



La présente information technique sont une version actualisée de la directive « Anesthésie et analgésie conformes à la protection des animaux, chez les rongeurs de laboratoire et les lapins 3.03 ». On a actualisé les renvois aux textes de lois. *On a biffé, mis en italique et grisé les passages caducs du texte en vigueur.*

Juillet 2017

## Information technique expérimentation animale

### Anesthésie et analgésie conformes à la protection des animaux, chez les rongeurs de laboratoire et les lapins 3.03

#### A But visé

La présente information technique préconise l'exécution d'anesthésies uniquement par des spécialistes possédant une expérience pratique et selon les principes enseignés actuellement. Ce document a pour but d'éviter des douleurs inutiles aux animaux utilisés à des fins expérimentales et de limiter, voire interdire, l'emploi d'anesthésiques contraignants.

Cette information technique s'adressent aux **autorités cantonales** chargées de l'application de la législation en matière d'expérimentation animale, à leurs **commissions consultatives** et à **toutes les personnes s'occupant de l'expérimentation animale** (directrices et directeurs d'expériences, délégués à la protection des animaux, personnel de laboratoire).

#### B Bases légales et principes d'octroi d'une autorisation

**Personne ne doit de façon injustifiée causer à des animaux des douleurs, des maux ou des dommages, les mettre dans un état d'anxiété ou porter atteinte à leur dignité d'une autre manière (art. 4, 2<sup>e</sup> al., loi fédérale du 16 décembre 2005 sur la protection des animaux, LPA, RS 455).**

*Expériences sur animaux soumises à autorisation:* Des douleurs, maux ou dommages ne peuvent être imposés à un animal que si le but visé ne peut pas être atteint d'une autre manière (art. 20, 1<sup>er</sup> al., LPA).

Les interventions causant des douleurs ne peuvent être pratiquées que sous anesthésie générale ou locale par une personne compétente (Art. 16 LPA). Lorsqu'une expérience provoque des douleurs qui ne sont pas insignifiantes, elle doit être pratiquée sous anesthésie locale ou générale, si le but à atteindre n'empêche pas de procéder de la sorte. *-En pareil cas, l'expérience ne peut être exécutée qu'en présence d'un spécialiste expérimenté mentionné à l'article 15, 2<sup>e</sup> alinéa (art. 16, 2<sup>e</sup> al., LPA).*

*Une autorisation est notamment requise dans le cadre d'expériences où on travaille sur des animaux sous anesthésie, même si les animaux sont sacrifiés sous anesthésie (cf. art. 60, 2<sup>e</sup> al., let. f, ordonnance du 27 mai 1981 sur la protection des animaux, OPAAn, RS 455.1).*

Une expérience sur animaux selon l'article 3, alinéa c de la loi peut être autorisée si la méthode est judicieuse pour atteindre le but de l'expérience visé, et à **condition de tenir compte des connaissances les plus récentes** (art. 137, 3<sup>ème</sup> al., OPAAn).

Les expériences sur animaux soumises à autorisation ne peuvent être exécutées que sous la direction d'un spécialiste expérimenté, par des personnes disposant des **connaissances professionnelles et de la formation pratique nécessaire** (art. 132 et 134 LPA).

Il est indispensable de posséder des connaissances sur

- les différents stades d'une narcose et des symptômes chez l'animal,
- les particularités physiologiques, biochimiques et métaboliques de l'espèce, ou de la souche utilisée,
- le spectre d'action et les propriétés pharmacocinétiques de l'anesthésique employé (absorption, durée de diffusion, de métabolisation, d'élimination et organes d'excrétion),
- les sensibilités différentes par rapport à l'anesthésique utilisé selon l'espèce ou la souche (intensité et durée de l'effet). Il faut absolument tenir compte de ce phénomène lorsqu'on dose les substances en question.

Il faut élargir ses connaissances en la matière et les maintenir à jour en **étudiant la littérature spécialisée**.

En outre, une **expérience pratique** est requise pour la méthode d'anesthésie choisie en fonction de l'espèce utilisée. Dans le cas contraire, il faut essayer la méthode en présence d'une personne expérimentée. Cela est également valable pour des anesthésies délicates, lorsqu'elles n'ont pas été pratiquées depuis un certain temps.

Lors de la planification d'une expérience, **les directrices et directeurs d'institut ainsi que les responsables d'expérience** sont tenus de prévoir des méthodes d'anesthésie aussi peu contraignantes que possible pour l'espèce envisagée. Ils doivent également garantir qu'elles seront exécutées correctement.

**Dans la pratique, les autorités ont le devoir** de contrôler la qualité d'une anesthésie et son exécution. Si nécessaire, elles doivent **faire état de charges** dans l'autorisation pour garantir l'emploi de procédés conformes à la protection des animaux, appliqués par des spécialistes uniquement.

## **C Analgésie**

Dans l'esprit d'améliorer une procédure expérimentale (refinement), les animaux **doivent recevoir des analgésiques** après des interventions douloureuses (douleurs postopératoires aiguës) ou lors d'états douloureux importants, chroniques (p. ex. croissance tumorale), pour autant que le but de l'expérience le permette. Tout renoncement à administrer des substances analgésiques doit être **justifié** dans la demande d'autorisation (cf. formule A, chiffre 53.2). Si cette indication manque, l'autorité compétente doit faire état d'une **charge** ordonnant l'emploi d'analgésiques. Une liste des dosages usuels de certains analgésiques se trouve en annexe.

Une **opération effectuée dans les règles de l'art ainsi que des soins adéquats après l'intervention** (pansement et soin des plaies, évitement du stress, manipulation de l'animal avec ménagement) préviennent des douleurs inutiles et des effets indésirables pouvant interagir avec les résultats de l'expérience.

## D Anesthésie

Une anesthésie conforme à la protection des animaux et appropriée à une intervention chirurgicale se définit comme un état réversible et contrôlable, dans lequel la perception de stimuli douloureux ou autres est complètement supprimée (**absence de conscience et de sensibilité**, le plus souvent combinées à une **relaxation musculaire**). Dans cette fiche thématique, le terme anesthésie est utilisé à la place du terme anesthésie générale.

Parmi plusieurs **anesthésiques** possibles, il convient de choisir celui qui implique la **plus faible contrainte** en ce qui concerne les effets secondaires (phases d'induction et de réveil, effet irritant, cancérogénéité, toxicité) et le mode d'application.

La qualité et plus particulièrement la profondeur de l'anesthésie doivent constamment être surveillées pendant l'intervention (**monitoring**). Une **anesthésie insuffisante** ne doit **jamais être compensée par une fixation** de l'animal.

Tout **incident** survenant au cours de la narcose et **entraînant la mort de l'animal** doit représenter un motif pour reconsidérer l'ensemble du processus de l'anesthésie.

### Points importants

- Une **anesthésie locale** est rarement indiquée pour les rongeurs de laboratoire et les lapins, car les animaux doivent souvent être immobilisés et/ou subir une sédation, ce qui, par le stress et les effets secondaires engendrés, supprime les avantages d'une contrainte moindre.
- On ne doit pas **priver de nourriture** les rongeurs de laboratoire et les lapins avant une anesthésie générale. Si l'expérience l'exige cependant, la durée du jeûne doit alors être aussi courte que possible.
- En raison de leur surface corporelle relativement élevée, un danger d'**hypothermie** existe chez les petits animaux de laboratoire lors d'une anesthésie prolongée et pendant le sommeil post-opératoire.

## E Méthodes d'anesthésie non admises ou admises avec restriction

Les anesthésiques pour lesquels des effets secondaires indubitablement contraignants ont été scientifiquement démontrés, tels qu'une phase d'induction ou de réveil astreignante, une irritation prononcée à l'endroit de l'application, ou un effet carcinogène, ne sont pas conformes à la protection des animaux. Il faut donc renoncer à leur emploi au profit d'anesthésiques moins contraignants. La liste suivante n'est pas exhaustive.

### 1 Pour toutes les espèces

#### Tribromo-éthanol (Avertine)

L'Avertine provoque après application intrapéritonéale (voie d'injection habituelle) des adhérences et des nécroses dans la cavité abdominale (sérosite des viscères, péritonite) à cause de son effet irritant. C'est pourquoi, **l'utilisation de l'Avertine n'est pas admise**.

#### Anesthésie des nouveau-nés

La neuroleptanalgie et des anesthésiques par inhalation (halothane, méthoxyflurane, enflurane etc.) sont employés pour l'anesthésie des rongeurs de laboratoire nouveau-nés. En outre, on pratique également la méthode du refroidissement à 27°C (**hypothermie**). Il n'a pas pu être démontré jusqu'à présent si ce procédé provoquait une anesthésie ou simplement une immobilisation et si des douleurs

apparaissaient lors du recouvrement de toutes les fonctions. En conséquence, il faut **éviter** ce procédé ou ne l'autoriser que dans des cas particuliers et justifiés.

### **Éthylcarbamate (Uréthane)**

L'Uréthane occasionne une narcose d'une durée de 8-10 heures, adéquate pour effectuer des interventions chirurgicales. Cependant, cette substance est **fortement carcinogène**. L'Uréthane doit être utilisé principalement dans le cadre **d'expériences pré-terminales**, c'est-à-dire lorsque les animaux sont sacrifiés sous cette même anesthésie.

### **Hydrate de chloral, hexobarbital (Evipane)**

L'hydrate de chloral et l'Evipane sont des hypnotiques à **faible pouvoir analgésique** et faible marge thérapeutique. C'est pourquoi ils ne sont pas adaptés à des interventions chirurgicales mais à l'immobilisation d'animaux. **Combinés à une substance analgésique** ou à un anesthésique local de longue durée, ils peuvent néanmoins être employés pour des anesthésies chirurgicales.

## **2 Pour certaines espèces**

Les anesthésiques par inhalation courants déclenchent des réactions variables chez différentes espèces, le procédé d'application jouant également un rôle. Un vaporisateur calibré permet de contrôler la composition du mélange gazeux. C'est pourquoi ce système est préférable à une vaporisation non contrôlable dans un récipient fermé (chambre d'inhalation).

### **Anesthésie à l'éther (diéthyléther)**

L'éther provoque une irritation des muqueuses chez la souris et le cobaye, qu'il soit appliqué dans une chambre d'inhalation ou au moyen d'un vaporisateur. Il faut donc renoncer à son emploi au profit d'anesthésiques moins contraignants.

L'éther **n'est pas admis pour les cobayes**.

**L'utilisation de l'éther chez la souris est à rejeter.** Il ne peut être employé que dans des cas individuels (peu d'animaux) dûment justifiés (p. ex. lorsque l'acquisition d'un vaporisateur à isoflurane ou à halothane est disproportionnée et qu'une anesthésie par injection constitue la seule alternative).

### **Halothane (vaporisation non contrôlée en chambre d'inhalation)**

L'administration d'halothane au moyen d'une chambre d'inhalation n'est pas admise, car cette substance fortement concentrée pendant la phase d'induction de la narcose représente une contrainte pour la **souris**, le **rat** et le **cobaye** (réaction de défense, physiologie du stress). Par contre, l'halothane ne déclenche pratiquement aucune réaction de défense lorsqu'il est administré au moyen d'un vaporisateur.

### **Isoflurane (vaporisation non contrôlée en chambre d'inhalation)**

L'administration d'**isoflurane en chambre d'inhalation** n'est pas admise, car cette substance fortement concentrée durant la phase d'induction de la narcose représente une contrainte pour la **souris** et le **cobaye** (réaction de défense, physiologie du stress). Il est cependant bien supporté lorsqu'il est administré au moyen d'un vaporisateur.

### **Anesthésie au CO<sub>2</sub> (mélange gaz carbonique/oxygène)**

Le CO<sub>2</sub> agit rapidement, mais induit un effet anesthésiant de courte durée seulement. C'est pourquoi, il ne peut être employé que comme narcotique à effet ultra-court (p. ex. pour une prise de sang). La

durée de l'anesthésie peut être prolongée par une concentration de CO<sub>2</sub> plus élevée. Cependant, les animaux sont plus agités durant la phase d'induction et ils meurent plus fréquemment. En conséquence, des concentrations de CO<sub>2</sub> **supérieures à 80 % ne doivent pas être admises, quelles que soient les espèces.**

L'anesthésie au CO<sub>2</sub> ne convient pas aux **souris** en raison de son action de trop courte durée et n'est donc **pas admise**.

### 3 Tableau récapitulatif

	Valable en général	souris	rat	cobaye
Éther		--		---
Avertine	---	---	---	---
CO <sub>2</sub>		---		
CO <sub>2</sub> > 80 %	---	---	---	---
Evipane, hydrate de chloral	(-)	(-)	(-)	(-)
halothane (chambre d'inhalation)		---	---	---
hypothermie	--	--	--	--
isoflurane (chambre d'inhalation)		---		---
Uréthane	(-)	(-)	(-)	(-)

Légende: (-) autorisé sous réserve; -- à rejeter, --- non admis

Les données de ce tableau **ne sont pas exhaustives**. Elles se limitent uniquement aux espèces pour lesquelles une réaction aux anesthésiques susmentionnés a été scientifiquement établie. L'absence d'informations sur d'autres méthodes n'autorise pas à conclure qu'elles ne sont pas contraignantes pour l'animal. De surcroît, la réaction d'une autre espèce à l'un des anesthésiques mentionnés ci-dessus, ne peut pas être extrapolée.

## F Bibliographie

### Analgsie

- Benson GJ, Thurmon JC, Davis LE, 1990: Laboratory animal analgesia. In: The experimental animal in biomedical research, Vol. I, A survey of scientific and ethical issues for investigators, Rollin BE, Kesel ML, CRC Press Boca Raton, Florida 33431.
- Flecknell PA, 1991: Prevention and relief of pain and distress. In: Animals in Biomedical Research. Replacement, Reduction and Refinement: Present Possibilities and Future Prospects, Hendriksen CFM, Koeter HBWM (Hrsg.) Elsevier, Amsterdam. 213-234
- Liles JH, Flecknell PA, 1991: The effects of buprenorphine, nalbuphine and butorphanol alone or following halothane anaesthesia on food and water consumption and locomotor movement in rats. Laboratory Animals 26, 180-189

- Liles JH, Flecknell PA, 1992: The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for relief of pain in laboratory rodents and rabbits. *Laboratory Animals* 26, 241-255.

## Anesthésie

- Bertens APMG, Booij LHDJ, Flecknell PA, Lagerweij E, 1993: Anaesthesia, analgesia and euthanasia. In: *Principles of laboratory animal science*; van Zutphen LFM, Baumans V, Beynen AC (Hrsg.), Elsevier, Amsterdam, 267-298.
- Brammer A, West CD, Allen SL, 1992: A comparison of propofol with other injectable anaesthetics in a rat model for measuring cardiovascular parameters. *Laboratory Animals* 27, 250-257
- Degryse A-D, 1993: Anesthésie et analgésie en expérimentation animale. *Sci Tech Anim Lab* 18, 91-101
- Eisele PH, 1990: Anesthesia for laboratory animals: Practical considerations and techniques. In: *The experimental animal in biomedical research, Vol. I, A survey of scientific and ethical issues for investigators*, Rollin BE, Kesel ML, CRC Press Boca Raton, Florida 33431.
- Field KJ, Lang CM, 1988: Hazards of urethane (ethyl carbamate): a review of the literature. *Laboratory Animals* 22, 255-262
- Flecknell PA, 1993: Anaesthesia of animals for biomedical research. *British Journal of Anaesthesia* 71, 885-894
- Flecknell PA, 1996: *Laboratory Animal Anaesthesia. A Practical Introduction for Research Workers and Technicians*, Academic Press, London (2., vollständig überarbeitete Auflage).
- Green CJ, 1979: *Animal Anaesthesia*, *Laboratory Animal Handbooks* 8. *Laboratory Animals LTD*, London (*vergriffen*).
- Gwynne BJ, Wallace J, 1992: A modified anaesthetic induction chamber for rats. *Laboratory Animals* 26, 163-166
- Hu C, Flecknell PA, Liles JH, 1992: Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamazole and either nalbuphine or butorphanol. *Laboratory Animals* 26, 15-22
- Krüger J, Zeller W, Schottmann E, 1993: A simplified procedure for endotracheal intubation in rabbits. *Laboratory Animals* 28, 176-177
- Meyer B, Weilenmann R, 1994: Kurznarkose bei Ratten: Eine Injektions- bzw. Inhalationsnarkose. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 136, 150-153
- Park CM, Clegg KE et al., 1992: Improved Techniques for Successful Neonatal Rat Surgery. *Laboratory Animal Science* 42, 5, 508-513
- Schatzmann U, Meier R, Neiger-Aeschbacher G, Kohler I: Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) as a short acting anaesthetic for laboratory animals. *Persönliche Mitteilungen, Publikation in Vorbereitung*.
- Schlingmann F, Vermeulen JK, de Vries A, Tolboom J, Remie R, 1996: Food deprivation how and how long? Solvay Duphar, Department of Laboratory Animal Science, P.O.Box 900, 1380 DA Weesp, The Netherlands. Poster FELASA 1996.
- Whelan G, Flecknell PA, 1992: The assessment of depth of anaesthesia in animals and man. *Laboratory Animals* 26, 153-162
- Wixson SK, 1994: Rabbits and Rodents: Anesthesia and Analgesia. In: *Research Animal Anesthesia, analgesia and surgery*, Smith AC & Swindle MM (Eds.), *Scientists Center for Animal Welfare Publications*, 7833 Walker Drive, Suite 340, Greenbelt, Maryland 20770. 59-92
- Wolfensohn S, Lloyd M, 1994: *Handbook of laboratory animal Management and Welfare*. Oxford University Press.
- Zeller W, Meier G, Panoussis B, 1995: Narkose von Mäusen: Nebenwirkungen von Tribromoäthanol (Avertin®). Poster GV-SOLAS 1995 in Aachen.

- Zeller W, Schatzmann U, Schweizer A et al.: Use of inhalation anesthetics: advantages and disadvantages in different species. Persönliche Mitteilungen über Reaktionen und Stressphysiologie, Publikation in Vorbereitung.

OFFICE FEDERAL DE LA SECURITE ALIMENTAIRE ET DES AFFAIRES VETERINAIRES

[ANNEXE: Analgésiques: Valeurs de référence pour les dosages [mg/kg de poids corporel]

Substance (Opioides)	Remarques	SOURIS	RAT	COBAYE	LAPIN
Buprénorphine <sup>1,2</sup> (Temgesic®, Tempaesic®)	toutes les 8-12 h rép.	0,05-0,1 sc	0,01-0,05 sc/iv, 0,1-0,25 po	0,05 sc	0,01-0,05 sc/iv
Morphine <sup>2</sup>	toutes les 2-4 h rép.	2,5 sc	2,5 sc	2-5 sc	2-5 sc/im
Péthidine (Dolantin®)	toutes les 2-3 h rép.	10-20 sc/im	10-20 sc/im	10-20 sc/im	10 sc/im
Nalbuphine <sup>2</sup> (Nubain®)	toutes les 4-5 h rép., rat toutes les 3 h	4-8 im	1-2 im	1-2 iv/ip/im	1-2 iv

<sup>1</sup> Une application orale dans l'eau de boisson est possible en employant un dosage 5-10 fois plus élevé (premier passage métabolique).

<sup>2</sup> Antidote: Naloxon 0,01 mg/kg

Substance (AINS)	Remarques	SOURIS	RAT	COBAYE	LAPIN
Na-salicylate (Aspirine®)		120 po	100 po	87 po	100 po
Paracétamol (Captin®, Ben-u-ron®sirop, Zolben®-sirop, Tylenol®gouttes)		200 po	200 po		
Flunixin (Finadyne®)	toutes les 12 h rép.	2,5 sc/im	2,5 sc/im		1,1 sc/im
Diclofénac-Na (Voltaren®)		8 po	10 po	2,1 po	
Piroxicam (Felden®, Piroxicam-Mepha®)		3 po	3 po	6 po	
Indométhacine (Indocin®)		1 po	2 po	8 po	12,5 po
Ketoprofène (Profenid®)					3 im

Source: Flecknell, 1996

<sup>1,2</sup> Schweizer A., délégué à la protection des animaux, Ciba-Geigy AG, Basel, communication personnelle.

