publiée.

2.6 QUANTITÉS ADMINISTRÉES

Principe directeur 6

Les doses devraient être réduites au minimum, en fonction de l'espèce animale, de la préparation de la substance et de la voie d'administration.

La quantité de la préparation pouvant être administrée sans danger varie selon l'espèce, la souche et la voie, la fréquence et la vitesse d'administration, ainsi que la composition de la préparation (voir l'annexe 2, « Volumes pour l'administration selon l'espèce animale », et les lignes directrices du CCPA sur des types d'animaux). Les doses devraient être réduites au minimum compatible avec la préparation du composé et la précision de l'administration (voir l'annexe 2, « Volumes pour l'administration selon l'espèce animale »).

Par ailleurs, surtout dans le cas de volume élevé, on devrait évaluer les effets de la préparation, de la fréquence d'administration, de la demi-vie et des réactions physiologiques sur le bien-être animal (Diehl et coll., 2001) par la mise en place de solides protocoles de surveillance et points d'intervention éthique. Les résultats peuvent être influencés par les effets de l'utilisation de volumes élevés; voici certains effets possibles :

- augmentation des effets secondaires associés au véhicule
- douleur, lésion tissulaire, nécrose et changement dans l'absorption, ainsi que fuite au site d'injection si des volumes importants sont administrés par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique
- douleur et détresse respiratoire associées à une pression excessive sur le diaphragme découlant de l'administration de grands volumes par voie orale ou intrapéritonéale – l'absorption des substances peut également être perturbée
- détresse respiratoire associée à un œdème pulmonaire découlant de l'administration de grands volumes par voie intraveineuse

Pour ces raisons, il est important, lorsque possible, de commencer avec des volumes plus faibles et de les augmenter graduellement (c.-à-d., de titrer), surtout lorsque les effets de la substance ou de la préparation sont inconnus. Il peut aussi être utile de réaliser une étude pilote basée sur un plan expérimental contre-balancé ou un plan expérimental en carré latin pour déterminer les volumes appropriés, si cela concorde avec la méthodologie. Enfin, davantage de mesures de raffinement devraient être recherchées lorsque des volumes plus importants sont utilisés.

2.7 VOIES D'ADMINISTRATION

La voie d'administration choisie devrait être compatible avec la substance à administrer et tenir compte, s'il y a lieu, du mode d'administration prévu pour les animaux (p. ex. dose orale ou injection). Tout problème scientifique potentiel devrait être relevé (p. ex. métabolisme de premier passage hépatique après une administration orale ou intrapéritonéale, degré ou vitesse d'absorption et effets locaux), afin que la voie d'administration la plus appropriée soit retenue.

Principe directeur 7

La voie d'administration devrait être choisie en fonction de l'objectif de l'expérience, de l'espèce animale, des effets possibles sur le bien-être de l'animal que peut avoir la technique d'administration, des propriétés de la substance, de la fréquence prévue d'administration, ainsi que des effets potentiels des propriétés de la préparation sur le bien-être animal.

Les facteurs à considérer dans le choix de la voie d'administration sont entre autres les suivants :

- nature de la substance : solution, suspension ou émulsion, forme semi-solide ou solide
- effet désiré de la substance : local ou systémique
- administration : voie entérale (par le tube digestif) ou parentérale (à l'extérieur du tube digestif)
- exigences réglementaires (p. ex. dans le cadre d'épreuves d'innocuité précliniques, la voie d'administration pour les animaux devrait ressembler à la voie d'administration probable pour les humains)
- degré d'effets négatifs sur le bien-être de l'animal : certaines voies et techniques d'administration ont plus de répercussions que d'autres, donc c'est la voie générant le moins d'effets tout en étant compatible avec les objectifs scientifiques qui devrait être choisie
- difficulté technique associée à certaines voies d'administration pour l'intervenant responsable de la procédure – le personnel doit être compétent pour réaliser la technique, car une mauvaise technique peut entraîner des effets négatifs sur le bien-être animal et des complications, y compris le risque de ne plus pouvoir utiliser l'animal (p. ex. opter pour une administration sous-cutanée plutôt qu'intraveineuse)
- effet possible de la substance sur la voie d'administration choisie (p. ex. certaines substances sont irritantes si elles sont administrées par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée (Morton et coll., 2001))
- vitesse de métabolisme de la substance administrée par différentes voies

2.7.1 Sédation et anesthésie

On devrait procéder à une sédation ou à une anesthésie de l'animal pour l'administration de substances par certaines voies. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'analgésique ou de l'anesthésique, y compris les interactions possibles entre l'anesthésie et la substance administrée (voir les [Lignes directrices du CCPA : les procédures scientifiques \(Partie B – L'analgésie, l'anesthésie et les interventions chirurgicales\)](#) (CCPA, 2025)) devraient être évaluées.

2.7.2 Voie entérale

L'administration de substances par voie entérale permet de faire passer de grandes quantités de substances ou de solutions non stériles par le tractus gastro-intestinal, où le pH peut être aussi faible que 3 (Hirota et Shimizu, 2012). Il n'est pas nécessaire que les substances soient stériles, mais elles ne doivent pas être contaminées par des agents pathogènes, des toxines ou d'autres substances qui ne font pas partie de l'étude et qui sont susceptibles de nuire aux animaux.

Il est important de déterminer si la substance d'intérêt devrait être administrée à un animal à jeun ou non. L'absorption de la préparation et les effets négatifs sur le bien-être sont deux facteurs à prendre en considéra-

tion pour la voie entérale. Certaines substances peuvent avoir des effets négatifs sur le bien-être, comme des nausées ou des vomissements et une irritation des muqueuses, qui peuvent être atténués par une administration par voie orale après un repas. La présence d'aliments dans l'estomac au moment de l'administration est nécessaire pour une bonne absorption dans le cas de certaines substances tandis que d'autres devraient être administrées chez l'animal à jeun pour ne pas être affectées par le contenu de l'estomac ou l'acidité gastrique. Les propriétés biochimiques et les propriétés d'absorption optimale sont donc des éléments importants à prendre en compte lors de la conception des études.

Il peut être nécessaire de limiter l'apport en nourriture avant l'administration si la présence d'ingesta est susceptible d'affecter l'absorption de la substance (Kararli, 1995) ou de remplir l'estomac de l'animal restreignant ainsi la dose de préparation pouvant être administrée. La durée du jeûne pour la vidange de l'estomac dépend principalement de l'espèce (voir les lignes directrices du CCPA sur des types d'animaux). Il faut notamment tenir compte des éléments suivants :

- habitudes alimentaires de l'espèce (Bachmanov et coll., 2002; Longo et Panda, 2016)
- heure de début de la restriction alimentaire (Longo et Panda, 2016)
- temps de transit dans le tube digestif (Padmanabhan et coll., 2013)
- physiologie de l'espèce et état physiologique actuel (p. ex. Vermeulen et coll., 1997; Abbott et coll., 2006)
- durée de l'administration (Turner et coll., 2011a)
- régime alimentaire (Turner et coll., 2011a)
- le cycle d'éclairage (Turner et coll., 2011a).

2.7.2.1 Orale

L'administration de substances par voie orale est une méthode couramment utilisée.

Voici certaines limites de cette voie d'administration :

- retardement de l'action systémique par rapport à une administration parentérale (ce qui est parfois préférable)
- métabolisme de premier passage hépatique potentiellement important pour les substances métabolisées par cette voie d'administration avec une efficacité réduite (ou parfois accrue)
- absorption systémique limitée de la substance dans le tube digestif en raison de la polarité chimique ou d'une baisse de l'absorption due à une interférence par l'ingesta
- faible consommation volontaire en raison d'une palatabilité limitée, d'une irritation locale, d'un goût aversif ou de nausée
- la dégradation des substances par les enzymes digestives et l'acide
- le caractère inapproprié dans les cas où l'animal est inconscient ou dans les cas de diarrhée ou de vomissements importants

2.7.2.1.1 Consommation volontaire

On peut entraîner certains animaux à coopérer et à consommer volontairement une substance d'intérêt, selon la préparation administrée. Si on parvient à le faire, cette approche peut réduire les effets négatifs sur le bien-être. Toutefois, la consommation volontaire n'est pas toujours fiable pour tous les animaux et pour

toutes les doses administrées, ou encore pour les études à long terme, en raison de préférences individuelles pour certains saveurs, de problèmes de palatabilité et de changements de comportement au fil du temps. On peut introduire de nouvelles substances dans l'alimentation des animaux en les mélangeant avec des véhicules plus agréables au goût, comme le sirop de chocolat chez le cochon, le lait frappé aux fraises chez le rat ou les boulettes de viande en conserve pour animaux chez le chien, puis au besoin diminuer graduellement la quantité du véhicule agréable au goût (Swindle et Smith, 2015).

Si l'on a recours à la consommation volontaire, on devrait généralement séparer les animaux pour pouvoir surveiller leur consommation d'eau et de nourriture. La séparation peut avoir des effets négatifs sur le bien-être des espèces hébergées en groupe, ce qui peut avoir une incidence sur les résultats de l'étude. Pour éviter la séparation, on peut recourir à des systèmes automatisés qui régulent et surveillent la prise de nourriture ou de liquides médicamenteux (p. ex. voir Santoso et coll. (2006) pour les souris; Ali et Kravitz (2018) pour les rongeurs; Chapinal et coll. (2007) pour les bovins; Pomar et coll. (2009) pour les cochons).

2.7.2.1.2 Gavage

Le gavage (œsophagien ou gastrique) est souvent utilisé pour l'administration de doses précises chez les animaux. Les substances peuvent être administrées par voie orogastrique ou naso-gastrique.

Il est fortement déconseillé de recourir à l'administration de grands volumes de substances ou aux préparations par gavage, car cela peut avoir des effets négatifs sur le bien-être provoqué par une distension gastrique, surtout chez les espèces incapables de vomir, comme les rongeurs et le cheval. Elle peut aussi occasionner des changements dans l'absorption en raison du transfert rapide de la substance d'intérêt ou de la préparation vers le duodénum, ou provoquer du reflux et des aspirations dans les poumons. Ainsi, le plus petit volume possible devrait être utilisé pour la voie orale (voir l'annexe 2, « Volumes pour l'administration selon l'espèce animale »). Pour les grands volumes administrés par gavage, on pourrait opter pour une vitesse d'administration réduite qui peut être mieux tolérée par les animaux. Par gavage, l'administration de grands volumes de préparations à base d'huile est associée à une plus grande toxicité que l'administration de grands volumes de préparations à base d'eau (Brown et coll., 2000).

Pour le gavage orogastrique ou naso-gastrique, il est important de faire un choix approprié quant à la taille et au type d'aiguille (ou de tube) afin de réduire le plus possible l'inconfort tout en optimisant l'administration des substances (p. ex. WSU IACUC, 2021). Les lésions à l'œsophage sont particulièrement à craindre chez les rongeurs lorsque le gavage n'est pas réalisé par une personne compétente pour réaliser cette procédure, ou lorsque la taille (longueur et calibre) de l'aiguille de gavage est inappropriée (Rao et coll., 2001; Arantes-Rodrigues et coll., 2012). Des tubes en plastique flexible ou en acier inoxydable rigides peuvent être utilisés pour l'administration chez les rongeurs. Le risque de déchirure de l'œsophage est plus élevé avec les tubes en acier inoxydable (Jones et coll., 2016). Bien que les tubes en plastique souple soient moins susceptibles de causer des lésions tissulaires ou de perforer l'œsophage, ils peuvent être mâchés par l'animal s'ils sont mal positionnés au niveau de la gueule (Morton et coll., 2001; Turner et coll., 2011b). L'utilisation d'un bâillon buccal peut être nécessaire pour les animaux de grande taille (Turner et coll., 2011b). Le tube de gavage devrait être mesuré à l'extérieur du corps (de la bouche jusqu'à la fin des côtes pour une administration intragastrique) et on devrait ajouter une marque à l'extérieur du tube pour éviter les erreurs de positionnement.

2.7.3 Voies parentérales

La plupart des méthodes d'administration parentérale, à l'exception de la voie intrapéritonéale, sont associées aux plus grandes valeurs de biodisponibilité des substances, car ces méthodes permettent d'éviter le

métabolisme de premier passage hépatique. Les voies parentérales permettent aussi de contrer une part de l'imprévisibilité associée aux processus d'absorption entéraux.

On devrait évaluer certains facteurs propres aux préparations, particulièrement dans les études à doses multiples, pour chacune des voies décrites ici. Il s'agit notamment du volume, de la stabilité de la préparation avant et après l'administration, du pH, de la viscosité, de l'osmolarité et de l'osmolalité, du pouvoir tampon, de la stérilité et de la biocompatibilité.

Les produits injectés devraient être stériles. Selon le produit, la stérilisation est effectuée par traitement thermique ou chimique, ou encore par microfiltration (filtre de 0,2 µm). L'injection de substances non stériles peut causer une infection et un abcès, voire la mort.

Pour l'administration parentérale, les mesures de raffinement comprennent l'utilisation de la voie la moins douloureuse, la rotation des sites d'injection, l'utilisation d'aiguilles de petit diamètre et l'application d'un analgésique topique.

On devrait utiliser la plus petite aiguille possible (voir l'annexe 3, « Calibres d'aiguille et de canule selon l'espèce animale »), en tenant compte des critères suivants :

- espèce
- âge de l'animal
- volume de la solution injectée
- viscosité de la solution injectée
- vitesse d'injection
- fréquence d'injection

L'aiguille utilisée pour prélever un produit dans un contenant muni d'un bouchon de caoutchouc peut devenir émoussée même après une seule utilisation (Whitfield et Robinson, 2017); on devrait donc utiliser une nouvelle aiguille stérile pour chaque injection. Pour ne pas contaminer la solution, on doit par ailleurs désinfecter le bouchon de caoutchouc avant d'insérer l'aiguille. On devrait aussi réduire au minimum l'espace mort dans la seringue (Wong, 1982).

Les préparations peuvent être administrées par injection ou par perfusion au moyen d'un cathéter implanté ou d'une mini-pompe. La mini-pompe peut être un raffinement approprié parce qu'on évite ainsi les effets négatifs sur le bien-être dus à la manipulation quotidienne et aux ponctions répétées, mais son installation nécessite une intervention chirurgicale. De plus, la préparation doit être dissoute et le volume administré doit être compatible avec la taille de la pompe (Hrapkiewicz et coll., 2013). Pour les injections intraveineuses ou intra-artérielles, le site d'injection ou de perfusion devrait faire l'objet d'une surveillance de tout signe d'irritation périvasculaire et d'un traitement en conséquence, le cas échéant.

2.7.3.1 Sous-cutanée

La voie sous-cutanée est fréquemment utilisée comme méthode simple et rapide d'administration parentérale de substances non irritantes. De plus, l'espace sous-cutané est excellent pour administrer de grands volumes de fluides chez les petits animaux ou les animaux déshydratés. La vitesse et le degré d'absorption dépendent de la préparation. De façon générale, les substances administrées par voie sous-cutanée sont absorbées plus lentement que celles administrées par une autre voie parentérale, ce qui procure un effet sou-

tenu (Kim et coll., 2017). Les substances ou les préparations administrées par voie sous-cutanée peuvent être des dépôts aqueux ou lipidiques pour une absorption lente, ou des implants de granules. La peau couvrant le site choisi pour l'injection doit être lâche pour réduire l'inconfort, et l'aiguille devrait être insérée à un angle faible pour réduire les lésions aux tissus sous la peau.

Les substances peuvent aussi être injectées dans de mini-pompes osmotiques ou d'autres pompes implantables de taille appropriée, qui sont ensuite insérées chirurgicalement dans une poche sous-cutanée pour une libération précise et continue.

Si la substance à injecter est irritante, la dose devrait être réduite au minimum et être administrée de manière à en minimiser les effets (p. ex. opter pour une autre voie ou répartir la dose sur plusieurs sites). Pour minimiser la gravité des effets sur le bien-être, on devrait aussi utiliser des anesthésiques, des analgésiques et des antibiotiques.

2.7.3.2 Intrapéritonéale

La voie intrapéritonéale est souvent utilisée en laboratoire avec les rongeurs et d'autres espèces de petite taille pour lesquelles l'accès intraveineux est complexe. En général, l'administration par voie intrapéritonéale n'est pas à privilégier chez les gros animaux puisqu'il existe des options plus sûres comme les voies intraveineuse et sous-cutanée. Les injections intrapéritonéales peuvent être réalisées chez le boeuf et le cochon si une technique aseptique est employée (Constable et coll., 2017). Elle devrait être évitée chez des espèces pour lesquelles il existe des voies d'administration plus sécuritaires. La voie intrapéritonéale peut servir à l'administration sûre des volumes relativement importants de liquides ou de site d'implantation chirurgicale d'une mini-pompe osmotique préremplie. Bien que certaines études indiquent que les injections quotidiennes par voie intrapéritonéale peuvent être effectuées en toute sécurité (Davis et coll., 2014; Al Shoyaib et coll., 2019), la voie intrapéritonéale devrait être évitée dans le cadre d'études à doses multiples en raison des complications possibles (p. ex. l'injection dans le tractus intestinal (Zatroch et coll., 2016), la perforation de la vessie (Ballard, 2009), la formation d'adhérences associée à de multiples injections chez des animaux dont la gestation est avancée (Ballard, 2009), la neuroinflammation induite par l'injection de certains véhicules (Freyssin et coll., 2021) et le passage direct d'une petite quantité du produit d'injection à travers le diaphragme (Morton et coll., 2001). S'il faut administrer des doses multiples, le comité de protection des animaux doit approuver une limite appropriée au nombre d'injections autorisées pour une période déterminée. Si une mini-pompe osmotique est utilisée, sa taille devrait être adaptée à l'espèce et la pompe devrait pouvoir administrer les substances à la bonne vitesse.

L'absorption des produits administrés par voie intrapéritonéale se fait beaucoup plus lentement que par voie intraveineuse. De plus, la vitesse d'absorption locale peut être influencée par la température de la substance administrée (Turner et coll., 2011a). La pharmacocinétique des substances administrées par voie intrapéritonéale ressemble à celle des substances administrées par voie orale, car l'absorption se fait principalement par les vaisseaux mésentériques, dont le contenu passe par la veine porte puis par le foie. Les substances administrées par voie intrapéritonéale peuvent donc subir une métabolisation hépatique avant d'atteindre la circulation générale (Al Shoyaib et coll., 2019).

Les substances ou les préparations injectées par voie intrapéritonéale doivent être stériles, isotoniques et non irritantes. Des substances irritantes injectées par cette voie peuvent causer un iléus douloureux ainsi qu'une péritonite qui peut entraîner potentiellement des adhérences. Les substances peuvent être irritantes si leurs propriétés physicochimiques ne correspondent pas aux valeurs optimales (voir la section 2.3.2, « Propriétés physicochimiques » et Turner et coll., 2011b).

L'administration intrapéritonéale peut être réalisée chez des animaux conscients par des techniques de manipulation ayant peu d'effet sur le bien-être animal et appropriées à l'espèce. Il est important de bien connaître l'anatomie interne de l'espèce utilisée pour éviter la pénétration d'organes internes (p. ex. Coria-Avila et coll., 2007). Dans certains cas, il peut être utile de tirer légèrement sur le piston (p. ex. pour vérifier que la substance ou la préparation n'est pas injectée dans l'intestin ou la vessie (Laferriere et Pang, 2020)). Si des matières fécales, du sang ou de l'urine se retrouvent dans le raccord d'aiguille, l'aiguille devrait être retirée et la seringue devrait être remplacée avant de réaliser l'injection; les animaux doivent être surveillés de près si l'une de ces complications survient.

2.7.3.3 Intraveineuse

La voie intraveineuse est la plus efficace pour administrer des substances aux animaux, puisque ces dernières sont alors libérées directement dans la circulation sanguine et que leur biodisponibilité est ainsi de 100 %. Il s'agit toutefois d'une technique difficile à réaliser chez les petits mammifères comme les souris et les rats, et la personne qui la pratique doit avoir été formée et être compétente. Les substances peuvent être administrées sous forme de bolus ou de perfusion. L'administration peut être aiguë (tout d'un coup) ou chronique (administration répétée en bolus ou perfusion continue). La technique choisie devrait réduire autant que possible le risque d'injection extravasculaire de produits.

Le nombre maximal de tentatives pour insérer l'aiguille dans le vaisseau sanguin doit être approuvé par le comité de protection des animaux avant la réalisation de la procédure ou lors de la formation du personnel, conformément aux PNF de l'établissement. Pour les injections multiples, elles devraient être administrées par rotation. On doit faire un suivi étroit des animaux pour déceler tout signe de lésion ou nécrose.

Par voie intraveineuse, la vitesse maximale d'administration et le volume total de substance doivent être choisis avec soin pour prévenir une surcharge liquidienne (hypervolémie). Une surcharge liquidienne iatrogène peut entraîner des complications graves comme un œdème pulmonaire (Boysen et Gommeren, 2021). Le volume de substance administré devrait respecter les limites maximales proposées à l'annexe 2, « Volumes pour l'administration selon l'espèce animale » et dans les lignes directrices du CCPA sur des types d'animaux.

2.7.3.3.1 Perfusion

Il faut aseptiser la peau pour réaliser une injection percutanée (sauf chez les espèces pour qui cette technique pourrait être dangereuse; p. ex. chez les espèces aquatiques, la couche muqueuse devrait être conservée).

La contention minimale efficace causant le moins d'effets négatifs possibles au bien-être des animaux est un facteur clé pour toute perfusion intraveineuse. La durée totale de la perfusion est aussi un facteur important. Une anesthésie pourrait être indiquée selon l'espèce, la durée de la procédure et l'effet que la substance administrée peut avoir sur le bien-être animal.

Les mesures de raffinements sont entre autres l'utilisation de la plus petite aiguille et du plus petit cathéter possible pour réduire autant que possible le trauma à l'injection (voir l'annexe 3, « Calibres d'aiguille et de canule selon l'espèce animale »). On peut utiliser des aiguilles à ailettes pour les injections uniques afin de limiter le trauma périsvasculaire. On devrait utiliser des cathéters à demeure atraumatiques et des dispositifs d'accès vasculaire pour améliorer le confort et la liberté de mouvement de l'animal. Le revêtement du cathéter ne devrait pas entraîner une interaction avec la substance administrée. On peut également appliquer des

crèmes et des onguents anesthésiants avant d'introduire l'aiguille à injection pour réduire les effets négatifs sur le bien-être, et on peut utiliser des pompes externes dans des « vestes » pour limiter la restriction des mouvements de l'animal associée aux tubulures de perfusion (Nolan et Klein, 2002). De plus, les animaux devraient être habitués aux outils comme les vestes, les colliers électroniques et les dispositifs de tubulures de perfusion.

Par ailleurs, le volume toléré par perfusion intraveineuse peut varier grandement en fonction du véhicule utilisé (Diehl et coll., 2001).

2.7.3.3.1.1 Perfusion en bolus

Lors d'une perfusion en bolus, la substance ou la préparation est généralement administrée en moins d'une minute. L'action des substances administrées en bolus étant souvent rapide, c'est la plus petite dose possible qui devrait être utilisée et administrée le plus lentement possible lorsque les effets d'un nouveau composé sont inconnus. Le volume de perfusion est aussi un facteur important à considérer. On devrait faire preuve de prudence si l'on décide de réduire le volume de perfusion en augmentant la concentration, puisque les perfusions plus concentrées sont parfois associées à une apparition rapide des effets néfastes. De plus, il existe un risque de précipitation dans le cas des substances peu solubles. Inversement, il y a un risque de surcharge liquidienne si le volume de bolus est trop élevé. Pour administrer de gros volumes, on devrait réchauffer les produits d'injection à la température corporelle. Par voie intraveineuse, si la vitesse d'administration ou le volume de liquide est trop élevé, il existe un risque de surcharge liquidienne, ou d'hypervolémie, qui peut entraîner un œdème pulmonaire aigu. Pour des renseignements sur les limites maximales pour les volumes de liquide administrés, voir l'annexe 2, « Volumes pour l'administration de substances selon l'espèce animale » et les lignes directrices du CCPA sur des types d'animaux.

2.7.3.3.1.2 Perfusion intraveineuse lente

Une perfusion intraveineuse lente est parfois indiquée en raison de l'application clinique visée du composé ou de contraintes comme la solubilité ou la propriété irritante. Pour une perfusion intraveineuse lente (généralement de plus d'une minute), on peut avoir recours à une aiguille à ailettes ou à un cathéter intraveineux fixé à l'aide de ruban adhésif (à court terme) ou inséré chirurgicalement avant l'utilisation (à long terme ou pour les injections multiples). Pour des renseignements sur les limites maximales pour les volumes de liquide administrés, voir l'annexe 2, « Volumes pour l'administration de substances selon l'espèce animale » et les lignes directrices du CCPA sur des types d'animaux.

2.7.3.3.1.3 Perfusion continue

Le volume et la vitesse d'administration pour une perfusion continue devraient tenir compte de la substance ou de la préparation (Li et Zhao, 2007) et de la quantité totale de liquide administrée, surtout pour des perfusions de longue durée. À titre de référence, le volume de départ ne devrait pas dépasser 5 ml/kg/h (AAHA/AAFP, 2013; Morton et coll., 2001; Crabtree et Epstein, 2021).

Selon les types de substances à administrer et la durée d'administration, diverses pompes à perfusion peuvent être utilisées pour assurer une perfusion intraveineuse continue précise (Turner et coll., 2011b). Comme l'insertion de pompes à perfusion nécessite une intervention chirurgicale, les comités de protection des animaux devraient exiger le recours au système le mieux adapté à l'animal et au protocole pour réduire

au minimum l'effet sur le bien-être des animaux. Différents types de dispositifs de tubulures qui permettent aux animaux de se déplacer pendant une perfusion peuvent être utilisés (Nolan et Klein, 2002).

2.7.3.4 Intramusculaire

L'administration intramusculaire est une voie parentérale fréquemment utilisée chez les animaux de grande taille, mais souvent évitée chez ceux de petite taille en raison de leur masse musculaire inférieure. En raison du manque d'espace intramusculaire, le volume maximal qui peut être administré par voie intramusculaire est inférieur à celui administré par voie sous-cutanée (voir l'annexe 2, « Volumes pour l'administration de substances selon l'espèce animale », et les lignes directrices du CCPA sur des types d'animaux). La procédure peut entraîner des effets négatifs sur le bien-être animal, car les produits injectés causent une tension des fibres musculaires. D'ailleurs, l'une des mesures de raffinement possibles est l'ajout aux produits d'injection d'un anesthésique local (Zeydi et Khezri, 2012; Salari et coll., 2018). Généralement, les injections intramusculaires permettent une absorption uniforme et rapide des substances en raison d'un apport vasculaire important. Toutefois, l'absorption aux sites intramusculaires peut être lente, et elle diffère pour les préparations à base d'eau et à base d'huile (les préparations à base d'huile restent souvent sous forme de dépôt pour une durée pouvant atteindre 24 heures).

On devrait choisir les sites d'administration intramusculaire avec soin pour limiter le risque de lésion nerveuse. Chez les animaux destinés à l'alimentation, on devrait utiliser un site d'administration qui ne compromet pas la qualité de la viande. De plus, on devrait procéder à une rotation des sites d'injection lors d'études à doses multiples, études pour lesquelles il faut aussi effectuer un suivi étroit auprès des animaux afin de détecter tout signe d'inflammation ou toute autre séquelle.

2.7.3.5 Intradermique

L'administration intradermique de substances peut être utilisée pour évaluer la réponse immunitaire ou inflammatoire ou la sensibilisation. Elle peut aussi servir à l'inoculation d'organismes infectieux pour simuler le processus naturel. Dans ce cas, le produit d'injection peut contenir un adjuvant. De plus, seuls de petits volumes doivent être administrés, selon l'épaisseur de la peau (voir l'annexe 2, « Volumes pour l'administration de substances selon l'espèce animale », et les lignes directrices du CCPA sur des types d'animaux), car cette voie entraîne davantage d'effets négatifs sur le bien-être des animaux que la voie sous-cutanée.

La voie intradermique est souvent la voie plus efficace pour l'administration d'un traitement non expérimental (p. ex. des anesthésiques locaux).

Le fait de couper la fourrure ou les poils permet de bien visualiser l'insertion de l'aiguille. De plus, on doit opter pour la plus petite aiguille appropriée pour l'espèce. Les aiguilles avec un biseau pour usage intradermique facilitent la précision de l'injection.

Comme les substances injectées par voie intradermique entraînent souvent des effets négatifs sur le bien-être animal, le fait de recourir à la sédation ou l'analgésie constitue une importante mesure de raffinement. Des points d'intervention humaine devraient par ailleurs être clairement définis (CCPA, 2022).

2.7.3.6 Intranasale

L'administration par voie intranasale est une technique efficace et minimalement invasive qui est souvent employée pour envoyer des substances vers les voies respiratoires supérieures et inférieures et vers le cerveau (Erdő et coll., 2018; Le Net et coll., 2019). Chez les rongeurs, l'administration intranasale requiert généralement l'utilisation de contention, sans sédation. On devrait ici noter que le volume à instiller et une anesthésie légère peuvent influencer la distribution de la substance dans les voies respiratoires (Southam et coll., 2002). Les volumes administrés par voie nasale devraient être inférieurs à ceux des autres voies d'administration pour réduire le risque de suffocation et de décès. Une solution de remplacement à l'administration intranasale sans sédation est de déposer des gouttes de liquides sur le nez des animaux à respiration nasale obligatoire (p. ex. chez la souris (George et coll., 2015)). Par contre, il est peu probable de pouvoir administrer une dose précise à l'aide de cette méthode.

2.7.3.7 Inhalation

L'administration par inhalation se fait généralement à l'aide de vapeurs (p. ex. gaz anesthésiants volatils), ou de poudres en aérosol ou de particules nébulisées en solution. Ces composés peuvent être libérés dans des chambres d'inhalation, dans lesquelles les animaux peuvent être conscients, sans que des contentions soient utilisées. Sinon, on devrait utiliser des contentions (que les animaux soient conscients ou sous sédation), et un masque nasal spécialisé pour optimiser l'administration du produit. On devrait habituer les animaux à la chambre d'inhalation ou aux dispositifs de contention ainsi qu'au masque nasal avant le début de l'expérience.

2.7.3.8 Intratrachéale

L'instillation intratrachéale consiste à injecter de petits volumes de solution directement dans la trachée des animaux. Elle entraîne une distribution rapide, mais localisée et inégale, du produit sur une portion relativement petite du poumon (Driscoll et coll., 2000). En général, les animaux devraient être sous sédation ou anesthésiés lors d'une administration par voie intratrachéale. Les substances administrées ainsi ne devraient pas être irritantes pour réduire l'œdème pharyngé, les bronchospasmes, l'anaphylaxie et la fibrose pulmonaire chronique.

2.7.3.9 Autres voies parentérales

L'utilisation des voies parentérales décrites dans les prochaines sections doit être justifiée scientifiquement. Pour les pratiquer, le personnel doit avoir la formation nécessaire et les compétences nécessaires et le produit injecté doit être stérile.

2.7.3.9.1 Intraosseuse

La voie intraosseuse est peu utilisée, mais peut se révéler pratique pour l'instillation de liquides cristalloïdes en traitement d'urgence chez les oiseaux et les lapins, ainsi que comme solution de rechange à la voie intra-veineuse chez les animaux hypovolémiques dont les veines sont inaccessibles ou collabées. Par ailleurs, les cellules cancéreuses et les cellules souches sont parfois injectées par voie intraosseuse (Cutrera et coll., 2013).

2.7.3.9.2 Intra-articulaire

La voie intra-articulaire est utilisée lorsqu'il est nécessaire d'injecter directement dans une articulation; par exemple, pour créer un modèle d'arthrose (Adães et coll., 2014). Le volume d'injection ne devrait pas plus grand que le volume normal de liquide synovial dans les articulations.

2.7.3.9.3 Épidurale et intrathécale

Une administration épidurale ou intrathécale peut être réalisée lorsque l'on recherche des effets rapides des substances sur les tissus cérébrospinaux ou les méninges. Ces voies permettent d'éviter les problèmes d'absorption associés à la barrière hématoencéphalique. Chez certaines espèces, il faut procéder à une forte sédation ou à une anesthésie générale avec un blocage nerveux local au site d'insertion de la canule à ponction lombaire. Chez les espèces de bétail, la péridurale est souvent utilisée pour les procédures en position debout; ainsi, il n'est pas nécessaire de recourir à la sédation ni à l'anesthésie générale. La chèvre est l'exception : on devrait recourir à la sédation étant donné le faible seuil de douleur de ces animaux (Hendrickson, 2010).

Le volume maximal pouvant être administré dépend de l'espèce en raison de l'espace requis au site d'injection. On devrait faire preuve d'une extrême prudence lors du calcul du volume total et de la vitesse de perfusion. Le fait d'exercer une pression sur le piston de l'aiguille avant l'administration à ce site permet de s'assurer que la substance pénètre au bon endroit. L'expression de liquide céphalorachidien après l'insertion de l'aiguille spinale confirme le placement de l'aiguille intrathécale; en présence de liquide céphalorachidien au cours d'une épidurale, on devrait cependant retirer l'aiguille et en utiliser une nouvelle pour reprendre la procédure, car la cinétique d'absorption dans l'espace épidural par rapport à l'espace intrathécal est tout à fait différente (Turner et coll., 2011a).

2.7.3.9.4 Intracrânienne

L'administration de substances par voie intracrânienne requiert de l'équipement stéréotaxique pour assurer un bon positionnement de la chambre d'injection et une instillation précise ou pour poser une canule pour des injections répétées (Mathon et coll., 2015; De Vloo et Nuttin, 2019). Ce type d'équipement pourrait ne pas être requis pour l'administration intracrânienne chez les rongeurs nouveau-nés (Kim et coll., 2014; Shimizu, 2004). On devrait faire preuve d'une extrême prudence lors du calcul du volume à administrer. Généralement, le volume injecté ne devrait pas excéder 2 % du volume du cerveau (Morton et coll., 2001); par exemple, on devrait administrer moins de 3 µL par site pour la plupart des régions du cerveau des rongeurs (Dülsner et coll., 2017a). Par ailleurs, la vitesse de perfusion lente devrait être lente (Pardridge, 2016) puisque la pression dans le cerveau peut augmenter rapidement (Leech et Miller, 1974; Belov et coll., 2021). Les effets indésirables causés par une augmentation de la pression céphalorachidienne peuvent être évités par un suivi étroit pour éviter toute augmentation de pression (Morton et coll., 2001; Belov et coll., 2021). Le personnel procédant à des injections intracrâniennes devrait utiliser la canule guide du plus petit calibre possible et des aiguilles à injection appropriées à leur cible stéréotaxique et à l'espèce. Bien que l'implantation d'une canule doit être effectuée sous anesthésie, les injections intracrâniennes sont souvent réalisées chez des animaux conscients déjà munis d'une canule. Les animaux doivent être complètement habitués aux procédures d'injection intracrânienne.

2.7.3.9.5 Rétro-orbitaire

Les injections rétro-orbitaires devraient être réalisées seulement lorsqu'il n'existe pas d'autre solution viable. On peut opter pour une injection rétro-orbitaire lorsque les autres voies d'administration sont techniquement plus complexes (p. ex. injection intraveineuse chez les rongeurs nouveau-nés (Steel et coll., 2008; Yardeni et coll., 2011; Wang et coll., 2015)) ou à des fins très spécifiques pour lesquelles les autres voies sont inappropriées (p. ex. injection de cellules cancéreuses ou injection d'un produit de contraste pour une imagerie cardiaque (Socher et coll., 2014)).

2.7.4 Topique

Certaines substances peuvent être administrées directement à la surface de la peau (administration cutanée) pour provoquer un effet topique. Si l'animal est couvert de fourrure ou d'un pelage, on devrait le couper ou le tondre pour faciliter l'accès à la peau et pour voir apparaître des effets secondaires, le cas échéant. La substance devrait être appliquée sur une région où l'animal (ou l'un de ses congénères) ne peut pas facilement faire sa toilette. Le comportement normal de l'animal devrait aussi être pris en compte (p. ex. les cochons peuvent se rouler et se frotter contre les cages, ce qui peut entraîner une variabilité des concentrations de fentanyl administré par l'application d'un timbre transdermique). L'application topique de substances peut entraîner d'importants effets négatifs sur le bien-être animal liés à une inflammation de la peau (ainsi qu'un risque de lésions et d'ulcération). On devrait donc clairement établir des points d'intervention éthique pour cette voie d'administration, surtout lorsque les effets probables sont inconnus.

Voici les facteurs influençant l'absorption dans la circulation générale :

- superficie de la zone sur laquelle la substance est appliquée
- la concentration de la substance administrée
- la liposolubilité du produit ou du véhicule
- l'intégrité de la surface de peau
- l'épaisseur de la peau et les caractéristiques au site d'application
- le temps de contact entre le produit et la surface de la peau

3 ÉCHANTILLONAGE BIOLOGIQUE

Principe directeur 8

L'espèce et le site d'échantillonnage doivent être choisis avec soin pour réduire autant que possible les effets négatifs sur le bien-être animal.

L'auteur d'un protocole d'utilisation d'animaux pour un échantillonnage biologique devrait consulter le vétérinaire pour préparer le protocole de manière à réduire au minimum les effets négatifs sur le bien-être animal. Pour tout échantillonnage biologique, il est important de connaître les caractéristiques biologiques propres à l'espèce, de veiller à ce que le site d'échantillonnage soit approprié compte tenu du but de l'expérience, et de s'assurer que les personnes responsables de la procédure soient formées et compétentes. Les effets que ces facteurs peuvent avoir sur les animaux d'expérimentation doivent être évalués par un comité de protection des animaux dans le cadre du processus d'examen du protocole.

Des mesures de raffinement devraient être mises en œuvre pour les techniques d'échantillonnage qui risquent d'entraîner des effets négatifs sur le bien-être animal. Ces mesures peuvent inclure l'anesthésie, l'analgésie ou l'adoption de techniques qui réduisent le stress, les lésions tissulaires et l'inflammation (voir les *Lignes directrices du CCPA : les procédures scientifiques (Partie B – L'analgésie, l'anesthésie et les interventions chirurgicales)* (CCPA, 2025)). Par exemple, on devrait envisager l'application d'un anesthésique local ou l'installation d'un cathéter à demeure pour des ponctions veineuses répétées.

Selon la voie utilisée, l'échantillonnage biologique devrait être réalisé sous sédation ou sous anesthésie. On devrait déterminer l'effet de l'anesthésique ou de l'analgésique sur l'animal ainsi que de leur interaction possible avec les échantillons. On devrait également déterminer les effets négatifs sur le bien-être des animaux lorsque les échantillons ne sont pas prélevés sous sédation ou anesthésie ainsi que la qualité des prélèvements (voir les *Lignes directrices du CCPA : les procédures scientifiques (Partie B – L'analgésie, l'anesthésie et les interventions chirurgicales)* (CCPA, 2025)); Peterson et coll., 2017).

Par ailleurs, l'hébergement en groupes est particulièrement important pour les animaux qui subissent des procédures d'échantillonnage invasives. Les interactions positives avec des congénères, dès que cela peut être fait en toute sécurité, peuvent en effet contribuer à réduire les effets négatifs sur le bien-être chez beaucoup d'espèces grégaires, ainsi qu'à accélérer la guérison des tissus (Gouin et Kiecolt-Glaser, 2011), y compris des blessures découlant de procédures d'échantillonnage, comme les biopsies à l'emporte-pièce (Detillion et coll., 2004). Chaque fois qu'il est possible d'héberger les animaux en groupe après une procédure, l'entrée ou le retour des animaux dans l'enclos devrait être effectué de manière appropriée pour éviter un stress social qui pourrait nuire au processus de guérison.

Les auteurs de protocoles, les vétérinaires et les membres de comités de protection des animaux devraient connaître les nouvelles techniques qui peuvent réduire les effets des procédures sur le bien-être des animaux.

Les nouvelles procédures devraient faire l'objet d'études pilotes afin de s'assurer que leur exécution est efficace avant d'amorcer l'étude complète. Les études pilotes sont également utiles pour valider les améliorations

apportées aux procédures susceptibles de favoriser le bien-être des animaux (p. ex. l'utilisation de l'analgésie pour la ponction veineuse).

Les points d'intervention éthique doivent être mis en place avant le début de l'étude pour s'assurer que les effets de l'échantillonnage ne dépassent pas les limites fixées en matière de bien-être animal et que les mesures à prendre lorsque les points limites scientifiques sont atteints ou en cas d'événement imprévu (p. ex. une perte de sang importante) sont claires pour toutes les personnes concernées.

3.1 PRÉLÈVEMENT SANGUIN

Lorsqu'ils élaborent des protocoles de prélèvements sanguins, les auteurs de protocoles devraient toujours consulter les données les plus récentes pour s'assurer que les voies les moins invasives sont utilisées, et que celles-ci sont compatibles avec les objectifs de l'étude (Tsai et coll., 2015). Dans certains cas, le microéchantillonnage peut être une bonne option en raison des avancées en matière de sensibilité bioanalytique (Caron, 2015; Harstad et coll., 2016). Dans d'autres cas, le prélèvement d'échantillons n'est possible que par une procédure terminale. Il existe un certain nombre de publications et de ressources en ligne proposant des lignes directrices pour le prélèvement sanguin chez les animaux (Morton et col, 1993; Parasuraman et coll., 2010; Herling, 2016; NC3Rs, s.d.-a).

3.1.1 Volumes de prélèvement sanguin (avec survie)

Principe directeur 9

Les volumes sanguins prélevés doivent demeurer dans des limites précisées pour l'animal concerné.

La quantité de sang pouvant être prélevée varie en fonction de la fréquence des prélèvements et des caractéristiques de l'animal (espèce, âge, etc.). Des raffinements devraient être apportés aux techniques pour réduire le volume de sang prélevé, y compris, si possible, le microéchantillonnage, car cela minimise les effets négatifs sur le bien-être de l'animal (p. ex. Trudeau et coll., 2007). Pour plus d'information, le site de NC3Rs sur les prélèvements sanguins contient une bibliographie de références sur le microéchantillonnage (NC3Rs, s.d.-d).

Généralement, un prélèvement unique d'au plus 10 % du volume sanguin total n'aura pas d'incidence sur le bien-être de l'animal (Herling, 2016). Ces données s'appliquent à l'ensemble des espèces qui ont besoin de reprendre leurs comportements normaux immédiatement après l'échantillonnage (Diehl et coll., 2001). Le prélèvement de volumes supérieurs en une intervention peut causer un choc hypovolémique (Diehl et coll., 2001). De petits prélèvements sur 24 heures diminuent le risque de causer un choc aigu si le volume recueilli représente au plus 15 % du volume sanguin total (voir le tableau 1 à 3 ci-dessous pour les volumes limites; le tableau exhaustif du NC3Rs (s.d.-a) pour les volumes sanguins totaux et les volumes sûrs de prélèvement sanguin chez les animaux de laboratoire, les espèces domestiques et les primates non humains; et les lignes directrices du CCPA sur le type d'animal pertinent).

Règle générale, lorsque les prélèvements sanguins sont réalisés sur de longues périodes, la limite hebdomadaire devrait être établie à 1 % de la masse corporelle de l'animal (en considérant que 1 g = 1 ml).

Pour les prélèvements sanguins réalisés sur de longues périodes, le volume de chaque prélèvement peut être calculé comme suit :

volume de sang autorisé pour le prélèvement à la fréquence établie (taille de l'échantillon de sang) = poids corporel de l'animal x volume de sang moyen (ml/kg de poids corporel; voir annexe 4) x % du volume de sang prélevé (volume limite selon la fréquence du prélèvement sanguin; voir le tableau 1 à 3).

Par exemple :

Aiguë (échantillon unique)

- souris 25 g x 0,0585 ml/g = 1,5 ml volume sanguin total x 10 % = 0,15 ml
- singe cynomolgu 5,0 kg x 65 ml/kg = 325 ml volume sanguin total x 7,5 % = 24,4 ml

Chronique (échantillons multiples prélevés une fois par jour pendant deux semaines)

- chien 10 kg (beagle) x 80 ml/kg = 800 ml volume sanguin total x 15 % = 120 ml (p. ex. 8,5 ml/jour pendant 14 jours)

Tableau 1 Volumes limites et période de récupération (échantillon unique)

ÉCHANTILLON UNIQUE % DU VOLUME SANGUIN PRÉLEVÉ	PÉRIODE DE RÉCUPÉRATION APPROXIMATIVE ¹
1 %	1 jour
7,5 %	1 semaine
10 %	2 à 4 semaines
15 % (maximum)	4 semaines

Tableau 2 Volumes limites et période de récupération (échantillons multiples)

ÉCHANTILLONS MULTIPLES % DU VOLUME SANGUIN PRÉLEVÉ SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES	PÉRIODE DE RÉCUPÉRATION APPROXIMATIVE ¹
7,5 %	1 semaine
10 à 15 %	2 à 4 semaines
20 % (maximum)	4 semaines

¹ Retour aux paramètres hématologiques normaux

Tableau 3 Volumes limites et fréquence d'échantillonnage

ÉCHANTILLONS MULTIPLES % DU VOLUME SANGUIN PRÉLEVÉ SUR UNE PÉRIODE PROLONGÉE	FRÉQUENCE D'ÉCHANTILLONNAGE
1 % (volume total prélevé)	Une fois par jour
15 % (volume total prélevé)	Hebdomadaire sur 28 jours

Lorsque des prélèvements sanguins sont réalisés de façon récurrente sur de longues périodes, les chercheurs devraient consulter un vétérinaire pour déterminer les paramètres sanguins qui devraient être mesurés (p. ex. hémocrite et concentration d'hémoglobine) afin d'évaluer si d'autres prélèvements peuvent être réalisés ou si l'animal souffre d'anémie.

Le bien-être animal doit être un enjeu central lorsque la limite maximale de prélèvements est presque atteinte. De plus, la réaction physiologique de l'animal à des prélèvements qui atteignent presque la limite maximale peut avoir une incidence sur l'interprétation et la validité des données (voir Diehl et coll., 2001). Si le bien-être de l'animal risque d'être compromis en raison du volume ou de la fréquence de prélèvement, on devrait soit utiliser plus d'animaux pour réduire le nombre d'échantillons requis par sujet, soit effectuer un remplacement volumique (p. ex. administration d'une solution saline réchauffée ou réalisation d'une transfusion sanguine).

3.1.2 Méthodologie de prélèvement sanguin (avec survie)

On devrait utiliser le plus petit calibre d'aiguille possible et réduire au minimum l'effet de la fréquence de prélèvement requise (p. ex. en utilisant des cathéters intraveineux).

On devrait s'appuyer sur des points d'intervention éthique pour établir le nombre maximal de prélèvements sanguins, notamment le nombre maximal de piqûres d'aiguille pour une période précise (p. ex. l'utilisation d'un cathéter à demeure lorsque le nombre de piqûres d'aiguille est supérieur à 10 en 24 heures).

Le nombre maximal de tentatives pour prélever un échantillon sanguin doit être approuvé par le comité de protection des animaux avant la réalisation de la procédure ou lors de la formation du personnel, conformément aux procédures normalisées de fonctionnement de l'établissement (voir CCPA, 2006, 2022). En général, lorsqu'il est impossible d'utiliser des cathéters, on devrait tenter au maximum trois ponctions veineuses par période définie (voir CCPA, 2022 et LASA, s.d.). Si l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin, elle devrait être retirée puis enfoncée à un endroit différent (c'est-à-dire qu'on ne devrait pas rediriger l'aiguille pour éviter d'endommager le vaisseau et les tissus environnants), et on devrait idéalement utiliser une aiguille neuve. On doit effectuer un suivi étroit des animaux pour déceler tout signe de tissus nécrosés ou endommagés, notamment si le prélèvement a été difficile.

Les paramètres sanguins peuvent être influencés par la méthode utilisée (Hoggatt et coll., 2016).

On devrait habituer les animaux aux procédures; des mesures de raffinement, comme la sédation et l'anesthésie légère, devraient être appliquées si les animaux n'ont pas été habitués à la manipulation ou ne peuvent l'être (voir la section 1.3.2.2, « Manipulation de l'animal »). On devrait utiliser des analgésiques pour réduire au minimum les effets négatifs sur le bien-être animal.

3.1.2.1 Cathéters

Pour le prélèvement de multiples échantillons sur une courte période, on devrait opter pour une aiguille à ailettes, un cathéter percutané (à aiguille interne) ou un autre type de cathéter fixe (p. ex. ruban adhésif ou suture) plutôt que de répéter des piqûres d'aiguille. Ces dispositifs peuvent être implantés chirurgicalement pour une utilisation à long terme, ou non chirurgicalement (Carroll et coll., 1999; Matte, 1999). L'idéal est d'utiliser des sondes disponibles dans le commerce, car elles ont été stérilisées. Si le cathéter est fait maison, on doit le stériliser (par autoclave ou par des méthodes chimiques).

La biocompatibilité des cathéters est un élément important, surtout si un anticoagulant est utilisé dans le revêtement superficiel.

Des solutions verrous pour cathéters servent souvent à remplir la lumière du cathéter lorsque ce dernier n'est pas utilisé. Ces solutions contiennent généralement des anticoagulants pour prévenir les thromboses ou des antimicrobiens pour prévenir les infections. Pour l'implantation de cathéters, on devrait envisager l'application de mesures de raffinement, comme la sédation, l'anesthésie générale ou l'anesthésie topique. Les cathéters devraient être rincés régulièrement avec une solution isotonique stérile pour s'assurer qu'ils fonctionnent bien.

3.1.2.1.1 Cathéters à court terme

L'utilisation d'un cathéter à court terme concerne généralement une période d'au plus 72 heures. Un cathéter à demeure stérile, installé après des soins préopératoires de la peau, peut servir à prélever des échantillons pour une période maximale de 72 heures (Parasuraman et coll., 2010; Guérios et coll., 2015). Les cathéters à aiguille interne utilisés à court terme chez les animaux de laboratoire sont les cathéters qui sont généralement insérés dans une veine périphérique. Ils sont courts et faits de matériaux radio-opaques, comme le polyuréthane ou le Teflon^{MC}. Comme ils sont relativement courts, ces cathéters sont techniquement plus simples à installer et causent normalement moins de lésions tissulaires que les cathéters intraveineux plus longs, utilisés à moyen et long terme. Ils peuvent servir à prélever des échantillons sanguins veineux sur de courtes périodes et peuvent être un raffinement pour les études nécessitant de multiples ponctions veineuses (Elliott et coll., 2010). En raison de leur faible longueur et de leur matériau, les complications communes des cathéters utilisés à court terme sont l'occlusion découlant d'une thrombose, l'extravasation et la phlébite. La phlébite est un signe de lésion des vaisseaux sanguins; elle peut être causée par des facteurs chimiques (p. ex. osmolarité de la solution) ou mécaniques (p. ex. trauma à l'insertion ou mouvement), ou à une infection (p. ex. micro-organismes qui contaminent le dispositif). Les signes de phlébite sont entre autres les suivants : enflure, rougeur, chaleur, induration, purulence, rigidité perceptible de la veine (veine dure) et effets négatifs sur le bien-être liés à une inflammation locale de la veine au site d'insertion ou près de celui-ci. Ces complications étant relativement fréquentes, les cathéters utilisés à court terme doivent être inspectés régulièrement et remplacés au besoin.

3.1.2.1.2 Cathéters à moyen terme

Les cathéters utilisés à moyen terme servent généralement pour environ 30 jours. Ils sont normalement plus longs que ceux utilisés à court terme, et sont faits de matériaux tels que le silicone et le polyuréthane avec enduction, qui sont moins susceptibles de provoquer des thromboses et résistent au biofilm et à la colonisation infectieuse subséquente. Ce sont de plus gros vaisseaux sanguins, comme les veines jugulaire et fémorale ou des veines centrales, comme la veine cave, qui sont utilisés avec les cathéters à demeure à moyen

terme, puisque ces derniers risquent beaucoup moins d'être obstrués que ceux placés dans la petite vasculature périphérique. Les cathéters utilisés à moyen terme peuvent être insérés dans le vaisseau sanguin à l'aide d'une technique à aiguille interne; toutefois, étant donné leur longueur, on utilise souvent un fil-guide pour faciliter leur installation. Ils ressortent de la peau et sont fixés temporairement à l'extérieur du corps à l'aide de sutures, de colle tissulaire ou de bandages.

3.1.2.1.3 Cathéters à long terme

Les cathéters utilisés à long terme ressemblent à ceux utilisés à moyen terme, mais ils peuvent rester en place plus de 30 jours. Kaufman (1980) présente un exemple de cathétérisme de la veine cave inférieure, sans occlusion ni entretien, chez le rat. Les cathéters utilisés à long terme peuvent être fixés à des dispositifs d'accès vasculaire implantés chirurgicalement ou à des boutons d'accès vasculaire (vascular access button) en système fermé; ils ne traversent donc pas la peau (Guérios et coll., 2015). Les avantages des dispositifs d'accès vasculaire internes sont notamment l'absence d'une plaie chronique au site de sortie et la réduction du risque d'infection (Graham et coll., 2010). Il y a également moins de risque que l'animal puisse nuire au cathéter ou le déplacer (Valentini et coll., 2013). Si l'installation, les soins et l'entretien des cathéters intraveineux à long terme sont adéquats, les données indiquent qu'on peut éviter leur obstruction pendant plus d'un an (Kosanovich et coll., 2007; Graham et coll., 2010; Mutch et coll., 2020). Une solution de verrou appropriée doit toutefois être utilisée (Aubert et coll., 2011; Farrow et coll., 2013). On devrait effectuer un suivi étroit des animaux et réaliser régulièrement des hémocultures pour s'assurer qu'aucune infection ne se déclare (Blot et coll., 1999), car même une activation minimale de la réaction inflammatoire peut affecter les résultats de l'étude.

3.1.3 Sites de prélèvement sanguin (avec survie)

Principe directeur 10

Le site devrait être choisi en fonction de la fréquence prévue des prélèvements.

Pour sélectionner le site du prélèvement sanguin, il faut se demander s'il est adapté à l'objectif du prélèvement et s'il permet de réduire au minimum les effets négatifs sur le bien-être de l'animal (Oruganti et Gaidhani, 2011). La méthode optimale pour le prélèvement sanguin doit être choisie en fonction de l'objectif de l'étude (Sørensen et coll., 2019) et devrait permettre de réduire autant que possible l'inflammation. Les vaisseaux périphériques doivent être utilisés dans la mesure du possible, en fonction du nombre et du volume d'échantillons requis et du risque pour l'animal, en reconnaissant la possibilité d'un plus grand degré de traumatisme lors des prélèvements dans des vaisseaux sanguins plus larges.

On trouve de l'information détaillée sur les sites de prélèvement appropriés pour différentes espèces dans les lignes directrices du CCPA relatives à divers types d'animaux, ainsi que dans d'autres publications (p. ex. les National Institutes of Health ont publié des lignes directrices sur la saignée avec survie chez les souris et les rats (NIH, 2015); le National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs) propose un microsite sur le prélèvement sanguin (NC3Rs, s.d.-a) pour les rongeurs et d'autres animaux de laboratoire couramment utilisés; les [Lignes directrices du CCPA sur : le soin et l'utilisation des poissons en recherche, en enseignement et dans les tests](#) (CCPA, 2005); les [Lignes directrices du CCPA sur :](#)

le soin et l'utilisation des animaux de ferme en recherche, en enseignement et dans les tests (CCPA, 2009); et les *Lignes directrices du CCPA : les animaux sauvages* (CCPA, 2023)).

La rotation des sites de prélèvement sanguin réduit le risque de lésions à un site unique en plus de présenter des avantages pour le raffinement et de réduire le risque de faux résultats en raison de l'inflammation causée par l'utilisation répétée d'un site. Cependant, il est possible d'observer des différences dans les paramètres de pathologie clinique d'échantillons prélevés de sites différents (p. ex. Christensen et ses collègues (2009) décrivent les différences du taux de glucose dans les échantillons de la veine caudale par rapport aux échantillons rétro-orbitaires; Aasland et ses collègues (2010) décrivent des différences dans l'hémolyse et le taux de glucose dans les échantillons de la veine saphène par rapport aux échantillons de la veine caudale; Mella et ses collègues (2014) décrivent des différences de la concentration de cytokines dans les échantillons de la veine faciale, du sinus rétro-orbitaire, et du cœur)). La réduction de l'inflammation peut atténuer les différences minimales associées à l'échantillonnage réalisé à différents sites. Des sites différents devraient être utilisés pour l'administration de composés utilisés pour les essais et le prélèvement d'échantillons de sang.

3.1.3.1 Prélèvements veineux

Bien que les prélèvements sanguins puissent être réalisés à partir d'artères ou de veines, on opte le plus souvent pour les veines comme le prélèvement s'y fait plus facilement. La PNF de fonctionnement devrait définir le nombre maximal de tentatives de ponction veineuse autorisées (c'est-à-dire le nombre de fois avant de demander l'aide d'un expert), le nombre maximal de prélèvements par période de 24 heures et les volumes de prélèvement autorisés.

3.1.3.1.1 Localisation de la veine

Pour réaliser un prélèvement percutané, on doit localiser la veine avec précision, et lorsque possible, la dilater par une obstruction douce ou un réchauffement avant le prélèvement. Si l'on opte pour le réchauffement, l'animal doit être surveillé constamment pour prévenir l'hyperthermie. Lorsque les prélèvements sont réalisés dans des vaisseaux profonds plutôt que dans une veine superficielle, la personne qui réalise l'intervention doit savoir localiser précisément le vaisseau et connaître la technique de prélèvement appropriée.

3.1.3.1.2 Veine jugulaire

Le prélèvement dans la veine jugulaire se fait généralement chez des animaux de grande taille, pour qui la contention est plus simple (des espèces comme le chien, le chat, le bovin et le mouton). On peut également faire ce type de prélèvement chez de plus petits mammifères (dont le cobaye (Birck et coll., 2014), le lapin, le rat et la souris). L'anesthésie est parfois requise chez les animaux de petite taille, mais la procédure a déjà été réalisée sans anesthésie chez la souris (Shirasaki et coll., 2012).

On peut aussi réaliser des prélèvements sanguins dans la veine jugulaire des oiseaux. D'ailleurs, chez beaucoup d'espèces aviaires, la veine jugulaire est le seul vaisseau assez gros pour prélever du sang. Chez l'oiseau, la veine jugulaire droite est généralement de plus gros diamètre que celle de gauche (mais les deux veines peuvent être utilisées) et on y accède par la section sans plume, du côté droit du cou. Notons toutefois qu'il existe un risque d'hématome lorsque l'on accède à la veine jugulaire par ce site. En insérant le biseau de l'aiguille vers le bas, on réduit le risque de perforation du côté opposé de la paroi veineuse (Kramer, 2015).

3.1.3.1.3 Veine céphalique

Le prélèvement sanguin à partir de la veine céphalique peut être réalisé chez le chien, les primates non humains, le chat, le lapin et le cochon miniature. Si le prélèvement en série est nécessaire à partir de ce site, le recours à un cathéter à demeure est un raffinement possible (Elliott et coll., 2010). La prise de sang sur la veine radiale (une branche de la veine céphalique) peut être utilisée pour les cochons miniatures immobilisés dans un lasso de contention (Mozzachio, 2019).

3.1.3.1.4 Veine saphène latérale

Cette voie de prélèvement a été utilisée chez de nombreuses espèces d'animaux de laboratoire, comme le rat, la souris, le cobaye, le furet, le chien, le cochon miniature, les primates non humains et le vison (Hem et coll., 1998). Chez les rongeurs, l'anesthésie n'est normalement pas nécessaire; cette voie convient donc particulièrement aux prélèvements sanguins répétés sur une courte période, surtout chez le rat. Voir Norecopa (2023) et NC3Rs (s.d.-a) pour de plus amples informations.

3.1.3.1.5 Veine fémorale (veine saphène interne)

Le prélèvement sanguin dans la veine fémorale (veine saphène interne) est souvent réalisé chez des animaux de grande taille comme les primates non humains. Ces derniers peuvent être entraînés à collaborer durant le prélèvement, ce qui réduit les effets négatifs sur le bien-être animal associés à la procédure (Reinhardt, 2003). Toutefois, la veine fémorale étant parfois difficile d'accès, une anesthésie peut être nécessaire pour cette procédure de prélèvement, surtout lorsque les animaux n'ont pas été habitués. Le prélèvement à partir de la veine fémorale est aussi réalisé chez le chat, sans anesthésie.

Les procédures d'insertion de la canule dans la veine fémorale sont similaires d'une espèce à l'autre (y compris chez les rongeurs); il faut connaître les techniques chirurgicales générales (Jespersen et coll., 2012) et choisir la suture, le matériel et la taille des tubulures en fonction de l'espèce. Desjardins (1986) décrit le prélèvement sanguin dans la veine fémorale chez les rongeurs.

3.1.3.1.6 Veine de la queue (veine coccygienne)

Chez la souris et le rat, la ponction de la veine coccygienne (prélèvement à partir de la veine de la queue) semble être la méthode avec le moins d'effets négatifs sur le bien-être, si l'on s'appuie sur des mesures de concentration en corticostéroïdes (Madetoja et coll., 2009). Par contre, la technique nécessite une contention suivie d'un réchauffement de la queue pour dilater le vaisseau, ce qui peut avoir des effets négatifs sur le bien-être de l'animal (NC3Rs, s.d.-a). Une autre solution consiste à anesthésier les animaux de petite taille et à les placer sur un coussin chauffant pour maintenir leur température corporelle, ce qui permet d'éviter les effets négatifs sur le bien-être animal associés à la contention. Le réchauffement de la queue peut entraîner une différence dans les paramètres sanguins (Hoggatt et coll., 2016). Le prélèvement peut se faire par veinopuncture ou par amputation de la pointe de la queue, ou encore par l'insertion d'un cathéter dans la veine de la queue pour faciliter le prélèvement de volumes importants.

La veine de la queue est aussi fréquemment utilisée pour des prélèvements sanguins chez le bœuf (Sears et coll., 1978; voir BRISTOL (2020) pour une description de la méthode). Pour prévenir la formation d'un hématome, il est important d'appliquer une pression pour quelques secondes sur le site de ponction immédiatement après le retrait de l'aiguille (Holtgrew-Bohling, 2012).

3.1.3.1.6.1 Amputation de la pointe de la queue

Chez les rongeurs de petite taille (p. ex. la souris), des prélèvements sanguins peuvent être obtenus par une amputation de la pointe de la queue (Dudley et coll., 2016). Pour cette procédure, une section de tissu est excisée du bout de la queue à l'aide d'une lame de scalpel neuve (voir les lignes directrices du CCPA sur les types d'animaux). On devrait procéder à une anesthésie locale sur la queue avant le prélèvement, à moins que l'anesthésie puisse modifier les paramètres sanguins mesurés; dans une telle situation, on devrait employer d'autres mesures de raffinement, comme l'anesthésie générale. Le flux sanguin est stoppé en tamponnant le bout de la queue (Parasuraman et coll., 2010).

Seuls de petits volumes de sang peuvent être prélevés (c'est-à-dire moins de 200 µL (NC3Rs s.d.-a), et l'hémostase doit être préservée. Des prélèvements multiples peuvent être réalisés en retirant la croûte qui s'est formée à la pointe de la queue (Kim et coll., 2018); toutefois, on ne devrait pas couper la queue plus d'une fois. L'amputation de la pointe de la queue ne devrait pas être utilisée si la queue est déjà cicatrisée à la suite d'une procédure de génotypage.

3.1.3.1.6.2 Ponction de la queue

Chez les rongeurs, on peut également faire un prélèvement sanguin en réalisant une ponction de la queue. Si de petits échantillons sont requis, une ponction du vaisseau peut être réalisée à l'aide de la pointe d'une aiguille hypodermique (d'un calibre adéquat (p. ex. 25 à 30 G chez la souris, 23 à 25 G chez le rat)). On doit prendre soin de ne pas endommager la queue. Il n'est pas recommandé d'utiliser la pointe d'une lame pour la ponction de la queue, on devrait donc faire preuve d'une extrême prudence en manipulant la lame de scalpel (surtout chez les animaux de petite taille) pour ne pas endommager la queue. Par ailleurs, cette technique n'est appropriée que pour un nombre limité de ponctions, afin d'éviter les lésions tissulaires. L'analgésie topique peut fonctionner chez certaines espèces, mais son efficacité n'a pas été confirmée (David et coll., 2014).

3.1.3.1.7 Veine caudale

Chez la plupart des espèces de poissons, la veine caudale située derrière la nageoire anale est le meilleur site de prélèvement sanguin. Chez les espèces dont le corps est aplati, le site d'insertion de l'aiguille pourrait être différent (latéralement sous la ligne latérale) que pour la plupart des autres espèces pour lesquelles l'insertion ventrale est le point d'accès le plus facile (p. ex. salmonidés, esturgeons, chondrichthyens). Le flux sanguin est facilement stoppé en appliquant une pression directement au site d'insertion de l'aiguille. En outre, on peut réaliser de multiples prélèvements sanguins à partir du même site au fil du temps en suivant la veine antérieurement (Iwama et Ishimatsu, 1994; Whitman, 2004; MPO, 2004). Lawrence et ses collègues (2020) dressent une liste des meilleures pratiques pour le prélèvement sanguin avec survie chez le poisson.

3.1.3.1.8 Saignement rétro-orbitaire

Le saignement rétro-orbitaire est parfois décrit comme périorbitaire ou postéro-orbitaire, ou appelé saignement du sinus veineux orbitaire. Cette méthode peut être utilisée chez le cochon et certaines autres espèces (p. ex. le hamster) pour lesquelles les autres voies sont difficiles d'accès (Dove et Alworth, 2015; McClure 1999). La contention doit être utilisée pour le saignement rétro-orbitaire chez le cochon.

De façon générale, le saignement rétro-orbitaire ne devrait pas être une procédure avec survie chez les rongeurs (CCPA, 2019a, 2020).

Voici certains des effets indésirables possibles du saignement rétro-orbitaire :

- hémorragie rétro-orbitaire pouvant occasionner un hématome et une pression oculaire excessive
- ulcération de la cornée, accompagnée d'une rupture potentielle du globe et de microphthalmie
- lésion du nerf optique et d'autres structures intraorbitaires pouvant entraîner des problèmes de vision et une cécité
- fracture des os fragiles de l'orbite et lésions nerveuses causées par la micropipette
- pénétration du globe oculaire entraînant une perte d'humeur vitrée

C'est pourquoi le saignement rétro-orbitaire est également inclus dans les sections 3.1.4, « Sites de prélèvement sanguin à éviter » et 3.1.5, « Sites de prélèvement sanguin (suivi d'une euthanasie) ».

Les prélèvements obtenus par saignement rétro-orbitaire ne sont pas représentatifs du sang veineux, car il s'agit d'un mélange de sang veineux et de liquide tissulaire (voir la section 3.1.4.2, « Prélèvement rétro-orbitaire chez les rongeurs »).

3.1.3.1.9 Veine submandibulaire (veine faciale)

Le prélèvement à partir de la veine faciale peut être réalisé chez les rongeurs. Chez la souris, le prélèvement sanguin à partir de la veine faciale est reconnu comme méthode de remplacement au saignement rétro-orbitaire (CCPA, 2019a). Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve concluante permettant d'affirmer que cette méthode est préférable dans tous les cas (Whittikar et Barker, 2020).

Ce type de prélèvement présente les risques suivants :

- des effets négatifs importants sur le bien-être des animaux (Teilmann et coll., 2014a; Moore et coll., 2017; Frohlich et coll., 2018; Gjendal et coll., 2020; Meyer et coll., 2020)
- une difficulté à contrôler le flux sanguin (Teilmann et coll., 2014a; Frohlich et coll., 2018)
- une difficulté à visualiser la veine

Cette méthode ne requiert pas d'anesthésie (bien que l'utilisation d'un anesthésique réduit les effets négatifs sur le bien-être de l'animal), mais une contention appropriée est nécessaire pour réussir le prélèvement. De plus, les personnes doivent avoir les connaissances et les compétences requises pour pratiquer cette procédure complexe sur le plan technique avant de l'effectuer chez l'animal vivant, notamment si ce dernier n'est pas anesthésié (p. ex. chez la souris (Francisco et coll., 2015)).

Chez les chevaux, le sinus formé par la dilatation de la veine faciale transverse peut être utilisé comme autre site de ponction veineuse si la veine jugulaire n'est plus visible ou n'est pas disponible en raison de la formation d'un hématome, d'une thrombophlébite septique ou d'une cellulite focale. La plupart des chevaux tolèrent bien cette technique (Walesby et coll., 2007).

3.1.3.1.10 Veine labiale inférieure

Le prélèvement à partir de la veine labiale inférieure pourrait être plus sûr par rapport au prélèvement sanguin par la veine faciale chez les petits animaux (Regan et coll., 2016; Constantinescu et Duffee, 2017); cependant, l'efficacité de cette pratique n'est pas prouvée.

La zone située sous le menton est peu poilue, ce qui facilite l'accès aux veines, car il y a moins de muscles et pas de glandes importantes. Il semble qu'il y soit plus facile de contrôler le flux sanguin, car le saignement s'arrête une fois que l'animal reprend sa position normale après la procédure et il n'y a pas de risque d'hémorragie artérielle (Regan et coll., 2016). Constantinescu et Duffee (2017) indiquent que la veine labiale inférieure est appropriée pour le prélèvement; la veine submentale (citée par Regan et coll., 2016) est trop petite pour prélever des volumes utiles. Le sang peut être prélevé de chaque côté, à condition que le maximum quotidien et la période de repos soient respectés. L'anesthésie n'est pas nécessaire, à condition que la personne qui effectue la procédure soit compétente. Toutefois, l'utilisation d'un anesthésique rend la procédure moins stressante.

3.1.3.1.11 Veine sublinguale

Le prélèvement sur la veine sublinguale peut être réalisé chez les rongeurs anesthésiés (Heimann et coll., 2009) et servir à prélever d'importants volumes (0,2 ml chez les souris) ou de petits volumes sanguins à intervalles rapprochés (Diehl et coll., 2001; NC3Rs, s.d.-a). Cependant, cette technique est particulièrement complexe chez la souris en raison de la petite taille de l'animal (Sørensen et coll., 2019; Harikrishnan et coll., 2018). Le suivi après le prélèvement est important pour s'assurer que les animaux recommencent à s'alimenter.

3.1.3.1.12 Veine brachiale

La veine brachiale est facilement accessible chez les oiseaux. Comme pour d'autres techniques, une contention adéquate est nécessaire. La technique se fait souvent à deux, car une personne devrait maintenir l'oiseau en place. L'aile devrait être étendue et une pression devrait être appliquée sur la région humérale afin d'obstruer la veine. On peut utiliser de l'eau pour garder les plumes séparées. Une fois l'échantillon prélevé, on devrait appliquer une pression sur la veine pour prévenir les hématomes. Sheldon et ses collaborateurs (2008) et Owen (2011) ont examiné l'incidence des techniques de prélèvement sanguin sur la faune aviaire.

3.1.3.1.13 Veine tarsienne

Le prélèvement sanguin à partir de la veine tarsienne est approprié chez les animaux de grande taille et souvent utilisé chez les cobayes (Parasuraman et coll., 2010; Birck et coll., 2014). Bien que la technique ne requière pas d'anesthésie, elle se fait à deux, car une personne devrait maintenir l'animal en place. La patte arrière est étirée vers le bas et une pression est appliquée sur l'articulation du genou pour provoquer une stase. Le site du NC3Rs sur le prélèvement sanguin fournit de plus amples renseignements sur la technique (NC3Rs, s.d.-a). Par ailleurs, la veine métatarsienne médiale peut servir au prélèvement sanguin chez les oiseaux.

3.1.3.1.14 Veine cave antérieure

Chez le rat, on peut procéder à un prélèvement à partir de la veine cave antérieure sous anesthésie (Jekl et coll., 2005). Cette voie constitue aussi l'une des meilleures techniques pour prélever rapidement et en toute sécurité des quantités de sang relativement grandes chez le furet (Brown, 2006) et le cobaye (Williams et Kendall, 2015) de façon rapide et sûre; la technique peut être réalisée sans anesthésie par du personnel expérimenté. Chez le cochon, il s'agit de la voie la plus appropriée pour les prélèvements sanguins uniques (NC3Rs, s.d.-a). La technique ne convient pas aux prélèvements sanguins multiples en raison du risque d'hématomes.

3.1.3.1.15 Veine mammaire

Cette technique est appropriée chez les animaux de grande taille comme le cochon (Scollo et coll., 2019). Elle semble exiger une contention minimale; elle pourrait donc causer moins de stress aux animaux en lactation que le prélèvement à partir de la veine jugulaire. Même si la méthode a été employée chez les bovins (Alvarenga et coll., 2019), elle est déconseillée, surtout chez les vaches en lactation en raison du risque accru de saignement excessif, d'hématome et de rupture de la veine. En outre, selon les paramètres mesurés, il peut y avoir des différences considérables dans les valeurs des échantillons prélevés dans la veine jugulaire ou la veine caudale comparativement à ceux prélevés dans la veine mammaire (Linzell, 1960; Alvarenga et coll., 2019).

3.1.3.1.16 Autres sites de prélèvement veineux moins couramment utilisés

D'autres sites peuvent être utilisés pour les prélèvements sanguins, notamment les veines thoraciques et pectorales chez le cheval, la veine saphène interne chez le chat, la veine sous-clavière chez le hamster et la souris (Yang et coll., 2019) et la veine de l'oreille chez le cobaye (Birck et coll., 2014; Dülsner et coll., 2017b).

Les sections précédentes (3.1.3.1.1 à 3.1.3.1.16) ne représentent pas une liste exhaustive des sites de prélèvements sanguins veineux; en général, les sites qui conviennent sont ceux où la veine est visible et la ponction ne cause pas de traumatisme excessif, de douleur ou de lésion tissulaire. La veine devrait être facilement ponctionnée et le saignement arrêté efficacement une fois l'échantillon obtenu.

3.1.3.2 Prélèvement artériel

Un prélèvement sanguin artériel avec survie peut être réalisé pour la gazométrie du sang artériel, ou si des prélèvements artériels sont requis pour des raisons scientifiques. Par rapport aux veines, les artères ont des parois plus épaisses et présentent une plus grande musculature; des complications particulières sont donc associées au prélèvement sanguin artériel, y compris l'artériospasme, la formation d'hématomes, la thrombo-embolie et l'hémorragie. En cas de ponction intentionnelle ou non d'une artère, on devrait appliquer une pression directe pendant au moins cinq minutes pour provoquer l'hémostase (OMS, 2010).

3.1.3.2.1 Artère caudale

Les rongeurs possèdent deux veines caudales latérales et une artère caudale centrale située sur la face ventrale de la queue. On peut prélever un volume de sang plus important dans l'artère, mais on doit prendre des précautions pour préserver l'hémostase et veiller à ce que la lumière ne soit pas obstruée; c'est pourquoi un prélèvement de sang artériel devrait être réalisé uniquement lorsque des volumes importants de sang sont requis. De plus, pour réaliser un prélèvement dans l'artère caudale, l'animal doit être anesthésié et placé en décubitus dorsal. L'hémostase devrait être maintenue lors de toute ponction d'une artère.

L'artère caudale peut servir au prélèvement sanguin chez le rat, mais la technique est complexe et des spasmes de l'artère sont possibles si l'on tente de prélever des échantillons multiples. Hagmüller et ses collaborateurs (1992) ont proposé une méthode de canulation de l'artère caudale à des fins d'échantillonnage chez des rats se déplaçant librement.

3.1.3.2.2 Veine ou artère de l'oreille

Le prélèvement à partir de la veine ou de l'artère de l'oreille est souvent réalisé chez le lapin et le cochon, espèces pour lesquelles les vaisseaux sont clairement visibles (NC3Rs, s.d.-a). On prélève normalement dans l'artère pour recueillir de grands volumes et lorsque des échantillons de sang artériel sont requis, mais cette technique est associée à un risque accru d'hématomes et d'écchymoses. Pour cette méthode, on devrait procéder à une anesthésie topique.

3.1.3.2.3 Aorte dorsale

Cette méthode est utilisée surtout chez les salmonidés. L'aorte dorsale peut remplacer la veine caudale pour les prélèvements multiples et l'installation d'un cathéter à demeure. L'aiguille est insérée le long de la ligne médiane dorsale de la voûte du palais, entre le premier et le quatrième arc branchial, selon la taille du poisson (Iwama et Ishimatsu, 1994; Whitman, 2004).

3.1.4 Sites de prélèvement sanguin à éviter

Le prélèvement sanguin à partir des sites suivants est déconseillé en raison du risque pour le bien-être des animaux. On doit utiliser ces sites seulement si la procédure s'accompagne d'une solide justification scientifique, approuvée par un comité de protection des animaux, et la procédure doit être réalisée par des employés hautement compétents.

3.1.4.1 Poinçonnage des doigts ou des oreilles

Le prélèvement de sang sur les orteils et les oreilles devrait être évité et ne peut être effectué que lorsque les procédures sont également utilisées à des fins d'identification (CCPA 2019a, 2020). L'analyse de l'inconfort associée à ces procédures présentée par Wever et ses collègues (2017) peut être utile pour la prise de décision.

3.1.4.2 Prélèvement rétro-orbitaire chez les rongeurs

Le prélèvement rétro-orbitaire est déconseillé chez la plupart des rongeurs sauf lorsqu'il s'agit d'une procédure terminale (voir la section 3.1.5, « Sites de prélèvement sanguin (suivi d'une euthanasie) », malgré des informations contradictoires dans la littérature scientifique, car il est associé à des effets négatifs sur le bien-être animal, même lorsque réalisé par du personnel compétent (Freid et coll., 2015; Jo et coll., 2021).

Chez les rongeurs qui seront maintenus en vie par la suite, la technique de saignement rétro-orbitaire peut être utilisée dans des circonstances exceptionnelles si cela est scientifiquement justifié et devrait seulement être effectuée chez l'animal anesthésié et réalisée par du personnel qualifié et compétent (voir les lignes directrices du CCPA sur les types d'animaux et NC3Rs, s.d.-a). On devrait confirmer les exigences relatives aux prélèvements puisque ce site est un « plexus » et non une veine et la composition des échantillons sera différente de celle obtenue par prélèvement dans un vaisseau sanguin (van Herck et coll., 2001).

Les lignes directrices du CCPA concernant les types d'animaux et le microsite de NC3Rs sur le prélèvement de sang (NC3Rs, s.d.-a) fournissent des informations supplémentaires sur l'exécution de la procédure. Pour éviter toute perte de sang supplémentaire lorsque la quantité de sang définie a été prélevée, le tube de prélèvement devrait être retiré en exerçant une légère pression sur le globe oculaire à l'aide d'un morceau de gaze afin d'éviter tout saignement subséquent.

3.1.4.3 Ponction cardiaque

Généralement, la ponction cardiaque devrait être utilisée uniquement comme procédure terminale (voir la section 3.3.1, « Ponction cardiaque »). Toutefois, dans certaines circonstances exceptionnelles, elle peut constituer une procédure avec survie (p. ex. chez le reptile (voir les lignes directrices du CCPA sur les reptiles) chez la souris sauvage (Williams et coll., 2020) et chez le hamster (NC3Rs, s.d.-a et les lignes directrices du CCPA sur les hamsters et les cobayes). Toutes les autres options devraient cependant être envisagées en premier lieu.

Par ailleurs, la ponction cardiaque doit être réalisée sous anesthésie générale, et un anticholinergique doit être administré avant la procédure pour prévenir une arythmie cardiaque. L'animal doit être séparé de ses congénères jusqu'à ce qu'il reprenne entièrement connaissance. De plus, il doit être suivi de près pour surveiller l'apparition d'effets indésirables, et euthanasié s'il présente une dyspnée, une tachycardie ou une incapacité à se déplacer, symptômes qui pourraient indiquer des complications, comme un saignement dans le péricarde ou le thorax (Herling, 2016).

3.1.5 Sites de prélèvement sanguin (suivi d'une euthanasie)

Principe directeur 11

Le prélèvement sanguin suivi d'une euthanasie doit être réalisé seulement après qu'une autre méthode a servi à rendre l'animal inconscient.

Un prélèvement sanguin terminal peut comporter soit : 1) une exsanguination comme prise de sang unique visant à recueillir le plus de sang possible; ou 2) des prélèvements sanguins multiples dans le cadre d'une procédure terminale sous anesthésie générale. L'exsanguination doit être réalisée seulement sur l'animal rendu inconscient ou mort par une autre méthode (p. ex. anesthésie générale ou étourdissement (CCPA, 2010)). Les méthodes d'exsanguination utilisées chez des animaux inconscients incluent notamment :

- le prélèvement sanguin de la veine cave caudale ou de l'aorte après une laparotomie, durant lequel le plus de sang possible peut être prélevé d'une manière stérile
- l'exsanguination suivant une décapitation, une incision de la veine jugulaire ou de l'artère carotide, ou une technique employée dans les abattoirs pour les animaux de grande taille
- le saignement rétro-orbitaire d'animaux de laboratoire de petite taille, comme la gerbille, le hamster, la souris ou le rat, qui constitue aussi une méthode possible d'exsanguination (Herling, 2016)

3.1.5.1 Ponction cardiaque

Chez la plupart des rongeurs, on peut réaliser un prélèvement sanguin terminal par ponction cardiaque (NC3Rs, s.d.-a). Cette technique devrait être effectuée sous anesthésie générale, laquelle causera la mort de l'animal.

3.1.5.2 Saignement rétro-orbitaire

En général, le saignement rétro-orbitaire devrait uniquement faire l'objet d'une procédure terminale chez les rongeurs.

3.1.5.3 Système veineux

Lors d'un prélèvement sanguin terminal, la canule peut être insérée à différents endroits dans le système veineux (voir Parasuraman et coll. (2010) pour un résumé; Dülsner et coll. (2017b) pour une liste des sites pour les différentes espèces d'animaux de petite taille), notamment la veine jugulaire, la veine cave inférieure (Kaufman, 1980), la veine rénale, la veine porte, la veine hépatique (Davis et Campbell, 1975; Yokota et coll., 1976) et l'artère pulmonaire (Stinger et coll., 1981; NC3Rs, s.d.-a).

Pour ce qui du prélèvement sanguin terminal à partir de la veine fémorale, l'approche la plus efficace est la canulation intravasculaire occlusive. Cette approche a l'avantage de faciliter le prélèvement sanguin périodique ou en série chez des animaux anesthésiés dans le cadre d'une étude, et le prélèvement final ou terminal d'un plus grand volume de sang.

3.1.5.4 Aorte abdominale

Cette artère abdominale peut servir au prélèvement sanguin terminal chez le hamster (Donovan et Brown, 2006) ainsi que chez d'autres rongeurs (voir NC3Rs, s.d.-a).

3.2 PRÉLÈVEMENTS URINAIRES ET FÉCAUX

Beaucoup d'études nutritionnelles et physiologiques exigent d'héberger les animaux dans des cages métaboliques. Les cages, caisses, enclos ou stalles métaboliques servent aussi à protéger les cathéters et les canules. Ce type d'hébergement devrait satisfaire aux besoins fondamentaux de l'animal (p. ex. abris et cachettes favorisant la thermorégulation). Les animaux de petite taille comme les rongeurs peuvent être hébergés dans des cages métaboliques pour de courtes périodes (c'est-à-dire moins de 24 heures), avec des périodes de repos dans des cages conventionnelles entre les multiples prélèvements. Consulter les [Lignes directrices du CCPA : les soins et la gestion des animaux en science](#) (CCPA, 2017) et les lignes directrices du CCPA relatives à différentes espèces animales pour en savoir plus à ce sujet.

Dès que cela est possible, on doit opter pour des solutions de remplacement aux cages métaboliques, puisque les effets négatifs sur le bien-être des animaux en confinement clos et privés de contacts sociaux peuvent être intenses, surtout s'ils sont également soumis à une restriction alimentaire (Appleby, 1995). Les animaux devraient aussi être exposés à ce type d'hébergement pour des périodes de plus en plus longues, en combinaison avec une récompense (p. ex. de la nourriture ou des « chatouillements » chez le rat (LaFollette et coll., 2017)), si cela n'entre pas en conflit avec les objectifs scientifiques du protocole. Cette approche est particulièrement importante pour les animaux hébergés en groupe. En général, le sol des cages métaboliques est fait d'un type de grillage conçu pour recueillir l'urine et les fèces, ce qui peut abîmer les pieds des animaux à long terme. On doit éviter les sols en treillis métallique, et on devrait opter pour du plastique perforé. On trouve dans les lignes directrices du CCPA des exigences relatives à différentes espèces.

La durée de la période d'habituation devrait être approuvée par le comité de protection des animaux, déterminée selon l'espèce et l'âge des animaux et l'étude, y compris le nombre de manipulations nécessaires. Pour les espèces grégaires (p. ex. les rats, les moutons), les cages métaboliques devraient être positionnées de façon à ce que l'animal maintienne un contact visuel, auditif et olfactif avec ses congénères afin de réduire au minimum les effets d'un isolement social. Si ce n'est pas possible, on devrait envisager l'utilisation d'autres méthodes pour réduire les effets de l'isolement.

3.2.1 Prélèvements urinaires

Le prélèvement urinaire chez les animaux de laboratoire a deux objectifs principaux : vérifier l'état de santé et évaluer les résultats des manipulations dans le cadre des activités scientifiques. Dans les deux cas, le prélèvement est complexe, principalement en raison du risque de contamination par les fèces. Kurien et ses collaborateurs (2004) ont étudié les méthodes de prélèvements urinaires chez de nombreuses espèces d'animaux de laboratoire.

La méthode la plus simple de prélèvement urinaire ne nécessite aucune intervention directe. Chez les espèces de petite taille, on peut placer l'animal sur une pellicule de plastique ou installer un matériau non absorbant dans la cage d'origine (Hoffman et coll., 2017). Ces méthodes conviennent davantage lorsque le volume prélevé et la contamination de l'urine ne sont pas des facteurs importants.

Lors d'un prélèvement par expulsion volontaire, il est difficile de séparer l'urine des fèces. Pour cela, il existe de nombreux appareils sur le marché et d'autres méthodes plus économiques (p. ex. voir Demirkan et Melli (2007) pour un appareil adapté aux rats).

Chez les animaux de grande taille (comme les bovins), on peut prélever de petits volumes d'urine par stimulation manuelle. Pour recueillir des volumes plus importants ou tout le contenu de la vessie, il faut garder les animaux en stalles et les munir d'un appareil permettant de prélever l'urine sur une période prolongée (voir Lascano et coll. (2010) pour un exemple d'utilisation d'un tel appareil chez la vache).

Le prélèvement d'urine chez des animaux comme le lapin, le chat et le chien peut se faire par expulsion volontaire ou par cystocentèse lorsque la première approche n'est pas possible. L'anesthésie n'est pas requise pour cette procédure, mais la contention physique l'est; les animaux pourraient également avoir besoin d'une sédation. Comme la cystocentèse est une méthode plutôt invasive pour le prélèvement d'urine, le comité de protection des animaux devrait définir la fréquence maximale à laquelle cette méthode peut être utilisée et clairement établir des points d'intervention éthique.

L'analyse quantitative de l'excrétion à des fins scientifiques pourrait nécessiter le prélèvement d'échantillons d'urine sur une période précise (p. ex. durant 24 heures), et ainsi exiger d'utiliser des cages métaboliques. Comme cela a été mentionné précédemment, la durée du confinement des animaux devrait être réduite le plus possible. Par ailleurs, on peut avoir recours au cathétérisme de l'urètre pour un prélèvement d'urine, surtout sur une longue période. On doit adopter une technique aseptique lors de l'insertion des cathéters pour prévenir une contamination bactérienne, puisque cette procédure peut facilement entraîner des infections urinaires. Les cathéters doivent aussi être examinés régulièrement. Des poches à urine peuvent être utilisées dans certaines situations (p. ex. chez le cochon mâle nouveau-né et le cochon sevré (Gasthuys et coll., 2017)); le prélèvement d'urine chez les femelles requiert généralement un cathétérisme.

Schreck et Moyle (1990) et Black (2000) décrivent l'emploi de sondes à demeure pour les prélèvements d'urine chez le poisson (voir CCPA, 2005).

Le prélèvement d'urine chez les primates non humains peut quant à lui être complexe. Pour mesurer un volume urinaire dans le cadre d'une analyse quantitative, les espèces de petite taille, comme les marmousets, peuvent être placées dans des cages métaboliques pour rat pendant 24 heures, après une période d'habituation à la cage pour limiter les effets négatifs sur le bien-être (Bluemel et coll., 2015). On peut également entraîner les marmousets à uriner dans une boîte prévue à cet effet lorsqu'une lumière s'allume en échange d'une récompense alimentaire (Anzenberger et Gossweiler, 1993).

Diverses méthodes ont été utilisées avec les macaques, y compris l'installation d'un plateau en métal et d'une cuve sous une cage (au sol en treillis), et d'une couche spéciale (Kurien et coll., 2004). Le cathétérisme de la vessie est possible chez ces animaux, mais nécessite une anesthésie. Le prélèvement d'urine chez ces espèces est le plus précis lorsqu'il est réalisé par cystocentèse et sous anesthésie.

3.2.2 Prélèvements fécaux

La méthode et le temps d'échantillonnage des fèces devraient être choisis avec soin pour veiller à ce qu'ils conviennent à l'objectif scientifique. Par exemple, en réalisant un prélèvement de fèces nouvellement excrétées plutôt qu'un prélèvement aléatoire de fèces déjà excrétées (p. ex. boulettes fécales sur le sol de la cage), on peut éviter les variations dans la viabilité de microbes ou d'autres matières biologiques évalués dans les fèces (CCPA, 2019a). La méthode la moins invasive devrait être retenue (c.-à-d., l'expulsion naturelle; Borrelli et col, 2020) et, si une extraction manuelle est réalisée, la personne responsable de la procédure doit être formée et compétente.

Pour les animaux héberger en groupe, les échantillons de fèces peuvent être recueillis pour des sujets en particulier s'ils sont identifiés à l'aide de marqueurs fécaux non digestibles (colorants alimentaires, graines ou paillettes) (Griffin, 2002; Fuller et coll., 2011). On trouve dans les lignes directrices du CCPA des exigences relatives à différentes espèces.

3.3 ÉCHANTILLONNAGE GASTRO-INTESTINAL

Les prélèvements de l'estomac ou de la panse sont généralement réalisés pour évaluer la digestion et le fonctionnement du tractus gastro-intestinal. L'échantillonnage gastrique peut être réalisé en introduisant un tube dans l'estomac ou le rumen (Geishauer, 1993; Shomer et coll., 1999; Muizelaar et coll., 2020), ou par canulation (p. ex. Kissing et coll., 1998).

Une pompe à rumen peut être utilisée pour prélever des échantillons de rumen chez les ruminants. Pour ce faire, il faut faire passer successivement un tube par la bouche, l'œsophage et le rumen. Une fois le tube dans le rumen, le liquide peut être pompé et prélevé en moins de quelques minutes. Cette méthode est rapide, peu coûteuse et ne cause pas de stress important chez l'animal (Klopp et coll., 2018).

Harmon et Richards (1997) donnent des directives sur la canulation gastro-intestinale chez les ruminants. Les auteurs comparent les avantages et les désavantages d'approches, de types de canules et de matériaux de canules. La fistulation du rumen est une intervention chirurgicale qui ne devrait être réalisée que par des chirurgiens expérimentés. On devrait aussi utiliser l'équipement approprié pour la contention de l'animal durant l'intervention, et des procédures adéquates devraient être mises en place durant l'échantillonnage pour éviter les blessures chez le personnel et les animaux (Klopp et coll., 2018; de Assis Lage et coll., 2020). Des canules gastriques ou intestinales à demeure peuvent également être implantées par intervention chirurgicale chez les rongeurs (Flanagan et coll., 1989) et extériorisées à des fins d'échantillonnage (Conover et coll., 1987) chez les animaux conscients. Les animaux qui ont une canule à demeure nécessitent des soins additionnels et parfois même un environnement particulier. Le personnel affecté au soin de ces animaux a besoin d'une formation spéciale afin d'en prendre soin et de veiller à cerner rapidement les problèmes. Des procédures normalisées de fonctionnement doivent servir à définir les exigences relatives aux soins postopératoires d'un animal fistulé, ou un animal muni d'une canule veineuse à demeure, notamment les soins et l'entretien de la canule. Les protocoles dans le cadre desquels on recourt à la fistulation ou à la canulation doivent établir des points limites d'intervention humaine pour les complications et le retrait de la canule, le cas échéant.

L'échantillonnage gastrique peut être réalisé chez les oiseaux marins en les incitant à régurgiter le contenu de leur estomac (Yorio et coll., 2017). Cette technique a également été utilisée chez d'autres espèces, comme les otaries (McIntosh et coll., 2006). Selon les espèces, les échantillons régurgités ne sont pas nécessairement représentatifs du contenu réel de l'estomac.

3.4 PRÉLÈVEMENT DE LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN

Il peut être nécessaire de prélever du liquide céphalorachidien, par exemple pour évaluer la pénétration de médicaments dans le système nerveux central ou pour évaluer d'autres analytes du liquide céphalorachidien. Dans ce cas, il faut impérativement procéder à des soins préopératoires au site de prélèvement et utiliser une technique stérile pour prévenir les infections chez l'animal. Le liquide peut être prélevé dans la grande citerne (citerne cérébello-médullaire) par ponction lombaire ou canulation, ou par canulation directe des ventricules latéraux du cerveau à l'aide de techniques chirurgicales stéréotaxiques. Šakić (2019) décrit une technique modifiée de ponction de la citerne chez la souris. Chez les espèces de plus grande taille, des dispositifs permanents peuvent être mis en place pour le prélèvement ventriculaire (MacAllister et coll., 2016). Parmi les complications possibles du prélèvement de liquide céphalorachidien, citons le trauma à la moelle épinière, l'hémorragie iatrogène causée par un trauma accidentel aux sinus veineux ou aux vaisseaux durs ou arachnoïdiens, l'herniation de l'amygdale cérébelleuse causée par une chute subite importante de la pression du liquide céphalorachidien, la méningite, et un phénomène connu sous le nom de « syndrome post-ponction lombaire », qui a été observé chez les patients humains et qui peut donc survenir chez les animaux (Niraj et coll., 2014; Gaitero, 2017; Smith et coll., 2019). Les signes cliniques non spécifiques de ce syndrome sont notamment la léthargie et l'inappétence, et des signes cliniques plus spécifiques de douleur peuvent être observés, comme la rigidité corporelle et la réticence à modifier la position de la tête ou du corps. À l'heure actuelle, la pathophysiologie et les causes précises du syndrome post-ponction lombaire ne sont pas bien comprises. On pense qu'une hypotension intracrânienne entraînerait une vasodilatation ou une traction des structures intracrâniennes sensibles, ou que des fragments de tissus sont libérés dans le liquide céphalorachidien, ce qui causerait une irritation des méninges (Smith et coll., 2019). Chez l'humain, on suppose que le syndrome est associé au type et à la taille de l'aiguille utilisée pour le prélèvement, au volume de liquide céphalorachidien prélevé et à une faible pression du liquide céphalorachidien (Gaitero, 2017; Bakshi et Gehdoo, 2018; Headache Classification Committee of the IHS, 2018).

On devrait appliquer des mesures de raffinement pour réduire autant que possible les complications potentielles du prélèvement de liquide céphalorachidien (p. ex. Amen et coll., 2017; Bergadano et coll., 2019); en voici des exemples : utilisation du plus petit calibre d'aiguille possible et du type d'aiguille le moins susceptible de causer de trauma (Xu et coll., 2017; Turnbull et Shepherd, 2003), installation d'un cathéter à demeure en utilisant des anesthésiques et des analgésiques si plusieurs échantillons sont requis, réduction maximale du volume prélevé et de la fréquence de prélèvement sans risquer de nuire à l'objectif scientifique (Monserrate et coll., 2015).

On devrait surveiller de près les points limites d'intervention éthique pour faciliter le dépistage et le traitement précoces de toute complication qui pourrait survenir. Cette surveillance devrait comprendre l'évaluation des fonctions neurologiques (p. ex. l'examen des nerfs crâniens, la surveillance de l'ambulation et des réactions posturales associées à différentes espèces), et la surveillance de signes du syndrome post-ponction lombaire ou d'une méningite. Le document *Association of Primate Veterinarians's Position Statement: Cerebrospinal Fluid Aspiration for Nonhuman Primates in Biomedical Research* comporte une liste de questions que les comités de protection des animaux devraient se poser lorsqu'ils examinent des protocoles impliquant le prélèvement de liquide céphalorachidien (APV, 2019).

À ce jour, il n'existe pas de données de référence pour les volumes maximaux pouvant être prélevés chez des animaux non humains; on peut donc s'appuyer sur les limites suggérées chez l'humain jusqu'à la publication de données plus précises (p. ex. le syndrome post-ponction lombaire a été provoqué chez l'humain en retirant 13 % du volume total de liquide céphalorachidien (Kunkle et coll., 1943), alors il convient de limiter le volume prélevé à moins de 13 %). Le volume total et la vitesse de production du liquide céphalorachidien sont connus chez certaines espèces de laboratoire (Pardridge, 2016; Khani et coll., 2019 : macaque de Buffon; Thomas, 2010 : chien et chat; Harnish et Samuel, 1988 : rat et lapin; Murtha et coll., 2014 : rat; Oshio et coll., 2005 : souris).

Les effets du prélèvement de liquide céphalorachidien sur le bien-être sont aussi associés au besoin de recourir à l'anesthésie générale pendant la canulation; toutefois, certaines techniques publiées permettent un prélèvement chez un sujet conscient à l'aide d'un cathéter sous-dural installé chirurgicalement (West et coll., 2014; MacAllister et coll., 2016; Abe et coll., 2018; Xavier et coll., 2018).

La fréquence du prélèvement de liquide céphalorachidien devrait être réduite le plus possible, surtout lorsque de multiples anesthésies générales et de multiples ponctions sont requises (CCPA, 2022). Enfin, on devrait envisager de réduire les prélèvements par animal en augmentant le nombre de sujets.

3.5 LIQUIDE SYNOVIAL

Le prélèvement de liquide synovial peut être nécessaire dans les protocoles où la composition du liquide synovial est importante pour l'évaluation de l'inflammation ou de la progression de la maladie (p. ex. l'arthrite). On peut prélever du liquide synovial en procédant à une arthrocentèse de l'articulation. Le personnel doit appliquer une technique aseptique et doit être formé et compétent pour réduire le trauma aux tissus et aux articulations. Un protocole de prélèvement de liquide synovial dans le grasset des rongeurs anesthésiés a été publié (Yilmaz et coll., 2013). Dans la plupart des cas, la sédation ou l'anesthésie est requise pour effectuer le prélèvement.

3.6 LAIT

Des échantillons de lait sont fréquemment requis chez les espèces de bétail (p. ex. vache, chèvre, cheval, cochon, mouton) et chez les animaux de compagnie (p. ex. chien (Dokoupilová et coll., 2016)) pour différentes raisons, notamment pour établir la composition du lait, quantifier les hormones, analyser les cellules somatiques et les bactéries, et détecter la présence d'antibiotiques ou d'autres résidus de médicaments. Les rongeurs sont largement utilisés pour examiner la génétique et l'influence de l'environnement sur la fonction des glandes mammaires, surtout dans le cadre d'études chez des rongeurs génétiquement modifiés.

Bien que l'on puisse obtenir des échantillons de lait facilement par expression manuelle (égouttage à la main) chez la plupart des espèces, une administration parentérale d'oxytocine peut être nécessaire chez certaines espèces (comme le cochon) pour provoquer la montée de lait (Atwood et Hartmann, 1992). Des effets négatifs sur le bien-être de la mère peuvent être causés par la procédure et par le retrait des membres de sa portée. DePeters et Hovey (2009) ont décrit deux méthodes pour prélever des échantillons de lait chez la souris, et Paul et ses collaborateurs (2015) ont proposé une méthode à l'aide de tubes capillaires pour obtenir des échantillons de lait chez le rat. En général, les nouveau-nés sont séparés de la mère quelques heures avant l'échantillonnage. Ils doivent être surveillés de près durant cette période, et une source de chaleur externe supplémentaire doit être fournie aux petits qui ne sont pas assez âgés pour maintenir leur température (Lagerspetz, 1966; Rink, 1969).

3.7 SALIVE

Le prélèvement de salive est une technique peu invasive servant à mesurer des substances physiologiquement actives, qui auraient autrement besoin d'être analysées dans le sang (Nohara et coll., 2016). Comme il s'agit d'une technique relativement non invasive, elle peut servir à mesurer les concentrations de cortisol comme indicateur de stress physiologique, à condition que les effets négatifs sur le bien-être animal liés à la manipulation soient réduits au minimum (Cook et coll., 2013). On peut prélever la salive à l'aide d'appareils commerciaux ou par écoulement passif de bave (Rapp-Santos et coll., 2017); la méthode de prélèvement peut influencer la teneur en cortisol, qui ne correspond pas nécessairement à celle du cortisol sérique (Lutz et coll., 2000; Poll et coll., 2007). Les sécrétions salivaires peuvent également servir à évaluer la progression d'une maladie (p. ex. maladies rénales (Romero et coll., 2016; Bagavant et coll., 2018)).

3.8 SPERME

Le prélèvement de sperme peut être nécessaire pour la reproduction assistée et lorsque la manipulation du génome est effectuée par l'insertion de gènes ou la manipulation de l'ADN des spermatozoïdes. Une procédure minimalement invasive devrait être utilisée (p. ex. massage manuel par le rectum ou vagin artificiel chez le taureau, le bélier et l'étalon; fiole de collection vaginale chez le bélier; prélèvement manuel chez le sanglier; technique de massage corporel chez la volaille). Les animaux doivent cependant se sentir à l'aise avec les intervenants et avoir été habitués à la méthode de prélèvement employée. Les méthodes de manipulation et les installations devraient être conçues de façon à prévenir les blessures et à réduire autant que possible les effets négatifs sur le bien-être animal à toutes les étapes du prélèvement (p. ex. bovins : voir Napolitano et coll., 2020; souris : voir Val et Robledano, 2013).

S'il n'est pas possible de prélever le sperme à l'aide d'un vagin artificiel chez le taureau ou le bélier, on peut utiliser l'électroéjaculation. Des compétences vétérinaires sont donc requises pour évaluer si l'animal peut subir la procédure et pour veiller à ce que les aspects suivants soient optimisés : l'analgésie, la contention de l'animal, la sélection et la manipulation de l'équipement, et la surveillance des réponses de l'animal pour réduire le plus possible tout inconfort lié à l'électroéjaculation (ACMV, 2019). Pour cette procédure, le recours à l'analgésie peut constituer un raffinement, mais les preuves de l'efficacité de l'analgésie sont actuellement insuffisantes pour en faire une exigence.

3.9 BIOPSIE TISSULAIRE

On peut réaliser une biopsie tissulaire pour diverses raisons, notamment pour déterminer le génotype d'un animal, examiner des structures ou des fonctions cellulaires et pour poser un diagnostic lié à un pathogène. Une biopsie consiste à retirer une petite quantité de tissu d'un animal vivant et, selon le site (p. ex. foie, rein), elle peut comprendre une intervention chirurgicale. On trouve dans les lignes directrices du CCPA sur les types d'animaux de l'information sur les biopsies aux fins d'identification (p. ex. souris : CCPA, 2019a; primates non humains : CCPA, 2019b; rats : CCPA, 2020). On devrait consulter les [Lignes directrices du CCPA : les procédures scientifiques \(Partie B – L'analgésie, l'anesthésie et les interventions chirurgicales\)](#) (CCPA, 2025) pour les procédures plus invasives.

La biopsie tissulaire doit uniquement être réalisée par des personnes compétentes ayant suivi une formation appropriée et possédant l'expérience nécessaire. On doit opter pour des procédures et des protocoles qui permettent d'éviter ou de réduire les effets négatifs sur le bien-être animal. Toute biopsie pouvant causer

des effets négatifs sur le bien-être chez l'animal doit être réalisée sous sédation ou anesthésie générale, en combinaison avec une analgésie.

Les études de régénération peuvent nécessiter de retirer du tissu sans refermer la plaie. Pour ces protocoles, il faut mettre en place des points limites d'intervention humaine visant à réduire le plus possible le risque d'infection ainsi que les effets négatifs sur le bien-être des animaux.

3.10 PRÉLÈVEMENT TISSULAIRE

On peut procéder à des nécropsies chez les animaux de laboratoire pour diverses raisons. Tous les échantillons de tissu devraient être prélevés puis entreposés (fixés au formol, congelés ou autre) conformément à des lignes directrices reconnues afin de maximiser leur préservation et leur utilité (Fiette et coll., 2017; Scudamore et coll., 2014; Treuting et Snyder, 2015).

Le prélèvement de fœtus est une forme de prélèvement tissulaire. Pour réaliser ce type de prélèvement, on doit d'abord confirmer la mort du fœtus (CCPA, 2010).

3.11 COLLECTE DE LIQUIDES UTÉRINS ET D'EMBRYONS

Chez les rongeurs et d'autres animaux de laboratoire de petite taille, les embryons et les liquides utérins sont généralement prélevés à partir de parties excisées de l'appareil génital. Chez le porc, les embryons sont prélevés sous anesthésie générale, après que l'utérus a été exposé par laparotomie ou endoscopie. Chez les primates non humains (comme le babouin et différentes espèces de singes), on peut prélever des embryons par voie transcervicale (non chirurgicale) chez des femelles anesthésiées. Le prélèvement transcervical d'embryons est une procédure bien établie et fréquemment réalisée chez les espèces bovines et équine. Une péridurale est presque toujours administrée aux bovins avant le prélèvement d'embryons, alors qu'aucune anesthésie n'est requise chez les juments; l'utilisation d'un sédatif (p. ex. xylazine, détomidine) est conseillée chez l'animal anxieux. On devrait éviter l'acépromazine comme cette substance peut nuire au prélèvement du liquide utérin en raison d'une relaxation intense de l'utérus (Gibbs et Troedsson, 1995; Pinto, 2020). Le prélèvement non chirurgical (transcervical) d'embryons est aussi de plus en plus répandu chez les petits ruminants (p. ex. chèvre, mouton). Chez les espèces pour qui le prélèvement transcervical d'embryons est une procédure bien établie, le prélèvement des échantillons de liquides utérins, de cellules ou de tissus (biopsie) est possible en utilisant une procédure adaptée et des outils appropriés. Lorsqu'une procédure non chirurgicale est utilisée, les bovins et les chevaux devraient être dans une chute, sous contention, et devraient demeurer en position debout pour toute la durée de l'intervention.

RÉFÉRENCES

Vous trouverez plus d'information concernant les documents en préparation dans la [section du site Web du CCPA sur les lignes directrices](#).

- Aasland K.E., Skjerve E. et Smith A.J. (2010) Quality of blood samples from the saphenous vein compared with the tail vein during multiple blood sampling of mice. *Laboratory Animals* 44(1):25-29.
- Abbott C., Small C., Sajedi A., Smith K.L., Parkinson J.R.C., Broadhead L.L., Ghatei M.A. et Blom S.R. (2006) The importance of acclimatisation and habituation to experimental conditions when investigating the anorectic effects of gastrointestinal hormones in the rat. *International Journal of Obesity* (London) 30(2):288-292.
- Abe M., Kawaguchi H., Miura N., Akioka K., Ushikai M., Oi S., Yukawa A., Yoshikawa T., Izumi H. et Horiuchi M. (2018) Diurnal variation of melatonin concentration in the cerebrospinal fluid of unanesthetized microminipig. *In Vivo* 32(3):583-590.
- Adães S., Mendonça M., Santos T.N., Castro-Lopes J.M., Ferreira-Gomes J. et Neto F.L. (2014) Intra-articular injection of collagenase in the knee of rats as an alternative model to study nociception associated with osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy* 16:R10.
- Al Shoyaib A., Archie S.R. et Karamyan V.T. (2019) Intraperitoneal route of drug administration: Should it be used in experimental animal studies? *Pharmaceutical Research* 37(1):12.
- Ali M.A. et Kravitz A.V. (2018) Challenges in quantifying food intake in rodents. *Brain Research* 1693(Part B):188-191.
- Alvarenga E.A., Moreira G.H.F.A., Filho E.J.F., Leme F.O.P., Moreira T.F. et Carvalho A.U. (2019) Evaluation of different sites for blood collection for β -hydroxybutyrate assessment in dairy cows using hand-held meter. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 71(4):1425-1427.
- Amen E.M., Brecheisen M., Sach-Peltason L. et Bergadano A. (2017) Refinement of a model of repeated cerebrospinal fluid collection in conscious rats. *Laboratory Animals* 51(1):44-53.
- American Animal Hospital Association/American Association of Feline Practitioners – AAHA/AAFP (2013) *Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats Implementation Toolkit*. Lakewood CO: AAHA.
- Anzenberger G. et Gossweiler H. (1993) How to obtain individual urine samples from undisturbed marmoset families. *American Journal of Primatology* 31(3):223-230.
- Appleby M.C. (1995) Enrichment for farm animals. Dans: *Environmental Enrichment Information Resources for Laboratory Animals* (Smith C.P. et Taylor V., éd.), p. 63-67. Hertfordshire, GB: Universities Federation for Animal Welfare.
- Arantes-Rodrigues R., Henriques A., Pinto-Leite R., Faustino-Rocha A., Pinho-Oliveira J., Teixeira-Guedes C., Seixas F., Gama A., Colaco B., Colaco A. et Oliveira P.A. (2012) The effects of repeated oral gavage on the health of male CD1 mice. *Lab Animal (New York)* 41(5):129-134.

- Association canadienne de la médecine des animaux de laboratoire – ACMAL (2020) *Normes de l'ACMAL sur les soins vétérinaires*. Toronto ON: ACMAL.
- Association canadienne des médecins vétérinaires (ACMV) (2019) *Énoncé de position: Électroéjaculation des ruminants*.
- Association of Primate Veterinarians – APV (2019) Association of Primate Veterinarians' Position Statement: Cerebrospinal fluid aspiration for nonhuman primates in biomedical research. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 58(4):428-429.
- Atwood C.S. et Hartmann P.E. (1992) Collection of fore and hind milk from the sow and the changes in milk composition during suckling. *Journal of Dairy Research* 59(3):287-298.
- Aubert I., Abrams-Ogg A.C., Sylvestre A.M., Dyson D.H., Allen D.G. et Johnstone I.B. (2011) The use of vascular access ports for blood collection in feline blood donors. *Canadian Journal of Veterinary Research* 75(1):25-34.
- Bachmanov A.A., Reed D.R., Beauchamp G.K. et Tordoff M.G. (2002) Food intake, water intake, and drinking spout side preference of 28 mouse strains. *Behavioral Genetics* 32(6):435-443.
- Bagavant H., Trzeciak M., Papinska J., Biswas I., Dunkleberger M.L., Sosnowska A. et Deshmukh U.S. (2018) A method for the measurement of salivary gland function in mice. *Journal of Visualized Experiments* 131:57203.
- Bakshi S.G. et Gehdoo R.S.P. (2018) Incidence and management of post-dural puncture headache following spinal anesthesia and accidental dural puncture from a non-obstetric hospital: A retrospective analysis. *Indian Journal of Anaesthesia* 62(11):881-886.
- Ballard T. (2009) Intraperitoneal route of administration – how accurate is this technique? *Animal Technology and Welfare* 8(1):17-18.
- Barbee R.W et Turner P.V. (2019) Incorporating laboratory animal science into responsible biomedical research. *Institute for Laboratory Animal Research Journal* 60(1):9-16.
- Belov V., Appleton J., Levin S., Giffenig P., Durcanova B. et Papisov M. (2021) Large-volume intrathecal administrations: Impact on CSF pressure and safety implications. *Frontiers in Neuroscience* 15:604197.
- Bergadano A., Amen E.M., Jacobsen B., Belli S., Vandjour A., Rapp C. et Senn C. (2019) A minimally-invasive serial cerebrospinal fluid sampling model in conscious Göttingen minipigs. *Journal of Biological Methods* 6(1):e107.
- Birck M.M., Tveden-Nyborg P., Lindblad M.M. et Lykkesfeldt J. (2014) Non-terminal blood sampling techniques in guinea pigs. *Journal of Visualized Experiments* 92:51982.
- Black M.C. (2000) Collection of body fluids. Dans: *The Laboratory Fish* (Ostrander G.K., éd.), p. 513-528. San Diego CA: Academic Press.
- Blot F., Nitenberg G., Cachattye E., Raynard B., Germann N., Antoun S., Laplanche A., Brun-Buisson C. et Tancrede C. (1999) Diagnosis of catheter-related bacteraemia: A prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral blood culture. *The Lancet* 354(9184):1071-1077.
- Bluemel J., Korte S., Schenck E. et Weinbauer G. (2015) *The Nonhuman Primate in Nonclinical Drug Development and Safety Assessment*. San Diego CA: Academic Press.

- Boillat C.S., Gaschen F.P. et Hasgood G.L. (2010) Assessment of the relationship between body weight and gastrointestinal transit times measured by use of a wireless motility capsule system in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71(8):898-902.
- Borrelli L., Minichino A., Pace A., Dipineto L. et Fioretti A. (2020) Fecal sample collection method for wild birds-associated microbiome research: perspectives for wildlife studies. *Animals* 10(80):1349.
- Boysen S.R. et Gommeren K. (2021) Assessment of volume status and fluid responsiveness in small animals. *Frontiers in Veterinary Science* 8:630643.
- Brown A.P., Dinger N. et Levine B.S. (2000) Stress produced by gavage administration in the rat. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 39(1):17-21.
- Brown C. (2006) Blood collection from the cranial vena cava of the ferret. *Lab Animal* (New York) 35(9):23-24.
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2005) [Lignes directrices du CCPA sur : le soin et l'utilisation des poissons en recherche, en enseignement et dans les tests.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2006) [Politique du CCPA sur : le mandat des comités de protection des animaux.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2009) [Lignes directrices du CCPA sur : le soin et l'utilisation des animaux de ferme en recherche, en enseignement et dans les tests.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2010) [Lignes directrices du CCPA sur : l'euthanasie des animaux utilisés en science.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2017) [Lignes directrices du CCPA : les soins et la gestion des animaux en science.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2019a) [Lignes directrices du CCPA : les primates non humains.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2019b) [Lignes directrices du CCPA : les souris.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2020) [Lignes directrices du CCPA : les rats.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2021) [Lignes directrices du CCPA : l'évaluation du bien-être animal.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2022) [Lignes directrices du CCPA : la détermination de points limites scientifiques, de points d'intervention éthique, et de points limites cumulatifs.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2023) [Lignes directrices du CCPA : les animaux sauvages.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2024) [Lignes directrices du CCPA : les animaleries.](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).

- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (2025) [Lignes directrices du CCPA : les procédures scientifiques \(Partie B – l'analgésie, l'anesthésie et les interventions chirurgicales\)](#) Ottawa ON: CCPA (consulté le 2025-03-10).
- Caron A.A. (2015) Clinical and anatomic pathology effects of serial blood sampling in rat toxicology studies, using conventional or microsampling methods. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 72(3):429-439.
- Carroll J.A., Daniel J.A., Keisler D.H. et Matteri R.L. (1999) Non-surgical catheterization of the jugular vein in young pigs. *Laboratory Animals* 33(2):129-134.
- Chapinal N., Veira D.M., Weary D.M. et von Keyserlingk M.A.G. (2007) Technical note: Validation of a system for monitoring individual feeding and drinking behavior and intake in group-housed cattle. *Journal of Dairy Science* 90(12):5732-5736.
- Christensen S.D., Mikkelsen L.F., Fels J.J., Bodvarsdóttir T.B. et Hansen A.K. (2009) Quality of plasma sampled by different methods for multiple blood sampling in mice. *Laboratory Animals* 43(1):65-71.
- Clay A.W., Bloomsmith M.A., Marr M.J. et Maple T.L. (2009) Habituation and desensitization as methods for reducing fearful behavior in singly housed rhesus macaques. *American Journal of Primatology* 71(1):30-39.
- Constable P., Hinchcliff K.W., Done S. et Grünberg W. (2016) Practical antimicrobial therapeutics. Dans: *Veterinary Medicine* (11^e éd.), chapitre 6, p. 153-174. Amsterdam NL: Saunders Ltd.
- Constantinescu G.M. et Duffee N.E. (2017) Comparison of submental blood collection with the retroorbital and submandibular methods in mice (*Mus musculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 56(6):711-712.
- Cook N.J., Hayne S.M., Rioja-Lang F., Shaefer A.L. et Gonyou H.W. (2013) The collection of multiple saliva samples from pigs and the effect on adrenocortical activity. *Canadian Journal of Animal Science* 93(3):329-333.
- Conover K.L., Weingarten H.P. et Collins S.M. (1987) A procedure for within-trial repeated measurements of gastric emptying in the rat. *Physiology and Behavior* 39(3):303-308.
- Coria-Avila G., Gavrilă A., Ménard S., Ismail N. et Pfaus J.G. (2007) Cecum location in rats and the implications for intraperitoneal injections. *Lab Animal* 36(7):25-30.
- Crabtree N.E. et Epstein K.L. (2021) Current concepts in fluid therapy in horses. *Frontiers in Veterinary Science* 8:648774.
- Cutrera J., Johnson B., Ellis L. et Li S. (2013) Intraosseous inoculation of tumor cells into bone marrow promotes distant metastatic tumor development: A novel tool for mechanistic and therapeutic studies. *Cancer Letters* 329(1):68-73.
- David J.M., Vogel S.D., Longo K., Sanchez D. et Lawson G. (2014) The use of eutectic mixture of lidocaine and prilocaine in mice (*Mus musculus*) for tail vein injections. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41(6):654-659.
- Davis J.D. et Campbell C.S. (1975) Dans: *Physiological Techniques in Behavioural Research* (Singh D. et Avery D.D., éd.), p. 162-177. Belmont CA: Brooks/Cole.

- Davis J.N., Courtney C.L., Superak H. et Taylor D.K. (2014) Behavioral, clinical and pathological effects of multiple daily intraperitoneal injections on female mice. *Lab Animal* 43(4):131-138.
- de Assis Lage C.F., Räisänen S.E., Melgar A., Nedelkov K., Chen X., Oh J., Fetter M.E., Indugu N., Bender J.S., Vecchiarelli B., Hennessy M.L., Pitta D. et Hristov A.N. (2020) Comparison of two sampling techniques for evaluating ruminal fermentation and microbiota in the planktonic phase of rumen digesta in dairy cows. *Frontiers in Microbiology* 11:3330.
- de Lima Rocha A.D., Menescal-de-Oliveira L. et da Silva L-F.S. (2017) Effects of human contact and intra-specific social learning on tonic immobility in guinea pigs, *Cavia porcellus*. *Applied Animal Behaviour Science* 191:1-4.
- Demirkan A. et Melli M. (2007) A simple and inexpensive device for collecting urine samples from rats. *Lab Animal (New York)* 36(2):39-41.
- DePeters E.J. et Hovey R.C. (2009) Methods for collecting milk from mice. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 14(4):397-400.
- Desjardins C. (1986) Indwelling vascular cannulas for remote blood sampling, infusion, and long-term instrumentation of small laboratory animals. Dans: *Methods of Animal Experimentation* (Gay W.I. et Heavner J.E., éd.), volume 7, p. 143-189. New York NY: Academic Press.
- Detillion C.E., Craft T.K.S., Glasper E.R., Prendergast B.J. et DeVries A.C. (2004) Social facilitation of wound healing. *Psychoneuroendocrinology* 29(8):1004-1011.
- De Vloo P. et Nuttin B. (2019) Stereotaxy in rat models: current state of the art, proposals to improve targeting accuracy and reporting guideline. *Behavioural Brain Research* 364:457-463.
- Diehl K.-H., Hull R., Morton D., Pfister R., Rabemampianina Y., Smith D., Vidal J.-M. et van de Vorstenbosch C. (2001) A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *Journal of Applied Toxicology* 21(1):15-23.
- Dokoupilová A., Svobodová I., Chaloupková H., Kouřimská L., Dvořáková B. et Končel R. (2016) German Shepherd dog milk composition and its changes during lactation. *Scientia Agriculturae Bohemica* 47(1):9-13.
- Donovan J. et Brown P. (2006) Blood collection. *Current Protocols in Immunology* 73(1):1.7.1-1.7.9.
- Dove C.R. et Alworth L.C. (2015) Blood collection from the orbital sinus of swine. *Lab Animal (New York)* 44(10):383-384.
- Driscoll K.E., Costa D.L., Hatch G., Henderson R., Oberdorster G., Salem H. et Schlesinger R.B. (2000) Intratracheal instillation as an exposure technique for the evaluation of respiratory tract toxicity: Uses and limitations. *Toxicological Sciences* 55(1):24-35.
- Dudley E.S., Johnson R.A., French D.C. et Boivin G.P. (2016) Effects of topical anesthetics on behavior, plasma corticosterone, and blood glucose levels after tail biopsy of C57BL/6NHSD mice (*Mus musculus*). *Journal of the American Association of Laboratory Animal Science* 55(4):443-450.
- Dülsner A., Hack R., Krüger C., Pils M., Scherer K., Schmelting B., Schmidt M., Weinert H. et Jourdan T. (2017a) Recommendations for administration of substances to laboratory animals. Specialist Information from the Committee for Animal Welfare Officers (GV-SOLAS) and Working Group 4 in the TVT.

- Dülsner A., Hack R., Krüger C., Pils M., Scherer K., Schmelting B., Schmidt M., Weinert H. et Jourdan T. (2017b) Recommendations for blood sampling in laboratory animals, especially small laboratory animals. Specialist Information from the Committee for Animal Welfare Officers (GV-SOLAS) and Working Group 4 in the TVT.
- Elliott K.F., Fleeman L.M. et Rand J.S. (2010) Using 20-gauge percutaneous peripheral catheters to reliably collect serial 4-ml blood samples from conscious dogs. *Australian Veterinary Journal* 88(6):215-221.
- Erdő F., Bors L.A., Farkas D., Bajza A. et Gizurarson S. (2018) Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Research Bulletin* 143:155-170.
- Erhírhie O.E., Ekene N.E. et Ajaghaku D.L. (2014) Guidelines on dosage calculation and stock solution preparation in experimental animals' studies. *Journal of Natural Sciences Research* 18(4):100-106.
- Farrow H.A., Rand J.S., Burgess D.M., Coradini M. et Vankan D.M. (2013) Jugular vascular access port implantation for frequent, long-term blood sampling in cats: Methodology, assessment, and comparison with jugular catheters. *Research in Veterinary Science* 95(2):681-686.
- Fiette L., Slaoui M. et Bauchet A.-L. (2017) Procedures of necropsy and tissue sampling. *Methods in Molecular Biology (Clifton, New Jersey)* 1641:71-100.
- Flanagan L.M., Verbalis J.G. et Stricker E.M. (1989) Effects of anorexigenic treatments on gastric motility in rats. *American Journal of Physiology* 256(4 Pt2):R955-R961.
- Francisco C.C., Howarth G.S. et Whittaker A.L. (2015) Effects on animal wellbeing and sample quality of 2 techniques for collecting blood from the facial vein of mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 54(1):76-80.
- Freid J.H., Worth D.B., Brice A.K. et Hankenson F.C. (2015) Type, duration, and incidence of pathologic findings after retroorbital bleeding of mice by experienced and novice personnel. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 54(3):317-327.
- Freyssin A., Fauconneau B., Chassaing D., Rioux Bilan A. et Page G. (2021) Chronic intraperitoneal injection of polyethylene glycol 200 in mice induces hippocampal neuroinflammation. *Drug and Chemical Toxicology* 45(5):1995-2002.
- Frohlich J.R., Alarcón C.N., Toarmino C.R., Sunseri A.K. et Hockman T.M. (2018) Comparison of serial blood collection by facial vein and retrobulbar methods in C57BL/6 Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 57(4):382-391.
- Fry D. (2013) Experimental design: Reduction and refinement in studies using animals. Dans: *Laboratory Animal Welfare* (Bayne K. et Turner P.V., éd.), chapitre 8, p.95-113. New York NY: Academic Press.
- Fry D., Smith A., Storey J., Bate S. et Ritskes-Hoitinga M. (2022) Design of procedures and projects. Dans: *Practical Handbook on the 3Rs in the context of the Directive 2010/63/EU*, chapitre 11, p.279-317. New York NY: Academic Press.
- Fuller G., Margulis S.W. et Santymire R. (2011) The effectiveness of indigestible markers for identifying individual animal feces and their prevalence of use in North American zoos. *Zoo Biology* 30(4):379-398.
- Gad S.C., Spainhour C.B., Shoemake C., Pallman D.R., Stricker-Krongrad A., Downing P.A., Seals R.E., Eagle L.A., Polhamus K. et Daly J. (2016) Tolerable levels of nonclinical vehicles and formulations used in studies by multiple routes in multiple species with notes on methods to improve utility. *International Journal of Toxicology* 35(2):95-178.

- Gaitero L. (2017) Lumbar cerebrospinal fluid taps. Dans: *Current Techniques in Canine and Feline Neurosurgery* (Shore A. et Brisson B.A., éd.), section 1: Diagnostics and Planning, chapitre 8, p. 85-91. Hoboken NJ: John Wiley and Sons Inc.
- Gasthuys E., Schauviliège S., van Bergen T., Millemann J., Cerasoli I., Martens A., Gasthuys F., Vandecasteele T., Cornille P., Van den Broeck W., Boyen F., Croubels S. et Devreese M. (2017) Repetitive urine and blood sampling in neonatal and weaned piglets for pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling in drug discovery: A pilot study. *Laboratory Animals* 51(5):498-508.
- Geishauser T. (1993) An instrument for the collection and transfer of ruminal fluid and for the administration of water soluble drugs in adult cattle. *Bovine Practitioner* 27:38-42.
- George M., Whitaker J., Vieira G., Geronimo J.T., Bellinger D.A., Fletcher C.A. et Garner J.P. (2015) Antioxidant therapies for ulcerative dermatitis: A potential model for skin picking disorder. *PLoS* 10(7):0132092.
- Gibbs H.M.(III) et Troedsson M.H.T. (1995) Effect of acepromazine, detomidine and xylazine on myometrial activity in the mare. *Biology of Reproduction* 52(Issue monograph_series1, Equine Reproduction VI – Monograph Series 1):489-495.
- Gjendal K., Kiersgaard M.K., Abelson K., Sørensen D.B. et Ottesen J.L. (2020) Comparison of sublingual, facial and retro-bulbar blood sampling in mice in relation to animal welfare and blood quality. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 103:106680.
- Gouin J.-P. et Kiecolt-Glaser J.K. (2011) The impact of psychological stress on wound healing: Methods and mechanisms. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 31(1):81-93.
- Goulding E.H., Schenk A.K., Juneja P., MacKay A.W., Wade J.M. et Tecott L.H. (2008) A robust automated system elucidates mouse home cage behavioral structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(52):20575-20582.
- Gouveia K. et Hurst J.L. (2019) Improving the practicality of using non-aversive handling methods to reduce background stress and anxiety in laboratory mice. *Scientific Reports* 9(1):20305.
- Graham M.L., Mutch L.A., Rieke E.F., Dunning M., Zolondek E.K., Faig A.W., Hering B.J. et Schuurman H.-J. (2010) Refinement of vascular access port placement in nonhuman primates: Complication rates and outcomes. *Comparative Medicine* 60(6):479-485.
- Graham M.L. et Schuurman H.-J. (2015) Validity of animal models of type-1 diabetes and strategies to enhance their utility in translational research. *European Journal of Pharmacology* 759:221-230.
- Griffin B. (2002) The use of fecal markers to facilitate sample collection in group-housed cats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 41(2):51-56.
- Guérios S.D., Silva D.M., Souza C.H.M. et Bacon N.J. (2015) Surgical placement and management of jugular vascular access ports in dogs and cats: Description of technique [bref document]. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 28:265-271.
- Hagmüller K., Liebmann P., Porta S. et Rinner I. (1992) A tail-artery cannulation method for the study of blood parameters in freely moving rats. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 28(2):79-83.
- Harikrishnan V.S., Hasen A.K., Abelson K.S.P. et Sørensen D.B. (2018) A comparison of various methods of blood sampling in mice and rats: Effects on animal welfare. *Laboratory Animals* 52(3):253-264.

- Harmon D.L. et Richards C.J. (1997) Considerations for gastrointestinal cannulations in ruminants. *Journal of Animal Science* 75(8):2248-2255.
- Harnish P.P. et Samuel K. (1988) Reduced cerebrospinal fluid production in the rat and rabbit by diatrizoate: Ventriculocisternal perfusion. *Investigative Radiology* 23(7):534-536.
- Harstad E., Andaya R., Couch J., Ding X., Liang X., Liederer B.M., Messick K., Nguye T., Schweiger M., Tarrant J., Zhong S et Dean B. (2016) Balancing blood sample volume with 3Rs: Implementation and best practices for small molecule toxicokinetic assessments in rats. *Institute for Laboratory Animal Research Journal* 57(2):157-165.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3^e édition. *Cephalalgia* 38(1):1-211.
- Heimann M., Käsermann H.P., Pfister R., Roth D.R. et Bürki K. (2009) Blood collection from the sublingual vein in mice and hamsters: A suitable alternative to retrobulbar technique that provides large volumes and minimizes tissue damage. *Laboratory Animals* 43(3):255-260.
- Hem A., Smith A.J. et Solberg P. (1998) Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pig, ferret and mink. *Laboratory Animals* 32(4):364-368.
- Hendrickson D.A. (2010) Anesthesia and fluid therapy. Dans: *Techniques in Large Animal Surgery*, 3^e éd. Ames IA: Blackwell Publishing.
- Herling A.W. (2016) Techniques of blood collection in laboratory animals. Dans: *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* (Hock F., éd.), p. 4263-4267. Heidelberg DE: Springer Berlin.
- Hirota J. et Shimizu S. (2012) Routes of administration. Dans: *The Laboratory Mouse*, 2^e éd. (Hedrich H.J., éd.), p. 715. San Diego CA: Academic Press.
- Hoffman J.F., Vergara V.B., Mog S.R. et Kalinich J.F. (2017) Hydrophobic sand is a non-toxic method of urine collection appropriate for urinary metal analysis in the rat. *Toxics* 5(4):25.
- Holtgrew-Bohling K. (2012) *Large Animal Clinical Procedures for Veterinary Technicians*, 2^e éd. p. 351-352. St.Louis MO: Elsevier/Mosby.
- Hoggatt J., Hoggatt A.F., Tate T.A., Fortman J. et Pelus L.M. (2016) Bleeding the laboratory mouse: not all methods are equal. *Experimental Hematology* 44(2):132-137.
- Houston A.H., Corlett J.T. et Woods R.J. (1976) Specimen weight and MS-222. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada* 33(6):1403-1407.
- Hrapkiewicz K., Lesley A., Colby L.A. et Denison P. (2013) *Clinical Laboratory Medicine: An Introduction*, 4th Edition. Ames IA: Wiley Blackwell.
- Instituts de recherche en santé du Canada – IRSC (2018) Prendre en compte le sexe dans la recherche animale. *Science ou science fiction* 13:1-2 (réalisé en partenariat avec le CCPA).
- International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) – Americas Website (<https://ipecamericas.org/what-ipec-americas>).
- Iwama G.K. et Ishimatsu A. (1994) Cannulation of blood vessels. Dans: *Techniques in Fish Immunology* (Rowley A.F., Zeitkoff J.T., Kaatari S.L. et Smith S.A., éd.), volume 3. Fairhaven NJ: SOS Publications.

- Jekl V., Hauptman K., Jeklová E. et Knotek Z. (2005) Blood sampling from the cranial vena cava in the Norway rat (*Rattus norvegicus*). *Laboratory Animals* 39(2):236-239.
- Jespersen B., Knupp, L. et Northcott C.A. (2012) Femoral arterial and venous catheterization for blood sampling, drug administration and conscious blood pressure and heart rate measurements. *Journal of Visualized Experiments* 59:3496.
- Jo E.J., Bae E., Yoon J.-H., Kim J.Y. et Han J.S. (2021) Comparison of murine retroorbital plexus and facial vein blood collection to mitigate animal ethics issues. *Laboratory Animal Research* 37(1):12.
- Johnson P.D. et Besselsen D.G. (2002) Practical aspects of experimental design in animal research. *Institute for Laboratory Animal Research Journal* 43(4):202-206.
- Jones C.P., Boyd K.L. et Wallace J.M. (2016) Evaluation of mice undergoing serial oral gavage while awake or anesthetized. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 55(6):805-810.
- Kararli T.T. (1995) Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 16(5):351-380.
- Kaufman S. (1980) Chronic, nonocclusive and maintenance-free central venous cannula in the rat. *American Journal of Physiology* 239(1):R123-R125.
- Khani M., Lawrence B.J., Sass L.R., Gibbs C.P., Pluid J.J. Oshinski J.N., Stewart G.R., Zeller J.R. et Martin B.A (2019) Characterization of intrathecal cerebrospinal fluid geometry and dynamics in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) by magnetic resonance imaging. *PLoS One* 14(2):0212239.
- Kim H., Park H. et Lee S.J. (2017) Effective method for drug injection into subcutaneous tissue. *Scientific Reports* 7(1):9613.
- Kim J.-Y., Grunke S.D., Levites Y., Golde T.E. et Jankowsky J.L. (2014) Intracerebroventricular viral injection of the neonatal mouse brain for persistent and widespread neuronal transduction. *Journal of Visualized Experiments* 91:51863.
- Kim S., Foong D., Cooper M.S., Seibel M.J. et Zhou H. (2018) Comparison of blood sampling methods for plasma corticosterone measurements in mice associated with minimal stress-related artefacts. *Steroids* 135:69-72.
- Kissing J.T., Garver E.M., Schnell M.A., Schantz J.D., Coatney R.W. et Meunier L.V.D. (1998) A new method to collect bile and access the duodenum in conscious dogs. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 37(5):89-93.
- Klopp R.N., Oconitrillo M.J., Sackett A., Hill T.M., Schlotterbeck R.L. et Lascano G.J. (2018) Technical note: A simple rumen collection device for calves: An adaptation of a manual rumen drenching system. *Journal of Dairy Science* 101(7):6155-6158.
- Kosanovich C.A., Rassnick K.M. et Flanders J.A. (2007) Use of vascular access ports in femoral veins of dogs and cats with cancer. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231(9):1354-1357.
- Kramer M. (2015) Avian blood collection and hematology. Dans: World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings.
- Kunkle E.C., Ray B.S. et Wolff H.G. (1943) Experimental studies on headache: Analysis of the headache associated with changes in intracranial pressure. *Archives of Neurology and Psychiatry* 49(3):323-358.

- Kurien B.T., Everds N.E. et Scofield R.H. (2004) Experimental animal urine collection: A review. *Laboratory Animals* 38(4):333-361.
- Laboratory Animal Science Association – LASA (s.d.) [Direct Observation of Practical/Procedural Skills \(DOPS\)](#) [page Web]. LASA (consulté le 2025-03-10).
- Laferriere C.A. et Pang D.S.J. (2020) Review of intraperitoneal injection of sodium pentobarbital as a method of euthanasia in laboratory rodents. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 59(3):254-263.
- LaFollette M.R., O’Haire M.E., Cloutier S., Blankenberger W.B. et Gaskill B. (2017) Rat tickling: A systematic review of applications, outcomes and moderators. *PLoS One* 12(4):0175320.
- Lagerspetz K.Y.H. (1966) Postnatal development of thermoregulation in laboratory mice. *Helgoländer Wissenschaftliche Meeresuntersuchungen* 14:559-571.
- Lascano G.J., Zanton G.I., Heinrichs A.J. et Weiss W.P. (2010) Technical note: A noninvasive urine collection device for female cattle: Modification of the urine cup collection method. *Journal of Dairy Science* 93(6):2691-2694.
- Lawrence M.J., Raby G.D., Teffer A.K., Jeffries K.M., Danylchuk A.J., Eliason E.J., Hasler C.T., Clark T.D. et Cooke S.J. (2020) Best practices for non-lethal blood sampling of fish via the caudal vasculature. *Journal of Fish Biology* 97(1):4-15.
- Lee J.H., Oh J.M. et Lee M.G. (2008) Effects of water deprivation on drug pharmacokinetics: Correlation between drug metabolism and hepatic CYP isozymes. *Archives of Pharmacal Research* 31(8):951-964.
- Leech P. et Miller J.D. (1974) Intracranial volume-pressure relationships during experimental brain compression in primates. 1. Pressure responses to changes in ventricular volume. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 37(10):1093-1098.
- Le Net R., Mulcahy D.M., Santamaria-Bouvier A., Gilliland S.G., Bowman T.D., Lepage C. et Lair S. (2019) Intranasal administration of midazolam hydrochloride improves survival in female surf scoters (*Melanitta perspicillata*) surgically implanted with intracoelemic transmitters. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 50(1):167-175.
- Li P. et Zhao L. (2007) Developing early formulations: practice and perspective. *International Journal of Pharmacology* 341(1-2):1-19.
- Linzell J.L. (1960) Valvular incompetence in the venous drainage of the udder. *Journal of Physiology* 153(3):481-491.
- Longo V.D. et Panda S. (2016) Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metabolism* 23(6):1048-1059.
- Luchi M. et Morrison D.C. (2000) Comparable endotoxic properties of lipopolysaccharides are manifest in diverse clinical isolates of gram-negative bacteria. *Infection and Immunity* 68(4):1899-1904.
- Lutz C.K., Tiefenbacher S., Jorgensen M.J., Meyer J.S. et Novak M.A. (2000) Techniques for collecting saliva from awake, unrestrained, adult monkeys for cortisol assay. *American Journal of Primatology* 52(2):93-99.

- MacAllister R.P., Lester C.M., McCully J.B., Thomas M.L., Cruz R., Wangari S. et Warren K.E. (2016) Minimally invasive lumbar port system for the collection of cerebrospinal fluid from rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comparative Medicine* 66(4):349-352.
- Madetoja J., Madetoja M., Mäkinen J., Riuttala E. et Jokinen I. (2009) Blood sampling from the tail vein, in comparison with two other techniques, causes less stress to mice. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science* 36(2):215-221.
- Marcotte M., Bernardo A., Linga N., Pérez-Romero C.A., Guillou J.L., Sibille E. et Prevot T.D. (2021) Handling techniques to reduce stress in mice. *Journal of Visual Experiments* 175:e62593.
- Mathon B., Nassar M., Simonnet J., Le Duigou C., Clemenceau S., Miles R. et Fricker D. (2015) Increasing the effectiveness of intracerebral injections in adult and neonatal mice: A neurosurgical point of view. *Neuroscience Bulletin* 31(6):685-696.
- Matte J.J. (1999) A rapid and non-surgical procedure for jugular catheterization of pigs. *Laboratory Animals* 33(3):258-264.
- McClure D.E. (1999) Clinical pathology and sample collection in the laboratory rodent. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* 2(3):565-590.
- McIntosh R.R., Page B. et Goldsworthy S.D. (2006) Dietary analysis of regurgitates and stomach samples from free-living Australian sea lions. *Wildlife Research* 33:661-669.
- McMillan J.L., Perlman J.E., Galvan A., Wichmann T. et Bloomsmith M.A. (2014) Refining the pole-and-collar method of restraint: Emphasizing the use of positive training techniques with rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 53(1):61-68.
- Meijer M.K., Spruijt B.M., van Zutphen L.F.M. et Baumans V. (2006) Effect of restraint and injection methods on heart rate and body temperature in mice. *Laboratory Animals* 40(4):382-391.
- Mella J.R., Chiswick E.L., King E. et Remick D.G. (2014) Location, location, location: Cytokine concentrations are dependent on blood sampling site. *Shock* 42(4):337-342.
- Meyer N., Kröger M., Thümmeler J., Tietze L., Palme R. et Touma C. (2020) Impact of three commonly used blood sampling techniques on the welfare of laboratory mice: Taking the animal's perspective. *PLOS ONE* 15(9):e0238895.
- Moore C.G., Carter R.E., Nietert P.J. et Stewart P.W. (2011) Recommendations for planning pilot studies in clinical and translational research. *Clinical Translational Science* 4(5):332-337.
- Moore E.S., Cleland T.A., Williams W.O., Peterson C.M., Singh B., Southard T.L., Pasch B., Labitt R.N. et Daugherty E.K. (2017) Comparing phlebotomy by tail tip amputation, facial vein puncture and tail vein incision in C57BL/6 mice by using physiologic and behavioral metrics of pain and distress. *Journal of the American Association of Laboratory Animal Science* 56(3):307-317.
- Monserrate A.E., Ryman D.C., Ma S., Xiong C., Noble J.M., Ringman J.M., Morris J.C., Danek A., Müller-Sarnowski F., Clifford D.B., McDade E.M., Brooks W.S., Darby D.G., Masters C.L., Weston P.S., Farlow M.R., Graff-Radford N.R., Salloway S.P., Oliver A., Fagan A.M. et Bateman R.J. (2015) Factors associated with the onset and persistence of post-lumbar puncture headache. *Journal of the American Medical Association* 314(3):325-332.

- Morton D.B., Abbot D., Barclay R., Close B.S., Ewbank R., Gask D., Heath M., Mattic S., Poole T., Seamer J., Southee J., Thompson A., Trussell B., West C. et Jennings M. (1993) Removal of blood from laboratory mammals and birds: First Report of the BVA/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement *Laboratory Animals* 27(1):1-22.
- Morton D.B., Jennings M., Buckwell A., Ewbank R., Godfrey C., Holgate B., Inglis I., James R., Page C., Sharman I., Verschoyle R., Westall L. et Wilson A.B. (2001) Refining procedures for the administration of substances. Report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory Animals* 35(1):1-41.
- Mozzachio K. (2019) [Radial Vein Blood Collection in the Miniature Pig](#) [page Web]. LafeberVet (consulté le 2025-03-10).
- Muizelaar W., Bani P., Kuhla B., Larsen M., Tapio I., Yañez-Ruiz D. et van Gastelen S. (2020) Rumen fluid sampling via oral stomach tubing method. Dans: *Methods in Cattle Physiology and Behaviour – Recommendations from the SmartCow Consortium* (Mesgaran S.D., Baumont R., Munksgaard L., Humphries D., Kennedy E., Dijkstra J., Dewhurst R., Ferguson H., Terré M. et Kuhia B., éd.). Cologne DE: PUBLISSO.
- Murtha L.A., Yang Q., Parsons M.W., Levi C.R., Beard D.J., Spratt N.J. et McLeod D.D. (2014) Cerebrospinal fluid is drained primarily via the spinal canal and olfactory route in young and aged spontaneously hypertensive rats. *Fluids and Barriers of the CNS* 11:12.
- Mutch L.A., Klinker S.T., Janecek J.J., Niewinski M.N., Lee R.M.Z. et Graham M.L. (2020) Long term management of vascular access ports in nonhuman primates used in preclinical efficacy and tolerability studies. *Journal of Investigative Surgery* 33(6):493-504.
- Nair A.B. et Jacob S. (2016) A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic Clinical Pharmacy* 7(2):27-31.
- Napolitano F., Arney D., Mota-Rojas D. et De Rosa G. (2020) Reproductive technologies and animal welfare. Dans: *Reproductive Technologies in Animals* (Presicce G.A., éd.), p.275-286. Cambridge MA: Academic Press.
- Narang A.S. et Boddu S.H.S. (éd.) (2015) Excipient applications in formulation design and drug delivery. Dans: *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*, chapitre 1, p. 1-10. Cham, Suisse: Springer International Publishing.
- Narishetty S., Galvan B., Coscarelli E., Aleo M., Fleck T., Humphrey W. et McCall R. (2009) Effect of refrigeration of the antiemetic cerenia (maropitant) on pain on injection. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine* 10(3):93-102.
- National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs) (s.d.) *Blood Sampling Microsite*.
- National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research – NC3Rs (s.d.-b) [Conducting a Pilot Study](#) [page Web]. NC3Rs (consulté le 2025-03-10).
- National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs) (s.d.) *Procedures with Care: Administration of Substances*.

- National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research – NC3Rs (s.d.-d) [Microsampling Bibliography](#) [page Web]. NC3Rs (consulté le 2025-03-10).
- National Institutes of Health – NIH (2022) *Guidelines for Survival Blood Collection in Mice and Rats*. Animal Research Advisory Committee (ARAC) Guidelines, Animal Care and Use Procedures, NIH Office of Intramural Research, Office of Animal Care and Use.
- Niraj G., Kelkar A. et Girotra V. (2014) Greater occipital nerve block for postdural puncture headache (PDPH): A prospective audit of a modified guideline for the management of PDPH and review of the literature. *Journal of Clinical Anesthesia* 26(7):539-544.
- Nohara M., Tohei A., Sato T. et Amao H. (2016) Evaluation of response to restraint stress by salivary corticosterone levels in adult male mice. *Journal of Veterinary Medical Science* 78(5):755-780.
- Nolan T.E. et Klein H.J. (2002) Methods in vascular infusion biotechnology in research with rodents. *Institute of Laboratory Animal Research Journal* 43(3):175-182.
- Norecopa (2023) Blood Collection in Mice Using the Saphenous Vein – An Alternative to Retro-Orbital Collection [page Web]. Norecopa (consulté le 2025-03-10).
- Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD (2000) *Guidance Document on the Recognition, Assessment, and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation*. OECD, Environment Directorate Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology, Environmental Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 19.
- Organisation mondiale de la Santé – OMS (2010) *Guidelines on Drawing Blood: Best Practices in Phlebotomy*. Genève CH: OMS.
- Orr J.M. et Benet L.Z. (1975) The effect of fasting on the rate of intestinal drug absorption in rats: Preliminary studies. *American Journal of Digestive Diseases* 20(9):858-865.
- Oruganti M. et Gaidhani S. (2011) Routine bleeding techniques in laboratory rodents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2(3):516.
- Oshio K., Watanabe H., Song Y., Verkman A.S. et Manley G.T. (2005) Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 19(1):76-78.
- Owen J. (2011) Collecting, processing, and storing avian blood: A review. *Journal of Field Ornithology* 82(4):339-354.
- Padmanabhan P., Grosse J., Asad A.B., Radda G.K. et Golay X. (2013) Gastrointestinal transit measurements in mice with ^{99m}Tc-DTPA-labeled activated charcoal using NanoSPECT-CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research* 3(1):60.
- Parasuraman S., Raveendran R. et Kesavan R. (2010) Blood sample collection in small laboratory animals. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* 1(2):87-93.
- Pardridge W.M. (2016) CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* 13(7):963-975.

- Paul H.A., Hallam M.C. et Reimer R.A. (2015) Milk collection in the rat using capillary tubes and estimation of milk fat content by creatinocrit. *Journal of Visualized Experiments* 106:53476.
- Pêches et Océans Canada – MPO (2004) *Prélèvements sanguins sur des poissons à nageoires*, modèle de formation pour utilisateurs d'animaux 4.0. Ottawa ON: MPO.
- Peterson N.C., Nunamaker E.A. et Turner P.V. (2017) To treat or not to treat: The effects of pain on experimental parameters. *Comparative Medicine* 67(6):469-482.
- Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T., Baker M., Browne W.J., Clark A., Cuthill I.C., Dirnagl U., Emerson M., Garner P., Holgate S.T., Howells D.W., Karp N.A., Lazic S.E., Lidster K., MacCallum C.J., Macleod M., Pearl E.J., Petersen O.H., Rawle F., Reynolds P., Rooney K., Sena E.S., Silberberg S.D., Steckler T. et Würbel H. (2020) The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biology* 18(7):3000410.
- Pinto C.R. (2020) [Embryo Transfer in Horses](#) [page Web]. Merck (consulté le 2025-03-10).
- Poll E.M., Kreitschmann-Andermahr I., Langejuergen Y., Stanzel S., Gilsbach J.M., Gressner A. et Yagmur E. (2007) Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clinica Chimica Acta* 382(1-2):15-19.
- Pomar C., Hauschild L., Zhang G-H., Pomar J. et Lovatto P.A. (2009) Applying precision feeding techniques in growing-finishing pig operations. *Revista Brasileira de Zootecnia* 38:226-237.
- Qui S., Zhaohua L., Hou L., Li Y., Jiao W., Wang H., Du W., Wang W., Qin Y. et Liu Z. (2012) Complement activations associated with polysorbate 80 in beagle dogs. *International Immunopharmacology* 15(1):144-149.
- Rao G.N., Peace T.A. et Hoskins D.E. (2001) Training could prevent deaths due to rodent gavage procedure. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 40(4):7-8.
- Rapp-Santos K.J., Altamura L.A., Norris S.L., Lugo-Roman L.A., Rico P.J. et Hofer C.C. (2017) Comparison of saliva collection methods for the determination of salivary cortisol levels in rhesus macaques (*Macaca mulatta*), cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*), and African green monkeys (*Chlorocebus aethiops*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 56(2):181-189.
- Regan R.D., Fenyk-Melody J.E., Tran S.M., Chen G. et Stocking K.L. (2016) Comparison of submental blood collection with the retroorbital and submandibular methods in mice (*Mus musculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 55(5):570-576.
- Reinhardt V. (2003) Working with rather than against macaques during blood collection. *Journal of Applied Animal Welfare Science* 6(3):189-197.
- Research Animal Training – RAT (s.d.) [Procedures with Care: Administration of Substances](#) [page Web] (consulté le 2025-03-10).
- Rink R.D. (1969) Oxygen consumption, body temperature, and brown adipose tissue in the postnatal golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Journal of Experimental Zoology* 170(1):117-124.
- Romero A.C., Bergamaschi C.T., de Souza D.N. et Nogueira F.N. (2016) Salivary alterations in rats with experimental chronic kidney disease. *PLoS One* 11(2):0148742.

- Rouge N., Buri P. et Doelker E. (1996) Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 136(1-2):117-139.
- Russell W.M.S. et Burch R.L. (1959) *The Principles of Humane Experimental Technique* (édition spéciale, 1992). Londres R.-U.: Universities Federation for Animal Welfare – UFAW.
- Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals – RSPCA (2019) *Avoiding Mortality in Animal Research and Testing. Report of Two Workshops Held by the RSPCA, LASA, LAVA and the IAT University of Cambridge, 19 September 2017 and 1 October 2018*. Horsham GB: RSPCA.
- Russo G., Helluy X., Behroozi M. et Manahan-Vaughan D. (2021) Gradual restraint habituation for awake functional magnetic resonance imaging combined with a sparse imaging paradigm reduces motion artifacts and stress levels in rodents. *Frontiers in Neuroscience* 15:805679.
- Šakić B. (2019) Cerebrospinal fluid collection in laboratory mice: Literature review and modified cisternal puncture method. *Journal of Neuroscience Methods* 311:402-407.
- Salari M., Estaji Z., Akrami R. et Rad M. (2018) Comparison of skin traction, pressure, and rapid muscle release with conventional method on intramuscular injection pain: A randomized clinical trial. *Journal of Education and Health Promotion* 7:172.
- Santoso A., Kaiser A. et Winter Y. (2006) Individually dosed oral drug administration to socially-living transponder-tagged mice by a water dispenser under RFID control. *Journal of Neuroscience Methods* 153(2):208-213.
- Schapiro S.J. et Everitt J.I. (2006) Preparation of animals for use in the laboratory: issues and challenges for the institutional animal care and use committee (IACUC). *Institute for Laboratory Animal Research Journal* 47(4):370-375.
- Schoettger R.A. et Julin A.M. (1969) Efficacy of quinaldine as an anesthetic for seven species of fish, Report no.22, Federal Government Series: Investigations in Fish Control. Washington DC: U.S. Fish and Wildlife Service.
- Schreck C.B. et Moyle P. (1990) *Methods for Fish Biology*. Bethesda MD: American Fisheries Society.
- Scollo A., Bresciani C., Romano G., Tagliaferri L., Righi F., Parmigiani E. et Mazzoni C. (2019) A novel blood-sampling technique in lactating sows: The mammary vein route. *The Veterinary Journal* 254:105397.
- Scudamore C. L., Busk N. et Vowell K. (2014) A simplified necropsy technique for mice: Making the most of unscheduled deaths. *Laboratory Animals* 48(4):342-344.
- Sears P.M., Paape M.J., Pearson R.E. et Gwazdauskas F.C. (1978) Comparison between tail vein and jugular vein cannulation in cattle. *Journal of Dairy Science* 61(7):974-979.
- Shah S.M., Jain A.S., Kaushik R., Nagarsenker M.S. et Nerurk M.J. (2014) Preclinical formulations: Insight, strategies, and practical considerations. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* 15(5):1307-1323.
- Shaik I.H., Bastian J.R., Zhao Y., Caritis S.N. et Venkataramanan R. (2016) Route of administration and formulation dependent pharmacokinetics of 17-hydroxyprogesterone caproate in rats. *Xenobiotica* 46(2):169-174.
- Sharma V. et McNeill J.H. (2009) To scale or not to scale: The principles of dose extrapolation. *British Journal of Pharmacology* 157(6):907-921.

- Sheldon L.A., Chin E.H., Gill S.A., Schmaltz G., Newman A.E.M. et Soma K.K. (2008) Effects of blood collection on wild birds: An update. *Journal of Avian Biology* 39(4):369-378.
- Shimizu S. (2004) Routes of administration. Dans: *The Laboratory Mouse* (Hedrich H., éd.). chapitre 32, p. 527-541. Amsterdam NL: Elsevier.
- Shirasaki Y., Ito Y., Kikuchi M., Imamura Y. et Hayashi T. (2012) Validation studies on blood collection from the jugular vein of conscious mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 51(3):345-351.
- Shomer N.H., Astrofsky K.M., Dangler C.A. et Fox J.G. (1999) Biomechanical method for obtaining gastric juice and serum from the unanesthetized guinea pig (*Cavia porcellus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 38(5):32-35.
- Smith A.J., Clutton R.E., Lilley E., Hansen K.E.A. et Brattelid T. (2017) PREPARE: Guidelines for planning animal research and testing. *Laboratory Animals* 52(2):135-141.
- Smith J.H., Mac Grory M.B., Butterfield M.A., Khokar B., Falk B.L. et Marks L.A. (2019) CSF pressure, volume, and post-dural puncture headache: A case-control study and systematic review. *Headache* 59(8):1324-1338.
- Socher M., Kuntz J., Sawall S., Bartling S. et Kachelriess M. (2014) The retrobulbar sinus is superior to the lateral tail vein for the injection of contrast media in small animal cardiac imaging. *Laboratory Animals* 48(2):105-113.
- Sørensen D.B., Metzdorff S.B., Jensen L.K., Andersen K.H., Teilmann A.C., Jensen H.E. et Frøkiær H. (2019) Time-dependent pathologic and inflammatory consequences of various blood sampling techniques in mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 58(3):362-372.
- Southam D.S., Dolovich M., O'Byrne P.M. et Inman M.D. (2002) Distribution of intranasal instillations in mice: Effects of volume, time, body position and anesthesia. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology* 282(4):833-839.
- Steel C.D., Stephens A.L., Hahto S.M., Singletary S.J. et Ciavarrà R.P. (2008) Comparison of the lateral tail vein and the retro-orbital venous sinus as routes of intravenous drug delivery in a transgenic mouse model. *Lab Animal* 37(1):26-32.
- Stinger R.B., Iacopino V.J., Alter I., Fitzpatrick T.M., Rose J.C. et Kot P.A. (1981) Catheterization of the pulmonary artery in the closed-chest rat. *Journal of Applied Physiology, Respiratory and Environmental Exercise Physiology* 51(4):1047-1050.
- Stuart S.A. et Robinson E.S.J. (2015) Reducing the stress of drug administration: implications for the 3Rs. *Scientific Reports* 5:14288.
- Swindle M.M. et Smith A.C. (2015) *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging and Experimental Techniques*, 3^eéd. Boca Raton FL: CRC Press.
- Teilmann A.C., Nygaard M.A., Holst B., Hau J., Rozell B. et Abelson K.S.P. (2014) Retro-bulbar sinus puncture and facial vein phlebotomy in laboratory mice. *PLoS One* 9(11):113225.
- Thabane L., Ma J., Chu R., Cheng J., Ismail A., Rios L.P., Robson R., Thabane M., Giangregorio L. et Goldsmith C.H. (2010) A tutorial on pilot studies: The what, why and how. *BMC Medical Research Methodology* 10(1).

- Thackaberry E.A., Wang X., Schweiger M., Messick K., Valle N., Dean B., Sambrone A., Bowman T. et Xie M. (2014) Solvent-based formulations for intravenous mouse pharmacokinetic studies: Tolerability and recommended solvent dose limits, *Xenobiotica*, 44(3):235-241.
- Thomas W.B. (2010) Hydrocephalus in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 40(1):143-159.
- Treuting P.M. et Snyder J.M. (2015) Mouse necropsy. *Current Protocols in Mouse Biology* 5(3):223-233.
- Trudeau S., Mineau P., Sans Cartier G., Fitzgerald G., Wilson L., Wheler C. et Knopper L.D. (2007) Using dried blood spots stored on filter paper to measure cholinesterase activity in wild avian species. *Biomarkers* 12(2):145-154.
- Tsai P.P., Schlichtig A., Ziegler E., Ernst H., Haberstroh J., Stelzer H.D. et Hackbarth H. (2015) Effects of different blood collection methods on indicators of welfare in mice. *Lab Animal* (New York) 44(8):301-310.
- Turnbull D.K. et Shepherd D.B. (2003) Post-dural puncture headache: Pathogenesis, prevention and treatment. *British Journal of Anaesthesia* 91(5):718-729.
- Turner P.V., Brabb T., Pekow C. et Vasbinder M.A. (2011a) Administration of substances to laboratory animals: Routes of administration and factors to consider. *Journal of the American Association of Laboratory Animal Science* 50(5):600-613.
- Turner P.V., Pekow C., Vasbinder M.A. et Brabb T. (2011b) Administration of substances to laboratory animals. Part B: Equipment considerations, vehicle and excipient selection, and solute preparation. *Journal of the American Association of Laboratory Animal Science* 50(5):614-627.
- Ujita A., Seekford Z., Kott M., Goncharenko G., Dias N.W., Feuerbacher E., Bergamasco L., Jacobs L., Eversole D.E., Negrão, J.A. et Mercadante V.R.G. (2021) Habituation protocols improve behavioral and physiological responses of beef cattle exposed to students in an animal handling class. *Animals* 11(8):2159.
- University of Bristol – BRISTOL (2020) *Bovine Blood Sampling Tail Vein*. University of Bristol.
- Val G.M.D. et Robledano P.M. (2013) In vivo serial sampling of epididymal sperm in mice. *Laboratory Animals* 47(3):168-174.
- Valentini F., Fassone F., Pozzebon A., Gavazza A. et Lubas G. (2013) Use of totally implantable vascular access port with mini-invasive Seldinger technique in 12 dogs undergoing chemotherapy. *Research in Veterinary Science* 94(1):152-157.
- Van Herck H., Baumans V., Brandt C.J., Boere H.A., Hesp A.P., van Lith H.A., Schurink M. et Beynen A.C. (2001) Blood sampling from the retro-orbital plexus, the saphenous vein and the tail vein in rats: Comparative effects on selected behavioural and blood variables. *Laboratory Animals* 35(2):131-139.
- Vermeulen J.K., de Vries A., Schlingmann F. et Remie R. (1997) Food deprivation: Common sense or nonsense. *Animal Technology* 48(2):45-54.
- Walesby H.A., Hillmann D.J., Blackmer J.M. et Williams J. (2007) The transverse facial venous sinus: An alternative location for blood collection in the horse. *Equine Veterinary Education* 19(2):100-102.
- Wang F., Nojima M., Inoue Y., Ohtomo K. et Kiryu S. (2015) Assessment of MRI contrast agent kinetics via retro-orbital injection in mice: Comparison with tail vein injection *PLOS ONE* 10(6):e0129326.

- Washington State University Institutional Animal Care and Use Committee – WSU IACUC (2021) *Standard Operating Procedures for Oral Gavage in Mice and Rats*. Pullman WA: WSU Office of Research Assurances.
- West W., Ehrmann J. et Johnson W. (2014) Chronic lumbar intrathecal catheterization for the collection of cerebrospinal fluid in the canine. *Journal of Investigative Surgery* 27(4):226-233.
- Wever K.E., Geessink F.J., Brouwer M.A.E., Tillema A. et Ritskes-Hoitinga M. (2017) A systematic review of discomfort due to toe or ear clipping in laboratory rodents. *Laboratory Animals* 51(6):583-600.
- Whitfield L. et Robinson S. (2017) [Reuse of needles: Is this an indicator of a culture of care?](#) [page Web], NC3Rs (consulté le 2025-03-10).
- Whitman K.A. (2004) *Finfish and Shellfish Bacteriology Manual: Techniques and Procedures*. Ames IA: Iowa State Press (Blackwell Scientific).
- Whittikar A.L. et Barker T.H. (2020) The impact of common recovery blood sampling methods, in mice (*Mus musculus*) on well-being and sample quality: A systematic review. *Animals* 10(6):989.
- Williams S.C., Linske M.A. et Stafford K.C.(III) (2020) Humane use of cardiac puncture for non-terminal phlebotomy of wild-caught and released *peromyscus* spp. *Animals* 10(5):826.
- Williams W.R. et Kendall L.V. (2015) Blood collection in the guinea pig (*Cavia porcellus*). *Lab Animal* 44(6):207-208.
- Wong D.L. (1982) Significance of dead space in syringes. *American Journal of Nursing* 82(8):1237.
- Xavier A.L.R., Hauglund N.L., von Holstein-Rathlou S., Li Q., Sanggaard S., Lou N., Lundgaard I. et Nedergaard M. (2018) Cannula implantation into the cisterna magna of rodents. *Journal of Visualized Experiments Neuroscience* 135:57378.
- Xu H., Liu Y., Song W., Kan S., Liu F., Zhang D., Ning G. et Feng S. (2017) Comparison of cutting and pencil-point spinal needle in spinal anesthesia regarding postdural puncture headache: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96(14):e6527.
- Yang H., Wu C., Liu F., Wang M., Zou P., He Y., Liu Q., Zhou Q. et Zhou S. (2019) Blood collection through subclavian vein puncture in mice. *Journal of Visual Experiments* 147:e59556.
- Yardeni T., Eckhaus M., Morris H.D., Huizing M. et Hoogstraten-Miller S. (2011) Retro-orbital injections in mice. *Lab Animal* 40(5):155-60.
- Yilmaz I., Gokay N.S., Bircan R., Saracoglu G.V., Dervisoglu S. et Gokce A. (2013) How different methodologies of harvesting and analyzing the samples affect the test results in determining joint mediators. *Arthritis* 2013:631959.
- Yokota M., Iga T., Awazu S. et Hanano M. (1976) Simple method of hepatic venous blood sampling in the rat. *Journal of Applied Physiology* 41(3):439-441.
- Yorio P., Ibarra C. et Marinao C. (2017) Induced regurgitation versus stomach sampling: assessing their value for the characterization of Imperial Comorant (*Phalacrocorax atriceps*) diet. *Waterbirds* 40(2):162-167.

Zahl I.H., Kiessling A., Samuelsen O.B. et Hansen M.K. (2009) Anaesthesia of Atlantic cod (*Gadus morhua*) — Effect of pre-anaesthetic sedation, and importance of body weight, temperature and stress. *Aquaculture* 295(1-2):52-59.

Zahl I.H., Kiessling A., Samuelsen O.B. et Hansen M.K. (2011) Anaesthesia of Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) – Effect of pre-anaesthetic sedation, and importance of body weight and water temperature. *Aquaculture Research* 42(9):1235-1245.

Zatroch K.K., Knight C.G., Reimer J.N. et Pang D.S.J. (2016) Refinement of intraperitoneal injection of sodium pentobarbital for euthanasia in laboratory rats (*Rattus norvegicus*). *BMC Veterinary Research* 13(1):60.

Zeydi A.E. et Khezri H.D. (2012) Can lidocaine be safely used to reduce pain caused by intramuscular penicillin injections? A short literature review. *Oman Medical Journal* 27(4):337.

ANNEXE 1

LISTE DE VÉRIFICATION POUR LA PLANIFICATION DE PROCÉDURES D'ADMINISTRATION DES SUBSTANCES

(adaptée de Morton et coll., 2001)

Objectifs expérimentaux :

- Quel est l'objectif scientifique de l'étude?
- Le protocole d'administration retenu permettra-t-il d'atteindre les objectifs?
- Éviter de penser uniquement à la faisabilité. Devrait-on procéder ainsi? Y aurait-il une meilleure façon de faire?

Voie d'administration :

- La voie d'administration convient-elle à la substance?
- La voie proposée est-elle hautement invasive?
- Une voie d'administration moins invasive permettrait-elle d'atteindre le même but?
- La voie est-elle appropriée à l'administration de doses multiples (s'il y a lieu)?

Substance :

- Êtes-vous sûr de la nature de la substance administrée?
- La substance aura-t-elle des effets indésirables sur l'animal, et existe-t-il des données probantes sur ces effets? En cas d'effets indésirables possibles, les mesures nécessaires ont-elles été prises pour s'y préparer?
- La nature de la formulation pourrait-elle modifier l'effet attendu?
- La substance doit-elle être préparée à la dernière minute?
- La concentration et le volume de la dose modifieront-ils l'effet attendu?
- Y a-t-il d'autres risques à prendre en compte en lien avec les propriétés physicochimiques de la substance ou des solvants associés (p. ex., l'osmolarité)?
- Le volume peut-il être réduit?
- La fréquence d'administration peut-elle être réduite?
- Si la substance est toxique, la dose peut-elle être réduite?
- La substance risque-t-elle d'être irritante?
- Des études pilotes sont-elles nécessaires (p. ex., pour déterminer une dose tolérée ou efficace)?

Animal :

- Existe-t-il des problèmes avec les individus, les espèces ou la lignée en lien avec le site ou la voie d'administration? La manipulation occasionne-t-elle facilement du stress chez l'animal? L'animal est-il le plus approprié pour l'étude, considérant ces facteurs?
- Peut-on entraîner l'animal à collaborer aux procédures? L'animal a-t-il besoin de temps pour s'habituer aux procédures?
- Un anesthésique, un sédatif ou un analgésique est-il indiqué? Une telle substance réduirait-elle le stress, ou pourrait-elle nuire à l'expérience?
- Une étude pilote a-t-elle été réalisée pour déterminer la dose tolérée et la dose efficace de la lignée utilisée?

Technique :

- Quels sont les enjeux scientifiques (p. ex., métabolisme de premier passage hépatique après une administration par voie orale ou péritonéale, pourcentage ou vitesse d'absorption, effets locaux)?
- Quels sont les enjeux techniques (p. ex., quelle est la meilleure façon de tenir l'animal pour insérer un tube de gavage de façon à réduire la détresse au minimum)?
- La technique elle-même aura-t-elle un effet sur les animaux?
- Les points d'intervention éthique sont-ils clairement définis?
- Quelles mesures de raffinement pourraient être appliquées pour pallier tout effet indésirable?
- Une étude pilote est-elle nécessaire?
- Des références et des experts d'autres organisations ont-ils été consultés?

Personnel :

- Le personnel a-t-il les compétences et la formation requises pour réaliser la technique et gérer tout effet imprévu?
- Quels sont les meilleurs intervenants pour réaliser la procédure (manipulation des animaux et application de la technique)?
- Y a-t-il un nombre suffisant de membres du personnel pour assurer la contention et l'administration des animaux, ainsi que leur suivi après l'administration?
- Le personnel est-il informé des effets recherchés de tous les produits administrés?
- Le personnel connaît-il les points d'intervention éthique, et a-t-il l'autorité et les compétences nécessaires pour euthanasier les animaux si ces points d'intervention sont dépassés?

Morton D.B., Jennings M., Buckwell A., Ewbank R., Godfrey C., Holgate B., Inglis I., James R., Page C., Sharman I., Verschoyle R., Westall L et Wilson A.B. (2001) Refining procedures for the administration of substances. Report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory Animals* 35(1):1-41.

ANNEXE 2

VOLUMES POUR L'ADMINISTRATION DE SUBSTANCES SELON L'ESPÈCE ANIMALE

Ce tableau a été préparé par les membres du sous-comité sur l'administration de substances et l'échantillonnage biologique. Les volumes mentionnés sont basés sur la documentation existante et l'expérience des membres du sous-comité. Les valeurs qui devraient être respectées et celles qui ne doivent pas être dépassées sont indiquées selon l'espèce. Ces renseignements sur les volumes pour l'administration sont conformes aux principes du CCPA sur l'utilisation éthique des animaux en science.

Les volumes pour l'administration indiqués dans le tableau de référence ci-dessous sont des valeurs déjà publiées dans la littérature scientifique. Les comités de protection des animaux sont encouragés à déterminer des valeurs pour les volumes à administrer pour les espèces animales non incluses ici. À ce sujet, ils devraient aussi se référer aux lignes directrices du CCPA propres à des types d'animaux et aux codes de pratique pour les animaux d'élevage.

ESPÈCES	VOLUMES POUR L'ADMINISTRATION								
	GAVAGE	SOUS-CUTANÉE	INTRA-PÉRITONÉALE	INTRA-VEINEUSE	INTRA-MUSCULAIRE	INTRA-DERMIQUE	ÉPIDURALE	INTRA-NASALE	INTRA-CÉRÉBRO-VENTRICULAIRE
Chat (et furet)	10 ml/kg	2 ml/kg	5 ml/kg	≤ 5 ml/kg (bolus)	< 0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	0,15 ml/kg	200 µl**	80 µl/animal**
Chat (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	15 ml/kg	5 ml/kg	10 ml/kg	10 ml/kg (perfusion lente)	0,05 ml/kg/site (1 ml au maximum) (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	0,2 ml/kg	500 µl**	-
Chien	5 ml/kg	1 ml/kg	1 ml/kg	≤ 5 ml/kg (bolus)	< 0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	0,15 ml/kg	200 µl**	-
Chien (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	15 ml/kg	2 ml/kg (répartis en 2 à 3 sites)	20 ml/kg	10 ml/kg (perfusion lente)	0,5 ml/kg/site (3 ml au maximum) (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	0,2 ml/kg (6 ml maximum)	500 µl**	-
Cobaye	10 ml/kg	5 ml/kg	10 ml/kg	≤ 5 ml/kg	< 0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	-	-	5 µl/animal**

ESPÈCES	VOLUMES POUR L'ADMINISTRATION								
	GAVAGE	SOUS-CUTANÉE	INTRA-PÉRITONÉALE	INTRA-VEINEUSE	INTRA-MUSCULAIRE	INTRA-DERMIQUE	ÉPIDURALE	INTRA-NASALE	INTRA-CÉRÉBRO-VENTRICULAIRE
Cobaye (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	20 ml/kg	10 ml/kg (répartis en 2 à 3 sites)	20 ml/kg	20 ml/kg (perfusion lente)	0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	-	-	-
Cochon miniature	10 ml/kg	1 ml/kg; 2 ml au total sur la peau tendue; 5 à 10 ml au total sous la peau lâche	1 ml/kg	2,5 ml/kg (bolus)	0,25 ml/kg 0,5 ml/site (maximum) (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	0,15 à 0,2 ml/kg (volume total de 6 ml)	-	-
Cochon miniature (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	15 ml/kg	3 ml/kg répartis en 2 à 3 sites (maximum)	20 ml/kg	10 ml/kg (perfusion lente)	(0,5 ml/kg) (5 ml au maximum) (2 sites/jour)	0,2 ml	-	-	-
Hamster	10 ml/kg	5 ml/kg	10 ml/kg	≤ 5 ml/kg (bolus)	< 0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	-	-	3 µl/animal**
Hamster (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	20 ml/kg	10 ml/kg répartis en 2 à 3 sites	20 ml/kg	20 ml/kg (perfusion lente)	0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	-	-	-
Lapin	10 ml/kg	2,5 ml/kg/site	3 à 5 ml/kg	≤ 5 ml/kg (bolus)	< 0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	0,15 ml/kg	200 µl**	80 µl/animal**
Lapin (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	20 ml/kg (estomac vide)	10 ml/kg (répartis en 2 à 3 sites au maximum)	10 ml/kg	10 ml/kg (perfusion lente)	0,05 ml/site (1 ml au maximum) (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	0,2 ml/kg	500 µl**	-
Mouton	10 ml/kg	1 ml/kg	-	2 ml/kg	4 ml/site	0,1 ml/site*	-	-	-

ESPÈCES	VOLUMES POUR L'ADMINISTRATION								
	GAVAGE	SOUS-CUTANÉE	INTRA-PÉRITONÉALE	INTRA-VEINEUSE	INTRA-MUSCULAIRE	INTRA-DERMIQUE	ÉPIDURALE	INTRA-NASALE	INTRA-CÉRÉBRO-VENTRICULAIRE
Oiseau (diamant mandarin)	10 ml/kg	10 ml/kg	-	5 ml/kg	0,5 ml/site	-	-	-	-
Poisson	5 ml/kg	1 ml/kg	10 ml/kg	< 5 ml/kg (bolus)	0,05 ml/kg/site (2 sites /jour)	0,05 ml/site*	-	-	-
Poisson (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	-	-	-	-	-	0,1 ml/site*	-	-	-
Poulet	10 ml/kg	10 ml/kg	-	1 ml/kg	1 ml/site	0,05 ml/site*	-	-	-
Primate non humain (macaque)	5 ml/kg	2 ml/kg	3 ml/kg	≤ 5 ml/kg (bolus)	< 0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	0,15 ml/kg	200 µl**	-
Primate non humain (macaque) (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	15 ml/kg	2 ml/kg répartis en 2 à 3 sites	10 ml/kg	10 ml/kg (perfusion lente)	0,05 ml/kg (2 ml au maximum et 2 sites/jour)	0,1 ml/site*	0,2 ml/kg	500 µl**	-
Primate non humain (marmouset)	10 ml/kg	2 ml/kg	5 ml/kg	≤ 2,5 ml/kg (bolus)	0,25 ml/kg (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	0,15 ml/kg	50 µl**	-
Primate non humain (marmouset) (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	15 ml/kg	5 ml/kg	20 ml/kg	10 ml/kg (perfusion lente)	0,5 ml/kg (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	0,2 ml/kg	100 µl**	-

ESPÈCES	VOLUMES POUR L'ADMINISTRATION								
	GAVAGE	SOUS-CUTANÉE	INTRA-PÉRITONÉALE	INTRA-VEINEUSE	INTRA-MUSCULAIRE	INTRA-DERMIQUE	ÉPIDURALE	INTRA-NASALE	INTRA-CÉRÉBRO-VENTRICULAIRE
Rat	5 ml/kg	5 ml/kg/site	10 ml/kg	≤ 5 ml/kg (bolus)	< 0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	0,15 ml/kg	35 µl**	5 µl/animal**
Rat (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	20 ml/kg	10 ml/kg répartis en 2 à 3 sites	20 ml/kg	20 ml/kg (perfusion lente)	0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	0,2 ml/kg	50 µl**	-
Souris	5 ml/kg	5 ml/kg	10 ml/kg	≤ 5 ml/kg (bolus)	< 0,05 ml/kg/site (2 sites/jour)	0,05 ml/site*	0,15 ml/kg	35 µl**	3 µl**
Souris (le volume maximal ne doit pas être dépassé)	20 ml/kg	20 ml/kg répartis en 2 à 3 sites	20 ml/kg	25 ml/kg (perfusion lente)	0,05 ml/site (2 sites/jour)	0,1 ml/site*	0,2 ml/kg	50 µl**	-

* Le volume maximal dépend de l'épaisseur de la peau (International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development).

** Les volumes indiqués sont basés sur le poids moyen d'un adulte de l'espèce; les volumes pour l'administration devraient être ajustés si nécessaire en fonction du poids ou de la taille de l'animal.

- Pas d'information disponible.

RÉFÉRENCES

Black M.C. (2000) Routes of administration for chemical agents. Dans: *The Handbook of Experimental Animals: The Laboratory Fish* (Ostrander G.K., éd.). Londres GB: Academic Press, chapitre 31, p. 529-542.

Brown A.P., Dinger N. et Levine B.S. (2000) Stress produced by gavage administration in the rat. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 39(1):17-21.

Cavanaugh J., Huffman M. C., Harnisch A. M. et French J.A. (2015) Marmosets treated with oxytocin are more socially attractive to their long-term mate. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9:251.

Dülsner A., Hack R., Krüger C., Pils M., Scherer K., Schmelting B., Schmidt M., Weinert H. et Jourdan T. (2017) Recommendations for administration of substances to laboratory animals. Specialist Information from the Committee for Animal Welfare Officers (GV-SOLAS) and Working Group 4 in the TVT.

- Hall L.W., Clarke K.W. et Trim C.M. (2001) *Veterinary Anaesthesia*, 10e éd. Philadelphia PA: Saunders.
- Horsberg T.E. (1994) Experimental methods for pharmacokinetic studies in salmonids. *Annual Review of Fish Diseases* 4:345-358.
- International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (2016) *Recommended Dose Volumes for Common Laboratory Animals*. IQ 3Rs Leadership Group, Contract Research Organization Working Group.
- Ludvig N., Baptiste S.L., Tang H.M., Medveczky G., von Gizycki H., Charchaflieh J., Devinsky O. et Kuzniecky R.I. (2009) Localized transmeningeal muscimol prevents neocortical seizures in rats and nonhuman primates: Therapeutic implications. *Epilepsia* 50:678-693.
- Lynegaard J., Hales, J., Nielsen, M., Hansen C. et Amdi C. (2020) The stomach capacity is reduced in intrauterine growth restricted piglets compared to normal piglets. *Animals* 10:1291.
- Morton D.B., Jennings M., Buckwell A., Ewbank R., Godfrey C., Holgate B., Inglis I., James R., Page C., Sharman I., Verschoyle R., Westall L et Wilson A.B. (2001) Refining procedures for the administration of substances. Report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory Animals* 35(1):1-41.
- Mucker E.M., Wollen-Roberts S.E., Kimmel A., Shamblin J., Sampey D. et Hooper J.W. (2018) Intranasal monkeypox marmoset model: Prophylactic antibody treatment provides benefit against severe monkeypox virus disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12(6):e0006581.
- Nolan T.E. et Klein H.J. (2002) Methods in vascular infusion biotechnology in research with rodents. *Institute of Laboratory Animal Research Journal* 43(3):175-182.
- Southam D.S., Dolovich M., O'Byrne P.M. et Inman M.D. (2002) Distribution of intranasal instillations in mice: effects of volume, time, body position, and anesthesia. *American Journal of Physiology Lung, Cell and Molecular Physiology* 282:L833-L839.
- Tashjian D. et Hung S.S.O. (2005) Noninvasive Surgery Techniques in Fish Research: A Review on Esophageal Intubation, Dorsal Aorta Cannulation, and Urinary Catheterization in Sturgeon. Dans: *Aquaculture and pathobiology of crustacean and other species. Proceedings of the 32nd US-Japan Meeting on Aquaculture* (Sakai Y., McVey J.P., Jang D., McVey E. et Caesar M., éd.).
- Turner P.V., Brabb T., Pekow C. et Vasbinder M.A. (2011a) Administration of substances to laboratory animals: Routes of administration and factors to consider. *Journal of the American Association of Laboratory Animal Science* 50(5):600-613.
- Turner P.V., Pekow C., Brabb T. et Vasbinder M.A. (2011b) Administration of substances to laboratory animals: Equipment considerations, vehicle selection, and solute preparation. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 50:614-627.
- Valverde A. (2008) Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38:1205-1230.
- Zeltner A. (2013) [Handling, Dosing and Training of the Gottingen Minipig](#), [page Web]. Ellegaard (consulté le 2025-03-10).

ANNEXE 3 CALIBRES D'AIGUILLE ET DE CANULE SELON L'ESPÈCE ANIMALE

Tableau 1 Calibres d'aiguille selon l'espèce animale

ESPÈCES	INTRAPÉRITONÉALE	INTRAMUSCULAIRE	INTRAVEINEUSE	SOUS-CUTANÉE
Chat	21 à 23	23	21 à 25	21 à 23
Chien	21 à 23	21 à 23	21 à 23	21 à 23
Cobaye	21 à 25	25	25 à 27	23 à 25
Furet	21 à 23	23 à 25	21 à 25	21 à 23
Hamster	23 à 25	25	25 à 27	25
Lapin	21 à 23	23 à 25	23 à 25	21 à 25
Mouton	19 à 21	21	19 à 21	19 à 21
Primate non humain (macaque rhésus)	21 à 23	23 à 25	21 à 25	21 à 25
Rat	23 à 25	25	25 à 27	25
Souris	27	29 à 30	27 à 28	25

Source pour les calibres d'aiguille : <https://veteriankey.com/handling-and-techniques/>

Tableau 2 Calibres de canule selon l'espèce animale

ESPÈCES	SITE	CALIBRE	LONGUEUR
Bovin/cheval	Veine jugulaire	19 à 21	40 mm
Chat	Veine céphalique ou jugulaire	22 à 23	25 mm
Chien	Veine céphalique ou jugulaire	20 à 21 (chiots : 23 ou 25)	25 à 40 mm
Cochon	Veine de l'oreille	21 à 23	25 à 40 mm
Furet	Veine céphalique	24	19 mm
Lapin	Veine de l'oreille	24	19 mm
Mouton/chèvre	Veine jugulaire	19 à 21	40 mm
Primate non humain (macaque rhésus)	Veine céphalique ou saphène	21 à 24	19 à 25 mm
Rat	Veine de la queue	24 à 25	12 à 19 mm

Source pour les calibres de canule : <https://veteriankey.com/handling-and-techniques/>

ANNEXE 4 SITES ET VOLUMES DE PRÉLÈVEMENT SANGUIN

ESPÈCES	POIDS NORMAL	VOIES DE PRÉLÈVEMENT SANGUIN À PRIVILÉGIER	VOLUME SANGUIN [ml/kg de poids corporel]	7,5 % [ml/kg de poids corporel]	10 % [ml/kg de poids corporel]	15 % [ml/kg de poids corporel]	20 % [ml/kg de poids corporel]
Bison (700 kg+)	700 kg	Veine coccygienne Veine jugulaire	60	4,5	6,0	9,0	12,0
Bovin (500 kg+)	500 kg	Veine coccygienne Veine jugulaire	60	4,5	6,0	9,0	12,0
Cerf	85 kg	Veine jugulaire	60	4,5	6,0	9,0	12,0
Chat	3 kg	Veine jugulaire Veine céphalique	56	4,2	5,6	8,4	11,2
Chèvre	50 kg	Veine jugulaire	93	7,0	9,3	14,0	18,7
Chien	10 kg	Veine jugulaire Veine céphalique	80	6,4	8,5	12,8	17,0
Cobaye	200 g (0,2 kg)	Veine tarsienne Veine saphène Veine jugulaire	73	5,5	7,3	11,7	15,6
Cochon	130 kg	Veine cave crâniale Veine marginale de l'oreille	65	4,8	6,5	9,7	13,0
Cochon miniature	15 kg	Veine cave crâniale Veine marginale de l'oreille (nécessite beaucoup de soins en raison de la petite taille de la veine)	65	4,8	6,5	9,7	13,0
Esturgeon noir	8 à 20 kg	Veine caudale	37	2,7	3,7	5,5	7,4
Furet	0,5 à 2 kg	Veine saphène Veine jugulaire	60	4,5	6,0	9,0	12,0
Gerbille	100 g (0,1 kg)	Veine saphène	67	5,0	6,7	10,0	13,4

ESPÈCES	POIDS NORMAL	VOIES DE PRÉLÈVEMENT SANGUIN À PRIVILÉGIER	VOLUME SANGUIN [ml/kg de poids corporel]	7,5 % [ml/kg de poids corporel]	10 % [ml/kg de poids corporel]	15 % [ml/kg de poids corporel]	20 % [ml/kg de poids corporel]
Hamster	100 g (0,1 kg)	Veine jugulaire Veine cave crâniale Veine saphène	78	5,8	7,8	11,7	15,6
Lamproie	200 g (0,2 kg)	Veine caudale Ponction cardiaque	85	6,4	8,5	12,7	17,0
Lapin	4 kg	Veine jugulaire Veine marginale de l'oreille Artère fémorale Ponction cardiaque	56	4,2	5,6	8,4	11,2
Macaque	4 à 8 kg	Veine céphalique Veine saphène Veine fémorale Capillaire de l'oreille	60	4,5	6,0	9,0	12,0
Marmouset	240 g (0,24 kg)	Veine fémorale	60	4,5	6,0	9,0	12,0
Mouton	75 kg	Veine jugulaire	60	4,5	6,0	9,0	12,0
Poulet	1 kg	Veine brachiale de l'aile	60	4,5	6,0	9,0	12,0
Rat	250 g (0,25 kg)	Veine jugulaire Veine saphène Veine sous mandibulaire Veine sublinguale Veine caudale latérale Amputation de la pointe de la queue Ponction cardiaque	64	4,8	6,4	9,6	12,8
Souris	25 g (0,025 kg)	Veine saphène Veine sous mandibulaire (faciale) Veine sublinguale Veine caudale latérale Amputation de la pointe de la queue Ponction cardiaque	58,5	5,4	7,2	10,8	14,4

ESPÈCES	POIDS NORMAL	VOIES DE PRÉLÈVEMENT SANGUIN À PRIVILÉGIER	VOLUME SANGUIN [ml/kg de poids corporel]	7,5 % [ml/kg de poids corporel]	10 % [ml/kg de poids corporel]	15 % [ml/kg de poids corporel]	20 % [ml/kg de poids corporel]
Truite arc-en-ciel	50 à 200 g (0,05 à 0,2 kg)	Veine caudale	23	1,7	2,3	3,5	4,6

Les valeurs du tableau ci-dessus sont présentées à titre de guide. La liste de références qui suit contient de plus amples renseignements. On devrait consulter la littérature scientifique et le vétérinaire de l'établissement pour obtenir des informations précises. De plus, il faut savoir que l'on ne peut extrapoler de données pour les animaux sauvages à partir des valeurs proposées pour les animaux domestiques; il convient de consulter des vétérinaires expérimentés avec les animaux sauvages pour obtenir des informations précises.

RÉFÉRENCES

- Adams C.A., Halliday L.C., Nunamaker E.A. et Fortman J.D. (2014) Effects of weekly blood collection in male and female cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 53(1):81-88.
- American College of Laboratory Animal Medicine (2012) Clinical biochemistry and hematology. In: *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (Suckow M.A., Stevens K.A. and Wilson R.P., eds.), pp.57-116. Cambridge MA: Elsevier.
- Beeton C., Garcia A. et Chandy K.G. (2007) Drawing blood from rats through the saphenous vein and by cardiac puncture. *Journal of Visualized Experiments* 7:266.
- Birck M., Tveden-Nyborg P., Lindblad M. et Lykkesfeldt J. (2014) Non-terminal blood sampling techniques in guinea pigs. *Journal of Visualized Experiments* 92:51982.
- Chalmers L., Thompson K.D., Taylor J.F., Black S., Migaud H., North B. et Adams A. (2016) A comparison of the response of diploid and triploid Atlantic salmon (*Salmo salar*) siblings to a commercial furunculosis vaccine and subsequent experimental infection with *Aeromonas salmonicida*. *Fish and Shellfish Immunology* 57:301-308.
- Conte F.P., Wagner H.H. et Harris T.O. (1963) Measurement of blood volume in the fish (*Salmo gairdneri gairdneri*). *American Journal of Physiology* 205:533-540.
- Fluttert M., Dalm S. et Oitzl M.S. (2000) A refined method for sequential blood sampling by tail incision in rats. *Laboratory Animals* 34(4):372-378.
- Golde W., Gollobin P. et Rodriguez L. (2005) A rapid, simple, and humane method for submandibular bleeding of mice using a lancet. *Lab Animal* 34(9):39-43.
- Goldkuhl R., Jacobsen K.R., Kalliokoski O., Hau J. et Abelson K.S. (2010) Plasma concentrations of corticosterone and buprenorphine in rats subjected to jugular vein catheterization. *Laboratory Animals* 44(4):337-343.

- Heimann M., Roth R.R., Ledieu D., Pfister R. et Classen W. (2010) Sublingual and submandibular blood collection in mice: a comparison of effects on body weight, food consumption and tissue damage. *Laboratory Animals* 44(4):352-358.
- Hem A., Smith, A.J. et Solberg P (1998) Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pig, ferret and mink. *Laboratory Animals* 32(4):364-368.
- Hindle J. (2007) [Jugular Blood Collection in a Conscious Rat](#) [enr. vidéo, 2min37] (consulté le 2025-03-10).
- Hobbs T.R., Blue S.W., Park B.S., Greisel J.J., Conn P.M. et Pau F.K-Y. (2015) Measurement of blood volume in adult rhesus macaques (*Macaca mulatta*) *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 54(6):687-693.
- Hoff J. (2000) Methods of blood collection in the mouse. *Lab Animal* 29(10):47-53.
- Lee G. et Goosens K.A. (2015) Sampling blood from the lateral tail vein of the rat. *Journal of Visualized Experiments* 99:52766.
- Matsche M.A., Arnold J., Jenkins E., Townsend H. et Rosemary K. (2014) Determination of hematology and plasma chemistry reference intervals for 3 populations of captive Atlantic sturgeon (*Acipenser oxyrinchus oxyrinchus*). *Veterinary Clinical Pathology* 43(3):387-396.
- McCosh R.B., Kreisman M.J. et Breen K.M. (2018) Frequent tail-tip blood sampling in mice for the assessment of pulsatile luteinizing hormone secretion. *Journal of Visualized Experiments* 137:e57894.
- Nelson E.A., Keller G.L., Mitchell T.W., Pennypacker B., Rebbeck P. et Rogers I.T. (2010) A jugular bleeding technique in rabbits. *Lab Animal* 39:17-22.
- Otto G., Rosenblad W.D. et Fox J.G (1993) Practical venipuncture techniques for the ferret. *Laboratory Animals* 27(1):26-29.
- Parasuraman S, Raveendran R. et Kesavan R (2010) Blood sample collection in small laboratory animals. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* 1(2):87-93.
- Peckow C.A. (2012) Basic experimental methods in the rabbit. Dans: *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (Suckow M.A., Stevens K.A. et Wilson R.P., éd.), partie 2: Rabbits, chapitre 10, p. 243-258, Boston MA: Elsevier Academic Press, A Volume in American College of Laboratory Animal Medicine.
- Picazo M.G., Benito P.J. et Garcia-Olma D.C. (2009) Efficiency and safety of a technique for drawing blood from the hamster cranial vena cava. *Lab Animal (New York)* 38:211-216.
- Sandnes K., Lie Ø. et Waagbø R. (1988) Normal ranges of some blood chemistry parameters in adult farmed Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Journal of Fish Biology* 32(1):129-136.
- Thrivikraman K.V., Huot R.L. et Plotsky P.M. (2002) Jugular vein catheterization for repeated blood sampling in the unrestrained conscious rat. *Brain Research Protocols* 10(2):84-94.
- Wolfensohn S. et Lloyd M. (2003) *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, 3^e édition, Blackwell Publishing Ltd.
- Zeller W., Weber H., Panoussis B., Bürge T. et Bergmann R. (1998) Refinement of blood sampling from the sublingual vein of rats. *Laboratory Animals* 32(4):369-376

ANNEXE 5 VALEURS HÉMATOLOGIQUES SELON L'ESPÈCE ANIMALE

ESPÈCES	HÉMATOCRITE (%)	ÉRYTHROCYTES ($10^{12}/L$)	HB (G/DL)	LEUCOCYTES ($10^9/L$)
Bovin	24 à 46	5,0 à 10,0	8,0 à 15,0	4,0 à 12,0
Chat	30 à 50	6,0 à 10,0	8,0 à 14,0	5,5 à 19,5
Chèvre	29 à 38	13,0 à 18,0	8,0 à 14,0	5,0 à 14,0
Chien	38 à 53	4,5 à 8,0	11,0 à 18,0	6,0 à 17,0
Cobaye	35 à 42	4,5 à 7,0	11,0 à 17,0	10,0
Cochon	30 à 50	5,0 à 9,0	10,0 à 16,0	7,0 à 20,0
Esturgeon noir	21 à 28	0,9 à 1,2	5,0 à 6,2	21,0 à 33,7
Hamster	39 à 59	4,0 à 10,0	2,0 à 30,0	7,6
Lapin	30 à 50	4,5 à 7,0	8,0 à 15,0	9,0
Macaque	39 à 43	4,5 à 6	12,7	11,5 à 12,4
Marmouset	45 à 48	2,5 à 10,4	15,1 à 15,5	3,0 à 15,0
Mouton	29 à 38	8,0 à 14,0	10,0 à 12,0	4,0 à 12,0
Poulet	23 à 55	1,2 à 4,5	7,0 à 18,6	9,0 à 31,0
Rat	35 à 45	7,2 à 9,6	12,0 à 18,0	14,0
Saumon de l'Atlantique	44 à 49	0,8 à 1,0	8,9 à 10,4	17,5 à 37,3
Souris	35 à 45	7,7 à 12,5	10,0 à 20,0	8,0
Truite arc-en-ciel	29 à 32	1,5 à 1,6	2,9	19,9 à 20,1

GLOSSAIRE

Activité scientifique – Activité liée à tous les aspects d'un projet de recherche ou d'enseignement ou encore de la réalisation d'essais.

Analgésie – Médicaments et technologies réduisant la capacité à ressentir la douleur.

Anesthésie – État induit de perte de conscience temporaire.

Auteur de protocole – Personne qui est responsable en dernier ressort du travail effectué dans le cadre du protocole; il s'agit souvent du chercheur principal, mais cette personne peut également être le professeur du cours ou le responsable des essais; l'auteur du protocole peut déléguer des tâches à d'autres membres de l'équipe scientifique (p. ex. étudiants de cycles supérieurs, titulaires d'une bourse de recherche postdoctorale), mais il doit toujours être considéré comme responsable du protocole.

Biodisponibilité – proportion d'une substance (p. ex. un médicament) qui atteint le site d'action ciblé et produit l'effet souhaité.

Canule ou cathéter – Tube inséré dans une cavité servant à évacuer ou à injecter un liquide.

Compétence – Étendue des capacités pour accomplir une tâche précise liée aux soins, à la gestion ou à l'utilisation des animaux, tout en veillant à ce que le bien-être animal soit protégé autant que possible malgré les contraintes imposées par toute étude approuvée et faisant appel à l'utilisation d'animaux; l'intérêt porté à la compétence plutôt qu'à la formation reconnaît qu'il peut y avoir divers moyens d'acquérir les connaissances et les habiletés nécessaires, et met l'accent sur les résultats d'apprentissage (pour plus d'informations, consultez les [Lignes directrices du CCPA sur : la formation des membres du personnel qui utilisent des animaux en science](#) (CCPA, 2015).

Douleur – Expérience sensorielle et émotionnelle déplaisante qui est associée ou qui est similaire à une lésion tissulaire réelle ou possible.

Entérale – Voie d'administration qui utilise le tractus gastro-intestinal.

Excipient – une substance inactive ajoutée à une substance active pour créer un produit final actif (généralement un médicament).

Exsanguination – soustraction de sang.

Gavage – Action d'introduire de force des aliments dans l'œsophage d'un animal à l'aide d'un tube pour administrer une substance.

Habitude – Adaptation qui se caractérise par une diminution de la réaction à un stimulus répété.

Lumière – Cavité au sein d'une structure comme un organe ou un vaisseau sanguin.

Métabolisme de premier passage hépatique – la transformation d'un médicament à un site précis dans le métabolisme qui entraîne une diminution du volume de médicament actif disponible au site d'action.

Osmolalité – Concentration de particules de soluté par kilogramme de solvant.

Osmolarité – Concentration de particules dissoutes dans une litre de liquide.

Procédure – Composante de l'activité scientifique concernant précisément une collecte de données (recherche et essais), ou encore une démonstration pratique ou une interaction avec des animaux. Cette notion exclut, par exemple, les soins courants comme le nettoyage de la cage.

Procédure normalisée de fonctionnement (PNF) – Document qui décrit en détail la manière dont une procédure devrait être effectuée.

Voie parentérale – Type d'administration d'une substance qui n'utilise pas le tractus gastro-intestinal.