

Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation, volume 2 (1984)

XIX. LES SOURIS D'EXPÉRIMENTATION

Veillez noter que le volume 2 du *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation du CCPA* (1984) est en cours de révision, car il n'est plus à jour. Entre-temps, des sections de ce chapitre ont été remplacées par un renvoi à des publications plus récentes du CCPA lorsque celles-ci sont disponibles. Les sections qui n'ont pas été remplacées devraient être comparées à une documentation plus récente, comme celle disponible sur le microsite du CCPA sur les Trois R (http://www.ccac.ca/fr/alternatives/species-ressources_ressources-especes/mice_souris.html).

A. INTRODUCTION

1. Développement et utilité

La souris d'expérimentation est sans contredit, de nos jours, l'animal le plus utilisé et le mieux connu qui soit au service des scientifiques biomédicaux pour la **recherche**, pour les tests de toxicité et pour l'enseignement.

Bien que la souris sauvage des habitations était occasionnellement utilisée par les premiers chercheurs du 18^{ième} et 19^{ième} siècles, la plupart des élevages de souris de cette époque étaient l'œuvre d'amateurs qui les élevaient pour en faire des animaux de compagnie. La souris n'a pas été acceptée comme animal d'expérimentation en Amérique du Nord avant le début du 20^{ième} siècle. Au début, son utilité et son usage allaient de pair avec la progression rapide et la renaissance de l'intérêt pour la biologie expérimentale, particulièrement la génétique, l'embryologie et la nutrition. Puis, cet intérêt s'étendit rapidement à la recherche sur le cancer, et à partir de là, engloba tout le champ des études biomédicales (Morse, 1981). Aujourd'hui, la souris est de loin le vertébré le plus utilisé dans la recherche sur les maladies et les tests de toxicité aussi bien qu'en recherche fondamentale. On estime qu'à peu près un million de souris sont utilisées en recherche chaque année dans les laboratoires au Canada.

Toutes les souris d'expérimentation sont reproduites et élevées pour la recherche soit commercialement ou dans les élevages des institutions auxquelles appartiennent les chercheurs. Comme animal d'expérimentation, la souris, à part d'être peu dispendieuse et facile à manipuler, est l'animal dont l'éventail génétique et écologique est le plus vaste et disponible pour le chercheur.

Un des avantages, et non le moindre, à travailler avec la souris, est l'accès à une quantité extraordinaire de publications scientifiques et techniques détaillées sur essentiellement

tous les aspects de leur usage, comme l'élevage, l'entretien et les soins médicaux. La plupart de ces informations sont disponibles sous forme de guides, de manuels et de monographies (Foster et Small, 1981, 1982, 1983; Melby et coll., 1974; Simmons et Brick, 1970; Altman et Katz, 1979; NRC, 1976; NRC, 1977; Lane-Petter, 1976; Spencer, 1976). Pour ces raisons, le présent chapitre a été conçu, à dessein, comme une revue relativement brève et une source de références, la plupart d'entre elles issues de publications récentes, et en mettant de l'emphase seulement sur les sujets qui semblaient avoir besoin d'être complétés ou d'être réévalués.

2. Biologie

Une revue des caractéristiques biologiques générales de l'espèce et les particularités propres aux diverses souches de souris devraient être des prérequis essentiels à la sélection d'un modèle animal d'expérimentation spécifique. Cela est particulièrement vrai lorsqu'on doit sélectionner des souris à partir d'un ensemble impressionnant de caractéristiques génétiques disponibles.

Les caractéristiques morphologiques, physiologiques et immunologiques de la souris ont été récemment revues en détails (Foster et Small, 1983). C'est ainsi que l'on rencontre un certain nombre de particularités morphologiques uniques chez la souris normale qui, si on ne les reconnaît pas, peuvent induire le chercheur en erreur ou causer certaines confusions en histopathologie comme: une grande zone aglandulaire dans l'estomac; une zone X dans les surrénales des jeunes femelles; un dimorphisme sexuel dans les glandes salivaires et les capsules glomérulaires du cortex rénal; une distribution importante de cellules mononuclées rencontrées fréquemment dans le mésentère, le foie et le rein; de l'hématopoïèse extramédullaire; la rate du mâle qui est deux fois plus petite que celle de la femelle; une absence d'une dentition de lait et des glandes mammaires confinées aux régions thoraciques et inguinales, lesquelles glandes sont relativement très étendues et reliées aux tissus sous-cutanés du flanc et du thorax (Cunliffe-Beamer, 1982; Cook, 1983; Kaplan, Brewer et Blair, 1983; Harkness et Wagner, 1983).

La diversité génétique de la souris d'expérimentation a été très largement exploitée au vingtième siècle à des fins de recherche. Cette diversité est la variable biologique majeure chez cette espèce. Le génotype doit être considéré avec soin en termes d'objectifs expérimentaux dans l'optique de sa qualité comme modèle animal et de son utilité dans les expériences chroniques (NRC., 1976).

B. SÉLECTION

1. Critères génétiques

Comme on l'a mentionné dans le paragraphe précédent, la sélection génétique du modèle animal chez la souris doit être de toute première importance. Les stocks de souris que l'on retrouve dans le commerce et ceux qu'on élève sur place, lorsque c'est justifiable (p. ex., nature de la recherche, quantité utilisée) ou essentiel (p. ex., non-disponibilité, souches consanguines) peuvent être classifiés selon leur niveau de définition génétique comme suit :

- a. **stock non consanguin** : Panmixies dans le but de maintenir une variation génétique maximale relativement constante. Les colonies d'élevage de souris non consanguines, particulièrement les petites, peuvent être considérablement plus consanguines qu'on le réalise ou le désire à moins que l'on établisse un système spécifique pour le choix au hasard des reproducteurs (ICLA, 1972).
- b. **souche consanguine** : celle qui montre des variations génétiques minimales à la suite d'accouplements frère-sœur pour au moins vingt générations successives ou l'équivalent (NIH, 1974; Green, 1981). La consanguinité doit être contrôlée par une sélection rigoureuse afin d'éliminer les mutations néfastes et d'empêcher les aberrations génétiques. Un certain nombre de systèmes incluant l'électrophorèse, les marqueurs sérologiques et les transplantations de peau sont utilisés dans le contrôle génétique des souches consanguines (Hedrich, 1981).
- c. **souche fermée** : Ce terme s'applique aux souches consanguines dans lesquelles un seul gène mutant est introduit à la suite d'une série d'accouplements backcross (rétro croisement). Cependant, on doit adopter un modèle spécifique d'élevage pour obtenir de telles souches (Flaherty, 1981). Les souches fermées sont particulièrement utiles pour l'étude de l'action d'un gène en particulier et elles ont été l'objet de nombreuses applications en recherche au cours des dernières années. La souche fermée et d'autres systèmes d'élevage comme la production et l'utilisation des souches consanguines de recombinaison et les hybrides F, ont été l'objet de révisions récentes (Hedrich, 1981; Flaherty, 1981; Bailey, 1981; Morse, 1978).

Pour des renseignements au sujet des souris modifiées par génie génétique, veuillez consulter les *Lignes directrices du CCPA sur : les animaux transgéniques* (1997, http://www.ccac.ca/Documents/Normes/Lignes_directrices/Animaux_transgeniques.pdf), qui seront remplacées par les *Lignes directrices du CCPA sur : les animaux modifiés par génie génétique* (en préparation) lorsqu'elles seront publiées.

2. Sélection écologique

- a. **Définition** : La sélection des stocks de souris sur la base de leur écologie microbienne est une pratique sophistiquée relativement récente dans la production et l'usage des souris d'expérimentation. Elle est, cependant, aussi importante et potentiellement aussi utile que ne l'est la définition génétique. Une classification écologique a été définie comme étant la relation qui existe entre la souris et son environnement particulier et spécifique (Simmons et Brick, 1970) et elle est, en pratique, une classification de qualité, basée largement sur l'état microbiologique de l'animal.
- b. **Classes écologiques** : Les six classes écologiques déjà décrites sont les suivantes: les animaux axènes; les animaux gnotoxéniques; les animaux associés microbiologiquement définis; les animaux à l'abri de barrières; les animaux sous surveillance et les animaux conventionnels (NRC, 1976).

Les trois premières classes comportent les animaux nés à la suite d'hystérectomie, élevés et gardés en isolement et elles sont les suivantes: la classe 1, les animaux indemnes d'organismes pathogènes (*germ-free*); la classe 2, les animaux non

complètement indemnes d'organismes pathogènes mais possédant une flore limitée connue et non pathogène et, la classe 3, les souris axènes que l'on a intentionnellementensemencées avec un ou plusieurs micro-organismes. Les deux classes suivantes sont constituées de souris provenant des classes 2 et 3; la classe 4 comportant les animaux que l'on a retirés de leur milieu d'isolement et que l'on maintient à l'abri de barrière dans une installation, une pièce ou sur un support à cage équipée d'une circulation à flux lumineaire et la classe 5, laquelle est composée d'animaux sous surveillance gardés à l'abri de barrière à sécurité minimum qui peut être tout simplement une pièce conventionnelle propre dont les cages sont munies d'un couvercle filtrant. L'état de santé des animaux de ces deux dernières classes doit être périodiquement évalué, en particulier en ce qui concerne la flore microbienne qui doit être bien définie dans le cas des animaux de la quatrième classe alors que pour les animaux de la cinquième classe seuls les organismes pathogènes majeurs doivent être contrôlés. La classe 6 comprend les animaux dont la reproduction et l'élevage se font de façon conventionnelle et où il n'y a pas de problème microbiens connus (NRC, 1976).

- c. **Applications** : La plupart des souris d'expérimentation utilisées de nos jours proviennent encore de colonies d'élevage conventionnel. La sélection des classes génétiques et écologiques de souris que l'on doit utiliser dépend des objectifs de la recherche. Dans beaucoup de cas l'utilisation d'animaux conventionnels de bonne qualité est pleinement satisfaisante et, en fait, souvent préférable. Cependant, il y a des avantages évidents à tenir compte d'une qualité microbienne définie pour les animaux gardés à l'abri de barrière. Dans certaines circonstances, comme pour l'élevage des souris dénudées de thymus (NuNu/++), les conditions de barrières sont essentielles.

De toute évidence, la disponibilité des animaux génétiquement et écologiquement définis en plus de l'émergence des possibilités de la biologie moléculaire et du génie génétique lorsqu'on l'applique à l'utilisation et à l'élevage de souris offre au chercheur un système hautement sophistiqué pour le développement de nouveaux modèles et pour l'amélioration de ceux qui existent déjà.

C. ACQUISITION

Veillez consulter les *Lignes directrices du CCPA sur : l'acquisition des animaux utilisés en science* (2007, http://www.ccac.ca/Documents/Normes/Lignes_directrices/Acquisition_animaux.pdf).

1. Sources

Voir la section 4 – Sources d'animaux dans les *Lignes directrices du CCPA sur : l'acquisition des animaux utilisés en science*.

2. Transport et réception

Voir la section 5 – Transport et la section 6 – Réception des animaux dans les *Lignes directrices du CCPA sur : l'acquisition des animaux utilisés en science*, de même que les *Guidelines for the Humane Transportation of Research Animals* du National Research Council américain (2006, http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11557) et le rapport du groupe de travail sur le transport constitué par le Laboratory Animal Science Association (LASA), *Guidance on the transportation of laboratory animals* (2005, <http://la.rsmjournals.com/cgi/reprint/39/1/1.pdf>).

3. Évaluation de l'état de santé des souris

Voir la section 6 – Réception des animaux dans les *Lignes directrices du CCPA sur : l'acquisition des animaux utilisés en science*.

4. Nomenclature et dossiers

- a. **Nomenclature** : En ce qui concerne les souris définies génétiquement, la valeur potentielle du modèle de souris sera en grande partie perdue si on n'instaure pas un système standard de nomenclature et de classification de dossiers complets. La nomenclature génétique de la souris est régie par l'International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice (<http://www.informatics.jax.org/nomen/strains.shtml>).
- b. **Tenue des dossiers** : L'importance de maintenir des dossiers convenables et précis sur les colonies d'élevage va de soi. Les dossiers sur les stocks non consanguins doivent être faits selon le système standard international en vigueur (ICLA, 1972). Cependant, le fait de maintenir des dossiers précis sur les colonies d'élevage prend beaucoup de temps et, là où il existe plusieurs souches consanguines, cette procédure devient très complexe à un tel point que les données qui en découlent devraient être traitées par ordinateur (Simmons et Brick, 1970). La tenue des dossiers, pour fins d'élevage et d'expérimentation, est basée essentiellement sur le marquage de chaque souris.

La méthode d'identification la moins invasive appropriée à l'espèce et à la recherche en question doit être utilisée. Un marqueur non toxique et permanent peut être utilisé pour une identification temporaire. Pour un marquage permanent, il est possible d'utiliser l'entaille à l'oreille ou le tatouage; cependant, ces procédures de marquage sont douloureuses et une anesthésie et de bonnes pratiques d'analgésie et d'anesthésie devraient être prises en compte. À noter que l'entaille à l'oreille peut entraîner un déchirement du lobe si la souris se débat. L'implant d'une puce électronique est coûteux, mais c'est une excellente méthode d'identification. Le rognage des orverts est une

procédure de marquage douloureuse et ne devrait pas être utilisée. (Voir le *Module de formation du CCPA sur : les soins de base aux animaux* (2003), annexe : Identification des animaux, <http://dev.ccac.ca/fr/education/pnfiua/animaux-vivariums/am-soins-de-base/am-sb-brochure>).

D. INSTALLATIONS

1. Conception

Voir les *Lignes directrices du CCPA sur : les animaleries – les caractéristiques, la conception et le développement* (2003, http://www.ccac.ca/Documents/Normes/Lignes_directrices/Animaleries.pdf).

2. Environnement

Voir la section C.12 – Environnement dans les *Lignes directrices du CCPA sur : les animaleries – les caractéristiques, la conception et le développement*.

3. Ventilation, température, humidité :

Voir la section C.12.3 – Chauffage, ventilation et climatisation (CVC) dans les *Lignes directrices du CCPA sur : les animaleries – les caractéristiques, la conception et le développement*.

4. Bruit et éclairage :

Voir la section C.12.1 – Son et la Section C.12.2 – Éclairage dans les *Lignes directrices du CCPA sur : les animaleries – les caractéristiques, la conception et le développement*.

E. ENTRETIEN

1. Concepts et importance

Les concepts traditionnels d'entretien des animaux incluent toutes les fonctions nécessaires au soin quotidien des animaux comme la disponibilité, l'administration et l'entretien des installations, des fournitures et des services requis. La surveillance

régulière de la qualité de l'environnement, des fournitures et de l'équipement auxquels les souris d'expérimentation sont exposées est considérée ici aussi comme un élément essentiel à l'entretien des animaux d'expérimentation.

L'accomplissement consciencieux des tâches quotidiennes d'entretien est aussi important lorsqu'il concerne les souris que pour les autres animaux d'expérimentation et il est absolument essentiel si on veut obtenir du succès dans l'élevage des animaux et en recherche. Des standards élevés de soin technique et de sensibilité sont particulièrement nécessaires là où la densité de population des souris est élevée ou si on utilise des modèles animaux murins étant donné que ces derniers sont habituellement loin d'être «robustes».

La clé du succès dans l'entretien repose sur les techniciens animaliers responsables des observations régulières et des soins quotidiens et de l'enregistrement des données sur les animaux. Un entretien de faible qualité associé à une méthodologie scientifique de faible qualité conduira à l'obtention de résultats de recherche aberrants, à la ruine des expériences et à des dépenses incalculables. C'est en partie à la suite de considérations comme celles-là que le Food and Drug Administration (FDA) américain a imposé un code d'éthique sévère intitulé *Good Laboratory Practices* (GLP) (Food and Drug Administration U.S., 1978). L'adhésion au GLP est devenue depuis lors une obligation lorsqu'on utilise des animaux pour les tests de toxicité ou pour la recherche dans plusieurs pays dont le Canada. La Division de la protection de la santé du gouvernement canadien a signé, en 1979, un mémorandum en accord avec le FDA afin de se donner des lignes directrices pour le GLP et d'instituer des programmes d'inspection pour voir à l'application de ces mêmes lignes directrices.

2. Pratiques générales

Les normes de bonnes pratiques quotidiennes d'entretien des souris ont été décrites en détails dans de nombreux manuels et monographies sur les animaux d'expérimentation (NRC U.S., 1976; NRC U.S. 1977; Lane-Petter, 1976; Harkness et Wagner, 1983; CCAC, 1980; Arrington, 1978). Il n'est pas nécessaire à ce stage-ci de les décrire mais cependant il est important d'attirer l'attention sur quelques aspects du comportement de la souris. Lorsqu'on forme les groupes d'animaux d'expérimentation dans les cages, on doit s'assurer qu'il existe une compatibilité entre les individus. En règle générale, les mâles adultes, à moins qu'ils aient été élevés ensemble depuis le bas âge, se battent. Cela peut conduire à la mort des souris et, invariablement, à des abrasions, des dermatites et à des abcès. Étant donné que les femelles se battent rarement, on peut les grouper en toute sécurité à n'importe quel âge sans que surviennent des incidents fâcheux.

On ne doit pas introduire d'animaux nouveaux dans des groupes déjà formés. Toutes les souris mâles sont extrêmement territoriales et leur agressivité varie selon la souche et devient, avec l'âge et chez les animaux gardés individuellement, de plus en plus fréquente et sévère.

Le « barbering » (« rasage ») est une manifestation particulière d'un comportement de dominance que l'on rencontre occasionnellement chez les souris des deux sexes logées en groupe. Il se traduit par un rasage (mâchouillage) complet le plus souvent des poils de la face des souris qui cohabitent avec la souris dominante (« barber » (« rasoir »)). Cette

dernière éventuellement demeure le seul membre du groupe qui n'est pas «rasé». Même si ce comportement ne cause pas de dommage en soi, il peut, lorsqu'on l'observe pour la première fois, s'avérer difficile à différencier de d'autres formes plus sérieuses d'alopécie qui sont symptomatiques de certaines maladies (Thornburg, Stowe et Peck, 1973).

3. Surveillance

- a. **Buts généraux** : L'importance qu'on doit donner à la surveillance dans les pratiques d'entretien dépend du type de colonie, de la nature des expériences et des classes écologiques des souris utilisées. En général, les méthodes décrites et les buts proposés pour la surveillance s'adressent aux systèmes de barrières (NRC, 1976). Cependant, un certain niveau de surveillance des installations et de l'équipement, quoique sporadique et même par inadvertance, est presque invariablement exercé dans toute animalerie comme, par exemple, des vérifications de la température ambiante et des inspections périodiques de l'équipement. En ajoutant un peu plus de temps et d'efforts, ces procédures pourraient et même devraient devenir cédulées et leurs résultats être enregistrés.

Une surveillance plus formelle est habituellement exercée dans les colonies d'élevage et elle est aussi nécessaire lorsque la compétence immunologique des souris a été modifiée soit génétiquement ou soit à la suite de traitements physiques ou chimiques. Les procédures de surveillance de l'environnement des quartiers des animaux, de l'équipement, de la nourriture et de la litière ont été récemment révisées en profondeur (Small, 1983).

- b. **Eau** : Le système d'abreuvoir et la qualité de l'eau elle-même sont des sources de problèmes potentiels dans l'entretien des souris qui exigent une attention spéciale et qui devraient être surveillées régulièrement particulièrement si le système d'abreuvoir est automatique. Les contaminations chimiques aussi bien que bactériennes de l'eau de boisson peuvent compromettre sérieusement les données expérimentales et elles peuvent ne pas être détectées en l'absence d'une surveillance de routine (Newell, 1980).

La dissémination de micro-organismes potentiellement pathogènes dans l'eau est réduite par l'application de bonnes pratiques d'entretien comme le remplacement des cages et des supports d'un système automatique de telle sorte que les souris retournent à leur propre ajoutage d'eau d'origine. Il est tout aussi important de s'assurer que, si les bouteilles sont remplies d'eau sans avoir été préalablement nettoyées, les tubes à téter soient réinstallés dans les mêmes cages d'où ils ont été enlevés (voir aussi Nutrition ci-dessous).

- c. **Vermine** : Idéalement, il ne devrait pas y avoir de vermine dans les animaleries. Cependant, leur présence semble souvent inévitable à un moment ou à un autre. Leur introduction dans les installations peut se faire par les sacs de nourriture, la litière, les animaux nouvellement acquis et les rongeurs sauvages qui, en plus des mouches et des autres insectes, peuvent pénétrer par les portes et les fenêtres et prendre racine à l'intérieur d'une colonie. La vermine est un vecteur potentiel pour l'introduction et la dissémination des maladies en plus d'avoir des effets directs possibles sur le comportement et les réponses physiologiques des animaux sous expérience. Les salles

des installations, particulièrement celles qui logent la nourriture et la litière, doivent être régulièrement surveillées pour la présence de vermine. Le contrôle doit s'effectuer, dans la mesure du possible, par le nettoyage et des moyens physiques (trappes, moustiquaires, etc.). Lorsqu'un traitement chimique s'impose contre toute forme de vermine, il doit toujours être discuté d'avance avec tous les chercheurs qui utilisent les locaux des installations. Les pesticides et beaucoup d'agents chimiques ménagers ordinaires et de désinfectants peuvent s'avérer néfastes à l'atteinte des objectifs visés par une recherche; en conséquence, on doit porter une attention toute spéciale à définir les critères qui sont à la base du choix de ces agents (NRC U.S., 1977; Small, 1983; Burek et Schwetz, 1980). Le contrôle des coquerelles pose un problème particulier dans les vieilles installations. On peut le résoudre assez efficacement en utilisant des bandes imbibées de propoxur. Cet agent chimique, cependant, provoque une diminution de cholinestérase érythrocytaire qui s'accroît proportionnellement au temps d'exposition des animaux avec ce produit. Le dichlorvos, communément utilisé comme parasiticide et dans le contrôle des mouches, est un organophosphate qui, lui aussi, diminue la cholinestérase (Weisbroth, Weisbroth et Grey, 1983).

F. NUTRITION

1. Besoins nutritionnels

Les rations alimentaires des souris sont habituellement établies sur la base des besoins recommandés par le National Research Council (É.-U.) dans le chapitre 3 (Nutrient requirements of the mouse [besoins nutritifs de la souris]) de la 4^e édition du *Nutrient Requirements of Laboratory Animals* (1995), disponible à l'adresse http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=4758&page=80 [besoins nutritifs des animaux de laboratoire; en anglais seulement].

2. Régimes alimentaires

a. **Régimes alimentaires composés d'ingrédients naturels** : Les régimes préparés commercialement sont habituellement à l'origine de l'alimentation des souris qu'on utilise dans les institutions de recherche. Ce sont des régimes composés à partir de produits naturels et ils possèdent, de plus, le net avantage d'être peu coûteux et d'approvisionnement facile auprès de plusieurs fournisseurs réputés. Les régimes naturels appartiennent à deux classes, selon l'information disponible décrite sur les étiquettes :

- i. Formule intégrale – celle qui donne et la quantité de chaque élément et une analyse garantie (qualitative) des limites de chaque composé majeur.
- ii. Formule incomplète – celle qui donne la liste des ingrédients sans spécifier les quantités exactes; elle donne aussi une analyse garantie des limites de chaque composé majeur.

Les analyses de ces régimes alimentaires ont une valeur réelle limitée étant donné qu'elles ne donnent aucune indication sur la valeur biologique des aliments.

La plupart des moulées que l'on donne aux rongeurs font partie de la classe des formules incomplètes et, si on les obtient d'un fabricant réputé qui exerce un bon contrôle de qualité, si on les emmagasine correctement et si on les utilise dans les 90 jours suivant la mouture, ces moulées s'avéreront très adéquates pour le maintien, la croissance et la reproduction des animaux. Un régime alimentaire à formule intégrale peut être préféré pour certaines fins de recherche en ce sens qu'il sera plus facile à répéter même s'il pourra varier quelque peu en ce qui concerne les valeurs nutritives originales. Dans les situations où même de faibles variations dans le régime alimentaire sont considérées comme critiques, une façon de contourner ce problème est d'acheter une quantité suffisante d'une même mouture qui durera pendant tout le temps des expériences. Si on fait cela, alors l'emmagasinage devient un facteur crucial.

b. Régimes alimentaires définis : Ils sont de deux types :

- i. Semi-purifiés – régime fait à partir d'ingrédients raffinés de telle sorte que la quantité et la qualité des nutriments sont exactement reproductibles. Une formule alimentaire semi-purifiée typique pour rats et souris a été publiée par un comité de l'American Institute of Nutrition (Committee on Standards for Nutritional Studies, 1977).
- ii. Purifiés (chimiquement définis) – régime entièrement fait à partir de substances chimiques pures, ce qui permet un contrôle maximum de la qualité des ingrédients. On doit noter cependant que, même dans un régime purifié, les composés chimiques sont toujours sujets à la détérioration et aux interactions entre leurs éléments (Newberne et Fox, 1980).

3. Aliment et alimentation

Parmi les divers facteurs qui influencent la qualité des aliments, notons :

a. Stabilité des éléments nutritifs :

- i. Facteurs physiques et chimiques – Les moulées en cube ont tendance à être plus stables que les moulées en poudre. Au cours de la mise en cube, la température générée peut atteindre 80°C (176°F). Dans les faits, cette température pasteurise les micro-organismes que contient la moulée tout en causant un effet minimum de déstabilisation de la qualité nutritive (vitamines et protéines). Cependant, il est à noter que beaucoup de vitamines et d'acides aminés sont thermolabiles et sont détruits à des températures beaucoup plus élevées que celle citée plus haut.

Des variations dans le pH, une humidité excessive et une exposition à la lumière et à l'air (O₂) sont tous des facteurs qui déstabilisent certains acides aminés, vitamines et acides gras volatils (Newberne et Fox, 1980).

- ii. Emmagasiner – Une salle spéciale doit être réservée à cette fin préférablement maintenue à une température aux environs de 15°C (59°F). Cette pièce doit être ventilée adéquatement et posséder un taux faible d'humidité. Les sacs de nourriture doivent être empilés sur des supports pour permettre une meilleure circulation d'air. La date de mouture doit être vérifiée à chaque livraison (la plupart des manufacturiers imprime cette date sur les sacs) et la nourriture doit

être écoulee dans les 90 jours. De plus, comme précaution supplémentaire à prendre contre la détérioration de la moulée avec le temps dans les grandes installations, il est important de maintenir un inventaire de la nourriture.

b. Contaminants :

- i. Biologiques – Les régimes constitués de produits naturels contiennent de fortes concentrations de microorganismes (bactéries, champignons, levures, moisissures).

L'Aflatoxine B est une moisissure carcinogène commune dans les grains de céréales. Les produits animaux dans les moulées sont une source majeure de bactéries pathogènes (*Salmonella sp.*, etc.), alors que les farines de poisson sont une source potentielle de nitrosamines carcinogènes (Edwards et coll., 1979). La contamination par les antibiotiques et les hormones provenant des résidus de mélanges de moulées pour les ruminants peut se produire alors qu'elle ne devrait pas se produire si les aliments pour les rongeurs sont moulus dans une meunerie où on ne moule pas les aliments pour les ruminants.

Les souris immunologiquement déficientes et celles dérivées d'animaux indemnes d'organismes pathogènes doivent être nourries avec des régimes stérilisés. Cette stérilisation est probablement le plus souvent exécutée dans un autoclave. Cette procédure possède les désavantages de diminuer la disponibilité des aliments thermolabiles (voir plus haut) et quelquefois de causer la fusion physique des cubes. Cependant, on trouve sur le marché des régimes alimentaires autoclavés. La stérilisation à l'oxyde d'éthylène est aussi utilisée mais son effet sur certains aliments et sa forme résiduelle est discutablement nocive. L'irradiation avec les rayons gamma exige un équipement dispendieux et elle provoque de faibles effets nocifs sur l'alpha-tocophérol (vitamine E) et la thiamine (vitamine B1) (Newberne et Fox, 1980; Ford, 1976), mais elle est probablement la procédure la plus efficace et la moins dommageable pour stériliser les aliments.

- ii. Chimiques – Les contaminants tels les nitrosamines et les nitrates que l'on trouve dans les grains et les protéines animales (voir ci-haut) contaminent aussi certains matériaux de litière et ils peuvent être présents occasionnellement dans les moulées en cube commerciales à un taux légèrement plus élevé que les 10 ppm proposées comme le niveau permis (Silverman et Adams, 1983; Weisbroth, 1979). Il semblerait qu'il n'y ait pas de niveau «sécuritaire» pour ces sortes de contaminants dans des études carcinogènes à long terme.

Le plomb et d'autres métaux peuvent contaminer les aliments des animaux. On a déjà identifié des contaminations accidentelles au biphenyl polybrominate (BPB) et au biphenyl polychlorinate (BPC) (Newberne et Fox, 1980).

La qualité des nutriments et la présence de contaminants dans les régimes alimentaires des rongeurs constituent des variables expérimentales fréquemment négligées pour lesquelles un contrôle de qualité strict est la solution, un sujet qui, heureusement, attire de plus en plus d'attention (Knapka, 1983; Newberne et Fox, 1980).

Les risques potentiels auxquels sont exposés les travailleurs à la suite de la dissémination des contaminants et des substances chimiques que l'on teste pour leur carcinogénicité peuvent être minimisés par l'usage de couvercles filtrants sur les cages, d'habits protecteurs, de masques, etc., mais ils ne peuvent pas être éliminés (Sansone, Losikoff et Pendleton, 1977). La propagation des substances chimiques qui doivent être testées et auxquelles les travailleurs sont exposés sera beaucoup plus faible lorsque ces substances seront véhiculées par l'eau de boisson plutôt que par la nourriture (Sansone et Losikoff, 1982).

4. Eau

L'acidification des sources d'approvisionnement en eau à un pH 2,5 est utilisée largement dans le contrôle de la flore microbienne particulièrement dans les systèmes automatiques. Cette procédure doit être contrôlée avec soin et on doit la considérer comme une variable expérimentale car la réduction du pH de l'eau aux environs 2,5-2,0 peut causer des effets importants sur des processus biologiques tels les taux d'élimination des cellules du système réticulo-endothélial, les gains de poids, la consommation de nourriture et d'eau, particulièrement chez les animaux immunodéficients. Les souris peuvent s'accommoder d'un changement de l'eau du robinet à de l'eau acidifiée après un certain temps. Cependant, l'acidification de l'eau et l'addition de tétracycline dans l'eau de boisson doivent toujours être considérées, en fonction de leurs effets, comme des variables expérimentales (Hall, White et Lang, 1980; Hermann, White et Lang, 1982).

G. ENTRAVE ET MANIPULATIONS

1. Manipulations et injections

Les souris d'expérimentation sont faciles à manipuler si on les aborde correctement. Elles doivent être soulevées en les prenant par la base de la queue (jamais par le bout de la queue) et en les déposant sur une surface sur laquelle leurs griffes ont prise. Elles doivent alors être immédiatement empoignées par la peau du cou à l'aide du pouce et de l'index et on les soulève tout en plaçant la queue entre le petit doigt et la paume de la main ou entre le quatrième et le cinquième doigt. Dans cette position, les souris peuvent être tournées sur le dos si on veut faire une injection intrapéritonéale en utilisant une aiguille de calibre 27. Quant aux injections dans d'autres parties du corps, il est préférable de les faire exécuter par une deuxième personne. Si on utilise des forceps (pinces) pour soulever les souris, on doit s'assurer que les bouts sont recouverts de caoutchouc (Harkness et Wagner, 1983; William, 1976).

On a décrit de nombreux appareils qui facilitent les injections intraveineuse dans la veine latérale de la queue et quelques-uns de ces appareils sont disponibles sur le marché. Fondamentalement, ils consistent en un cylindre de diamètre approprié à l'intérieur duquel on retrouve un diviseur d'espace ajustable et dont une extrémité est trouée pour laisser passer la queue à l'extérieur. La veine caudale est le vaisseau sanguin de choix à utiliser chez la souris non anesthésiée; cependant, pour la ponctionner correctement, il est nécessaire d'avoir de l'habileté et de la pratique. Afin de faciliter sa localisation, on peut frotter la queue avec du xylol, la tremper dans l'eau chaude à 40 °-50 °C (104 °-122 °F) pendant deux minutes ou utiliser une lampe chauffante. Des injections répétées pendant

des périodes de temps assez prolongées (heures) peuvent être exécutées dans la veine caudale latérale ou dans la veine métatarsienne de la souris non anesthésiée. Cette procédure peut être facilitée pour le non-initié si la veine est disséquée chirurgicalement et visionnée à la loupe (Green, 1979).

Des cathéters à implantation chronique peuvent être introduits dans la veine caudale et laissés en place pendant plusieurs jours à la condition que la souris soit partiellement immobilisée dans une cage à infusion spécialement construite à cet effet (Moran et Straus, 1980) ou que l'on restreigne ses mouvements en la plaçant dans un petit bocal et en attachant le cathéter à un tube à réactif couvert et flexible (Connor, Dombroske et Cheng, 1980).

2. Échantillonnage et manipulations

a. Prise de sang

Voir le rapport du groupe de travail mixte sur le raffinement (BVA/Frame/RSPCA/UFAW (1993) Removal of blood from laboratory mammals and birds. *Laboratory Animals* 27:1-22), disponible à l'adresse <http://la.rsmjournals.com/cgi/reprint/27/1/1.pdf> (cet article sur le prélèvement sanguin chez les oiseaux et les mammifères de laboratoire est mentionné dans le *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, vol. 1, 2^e éd., 1993).

À propos du prélèvement sanguin au sinus rétro-orbital, le groupe de travail affirme dans son rapport :

Cette technique, connue sous les noms de prélèvement sanguin au sinus rétro-orbital, au sinus périorbitaire, au sinus orbitaire postérieur et au plexus veineux de l'orbite, consiste à effectuer une ponction du sinus veineux derrière le globe oculaire. Entre des mains expérimentées, le prélèvement au sinus veineux orbital peut être une méthode utile pour obtenir de bons échantillons chez des animaux sans queue comme les hamsters ou chez les souris lorsque des volumes plus importants que ceux pouvant être prélevés dans la veine caudale sont requis. Cependant, cette technique peut entraîner des conséquences graves chez l'animal et, par conséquent, ***nous ne recommandons pas le prélèvement sanguin au sinus rétro-orbital pour une utilisation avec récupération*** autre que dans des circonstances exceptionnelles pour lesquelles aucune autre méthode n'est disponible. Cette technique doit toujours être effectuée sous anesthésie et seulement sur une orbite. Comme cette procédure comporte des risques élevés d'atteintes causés par inadvertance et d'effets indésirables indirects, elle ne devrait être effectuée que par des personnes compétentes. **Cette technique est acceptable seulement pour des procédures terminales sous anesthésie.** Il faut également reconnaître que certaines personnes trouvent cette procédure répugnante et, par conséquent, elles ne devraient pas l'effectuer. [notre traduction]

- Section 3.4.1 Prélèvement sanguin au sinus veineux orbital

- b. Intubation gastrique :** Cette procédure peut être très bien exécutée en insérant une longue aiguille à bout rond (aiguille à gavage) au-dessus de la langue ensuite dans l'œsophage et finalement dans l'estomac. L'immobilisation adéquate et la posture de la souris sont importantes; elles consistent à tenir l'animal par la peau d'un côté ou de l'autre de la base de cou et à exercer une légère pression vers le bas et en avant sous le maxillaire inférieur pour incliner légèrement la tête alignant ainsi la cavité buccale et le pharynx avec l'œsophage. Les substances qu'il faut administrer par cette procédure doivent être soit en suspension ou en solution, entre la température de la pièce et la température corporelle et elles doivent être injectées lentement (Cunliffe-Beamer, 1983).
- c. Urine et fèces :** L'échantillonnage de l'urine doit être effectué dans une cage à métabolisme. Les cages à métabolisme commerciales pour les rongeurs ont tendance à avoir une surface de plancher trop grande pour récupérer d'une façon satisfaisante les petites quantités d'urine habituellement excrétées par la souris. On peut trouver dans des références concernant les animaux d'expérimentation des descriptions de petites cages à métabolisme que l'on peut construire facilement et à peu de frais à partir de matériaux de laboratoire (Smith, Felton et Taylor, 1981).
- d. Hypothermie**

Chez les rongeurs nouveau-nés, les mécanismes de thermorégulation ne sont pas encore tout à fait établis. On peut donc recourir à l'hypothermie pour immobiliser ces animaux; de même que des amphibiens et des reptiles, afin d'effectuer des interventions chirurgicales avec une bonne marge de sécurité apparente. On sait que, lorsque le tissu nerveux est porté à une température inférieure à environ 9°C (selon certaines sources, que la température centrale devrait être de 5 °C), la transmission des signaux du cerveau et du système nerveux central est bloquée, ce qui produit un état d'inconscience. On considère que l'absence de réaction au traumatisme chirurgical à un tel degré d'hypothermie constitue un signe d'insensibilité à la douleur. Cependant, pour ce qui est de cette technique, il subsiste de nombreuses incertitudes concernant le bien-être des animaux pendant les phases de refroidissement et de réchauffement, les méthodes employées et l'absence d'analgésie postopératoire. **Étant donné qu'aucune étude définitive sur les effets anesthésiants et analgésiques de l'hypothermie employée seule n'a été signalée et le fait qu'il existe d'autres approches efficaces et sans risque, on devrait opter pour ces dernières.**

- *Module de formation du CCPA sur : l'anesthésie (2003) – Techniques d'anesthésie*

3. Entrave chimique et anesthésie

Voir également le chapitre XI sur l'anesthésie dans le *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation du CCPA*, vol. 1, 2^e éd. (1993), http://www.ccac.ca/Documents/Normes/Lignes_directrices/Experimentation_animaux_Vol1.pdf et le *Module de formation du CCPA sur : l'anesthésie* (2003), <http://www.ccac.ca/fr/education/pnfiua/animaux-vivariums/am-anesthesie>.

- a. **Considérations pré-anesthésiques** : Les difficultés sont amoindries si les souris sont exemptes de maladies respiratoires; il est préférable que les animaux maintenus à l'abri de barrières soient utilisés dans les expériences qui requièrent l'anesthésie et la chirurgie. Afin de contrôler la salivation de la souris, on recommande l'atropine en injection sous-cutanée une demi-heure avant l'anesthésie chirurgicale (Green, 1979). La conservation de la chaleur corporelle est une considération importante particulièrement si l'anesthésie doit être longue et, à cet effet, on conseille d'utiliser une lampe chauffante ou un coussin électrique. De plus, le fait de restreindre au maximum la surface de rasage et de désinfection en vue de la chirurgie est aussi un autre moyen pour conserver la chaleur corporelle (Green, 1979).
- b. **Anesthésiques en injection** : Le chlorhydrate de kétamine à une dose de 50 mg/kg en injection intramusculaire a été recommandée pour obtenir une anesthésie légère mais la fiabilité de l'induction semble varier d'une fois à l'autre (Harkness et Wagner, 1983). La combinaison de kétamine et de xylazine dans des proportions variées induit une bonne anesthésie chirurgicale lorsqu'elle est injectée par la voie intramusculaire. Une dose de 50 mg/kg de chacun des deux anesthésiques induit une période de sommeil qui dure de 60 à 90 minutes (Mulder et Mulder, 1978; Green, Knight, Precious et coll., 1981). Le pentobarbital de sodium doit être dilué 1:9 dans une solution physiologique à une dose de 80-90 mg/kg en injection intrapéritonéale lorsqu'on l'utilise chez les petits rongeurs. L'analgésie et l'anesthésie maximales durent à peu près 30 minutes, la période de sommeil approximativement 2 heures et le réveil complet peut être prolongé de 6 à 24 heures; à cause de cette longue période de réveil, la perte de chaleur est souvent un problème (Green, 1979).
- c. **Anesthésie par inhalation** : L'halothane et le méthoxyflurane sont deux anesthésiques adéquats pour la souris. La procédure d'induction usuelle avec le métofan consiste à placer un tampon de coton imbibé du produit dans un bocal et ensuite à introduire la souris dans la cage remplie de vapeur sans que l'animal vienne en contact direct avec le coton. La période d'induction avec la méthoxyflurane est approximativement de 4 minutes et c'est l'anesthésique de choix (Harkness et Wagner, 1983; Green, 1979). L'anesthésie peut être maintenue à l'aide d'un cône nasal que l'on peut fabriquer convenablement à partir du cylindre d'une seringue à usage unique sans son piston. Si on a souvent à faire de longues anesthésies dans un laboratoire, il est préférable d'utiliser un appareil à anesthésie qui permet de contrôler les mélanges gazeux. Plusieurs plans de ces appareils ont déjà été décrits dans des publications (Green, 1979; Norris et Miles, 1982).

En raison du risque d'explosion, l'utilisation de l'oxyde de diéthyle est déconseillé puisqu'il existe désormais d'autres excellentes méthodes (Flecknell, 1987; Stimpfel et Gershey, 1991).

L'usage du chloroforme est définitivement contreindiqué soit pour l'anesthésie ou pour l'euthanasie, particulièrement à l'intérieur des salles d'animaux étant donné qu'il est hépatotoxique, que probablement il interfère avec les capacités de reproduction des souris mâles et qu'il est une substance cancérigène.

4. Euthanasie

Les renseignements précédemment fournis dans cette section seront remplacés par les *Lignes directrices du CCPA sur : l'euthanasie des animaux utilisés en science* (en prép.). Ces lignes directrices sont fondées sur les recommandations du groupe de travail sur l'harmonisation de l'International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) (Demers et coll., 2006. Harmonization of animal care and use guidance, *Science*, 312, 700-701) et sur les deux documents de référence international sur l'euthanasie recommandés par l'ICLAS, soit les *AVMA Guidelines on Euthanasia 2007* (http://www.avma.org/issues/animal_welfare/euthanasia.pdf) et les *Recommendations for euthanasia of experimental animals* Part 1 (1996; <http://www.justitsministeriet.dk/fileadmin/downloads/dyreforsoegstilsynet/reco1.pdf>) and Part 2 (1997; <http://www.justitsministeriet.dk/fileadmin/downloads/dyreforsoegstilsynet/reco2.pdf>).

H. SOINS MÉDICAUX

Le maintien de la santé dans une colonie de souris doit être envisagé sous trois aspects interreliés :

- a. La prévention de conditions qui conduisent à une santé déficiente.
- b. La détection des maladies latentes par l'évaluation systématique de l'état de santé de la colonie.
- c. Le contrôle des maladies lors de suspicion de leur déclenchement.

Les deux premières approches, si elles sont remplies correctement, devraient conduire à l'établissement d'une colonie de souris d'expérimentation définie et saine alors que le troisième aspect suppose un diagnostic immédiat et précis suivi d'un traitement énergique, d'isolement et d'élimination de(s) agent(s) infectieux.

Les deux premiers aspects sont discutés ci-dessous, d'une façon plus détaillée, alors que l'on fera référence seulement au troisième aspect lequel est discuté d'une façon plus détaillée ailleurs.

1. Prévention des maladies

Une attention rigoureuse à l'hygiène et la prévention de la surpopulation en terme de nombres de cages par pièce et de souris par cage sont extrêmement importantes si l'on

veut réduire les niveaux d'ammoniacque qui sont une cause prédisposante aux infections respiratoires. La litière doit aussi être changée au moins deux fois par semaine. Les couvercles filtrants des cages aident à prévenir la transmission aérienne des micro-organismes; cependant, leur utilité doit toujours être évaluée en termes d'effets défavorables sur le micro-environnement de la cage. Afin d'amoindrir ces effets, le nombre d'animaux par cage doit être diminué, la fréquence des nettoyages augmentée, le nombre de changements d'air des salles d'animaux augmenté et les températures abaissées. Si des actions compensatrices contre ces effets ne sont pas mises en branle, l'augmentation des niveaux d'ammoniacque et d'autres changements indésirables dans le microenvironnement neutralisent les effets bénéfiques des filtres.

Le contrôle de la vermine et la prévention de la contamination de l'eau, tels que décrits précédemment (voir Surveillance), sont essentiels à la protection de la santé. Il en est ainsi de la qualité du régime alimentaire.

On doit exiger du fournisseur un rapport récent et satisfaisant de l'état de santé de toutes les souris avant de les accepter et, de plus, on doit l'évaluer minutieusement au moment de l'arrivée des animaux (voir Acquisition).

On conseille aux institutions qui ne jouissent pas des services d'un vétérinaire permanent spécialisé dans les animaux d'expérimentation de faire des arrangements pour avoir accès à des soins vétérinaires. Il serait préférable que ces services proviennent d'un vétérinaire qui a de l'expérience et qui est intéressé à la médecine de laboratoire et/ou des animaux exotiques.

2. Détection des maladies

- a. **Maladies latentes (cachées)** : Les recherches en immunologie, oncologie, biologie moléculaire et en d'autres champs de la biomédecine exigent des souris génétiquement définies et écologiquement (microbiologiquement) « saines » c'est-à-dire exemptes d'agents viraux et bactéries pathogènes. Dans ces circonstances, toute intervention, chez la souris, de la part d'un organisme vivant qui peut influencer sa réponse ainsi que celle de ses tissus (réponse *in vitro*) au stress d'une expérience doit être considérée, dans les faits, comme une maladie (Weisbroth, 1984). L'existence de ce concept de la maladie est appuyée par les innombrables variations que l'on retrouve dans la susceptibilité des diverses souches consanguines ou non de souris à chacun des virus murins « latents » (Parker, Whiteman et Richter, 1978). De plus, plusieurs virus qui, apparemment, n'avaient aucun effet néfaste sur la santé des souris, ont été identifiés comme des agents qui influençaient les réponses des souris tant aux niveaux cellulaire que subcellulaire aux conditions expérimentales, au détriment de certains objectifs de recherche (Weisbroth, 1984).
- b. **Tests sérologiques** : Une multitude de virus murins ont déjà été identifiés. Même si plusieurs d'entre eux sont apparemment « latents », ils peuvent néanmoins augmenter la susceptibilité des animaux à d'autres infections microbiennes ou, dans des conditions de stress, déclencher une maladie clinique (Melby et Altman, 1974; Weisbroth, 1984). Les producteurs de colonies d'élevage et les institutions de recherche qui maintiennent des colonies de souris importantes à long terme devraient envisager des tests sérologiques réguliers pour détecter les anticorps contre ces virus comme mesure de diagnostic préventive (Needham, 1979; Descoteaux, Grignon-

Archambault et Lussier, 1977). Plusieurs virus murins comme ceux de l'ectromélie infectieuse, de l'hépatite murine (VHM), de l'entérite des souris et de la maladie de Sendai, posent de sérieuses menaces potentielles de maladies. N'importe laquelle de ces maladies qui se manifeste dans une colonie peut avoir des conséquences désastreuses (Fenner, 1982; Panel Report on Colloquium on Selected Diarrheal Diseases of the Young, 1978; Jakab, 1981).

Les infections à *Mycoplasma pulmonis* du tractus respiratoire de la souris constituent une autre condition qui est répandue et qui a un impact désastreux sur la recherche et l'élevage murins. La présence de cet organisme peut être révélée par l'utilisation de l'enzymo-immuno essai (ELISA) et éliminée seulement par la dérivation par césarienne, le maintien strict de barrières et une surveillance continue (Cassell, Lindsey, Davis et coll., 1981).

- c. **Signes de santé déficiente** : Le pelage de la souris doit être luisant et s'il devient rugueux et terne, on peut soupçonner le début d'une maladie. Les souris sont nocturnes et quand elles sont plusieurs dans une cage, elles ont tendance à se regrouper dans un coin, à se reposer durant le jour et à se déplacer occasionnellement seulement pour manger, boire et faire de l'exercice. Un animal malade manifeste un comportement distinct de celui des autres animaux du groupe, il a le dos voûté, il est léthargique et il se tient à l'écart.

Les dermatites, si elles ne résultent pas de batailles entre les animaux, peuvent être causées par des ectoparasites; si ces derniers en sont la cause, les animaux se gratteront continuellement et le diagnostic peut facilement être établi en examinant un échantillon de poil au microscope (faible grossissement).

La manifestation des dermatites, particulièrement celles au niveau de la queue, peuvent aussi se rencontrer au cours de maladies systémiques incluant l'ectromélie. Cette maladie n'a pas été rapportée au Canada mais, récemment, on a signalé sa présence aux États-Unis (AALAS, 1981). Des abcès se rencontrent souvent à la suite des batailles; ils doivent cependant être différenciés des tumeurs mammaires chez les souches de souris qui ont des susceptibilités tumorales. Des signes neuromusculaires divers sont relativement fréquents chez la souris et ils peuvent être des indications d'un nombre d'infections mineures et de conditions héréditaires. Parmi ceux-là on inclut le syndrome du « tournis » (*circling*) associé à l'otite interne (Ediger, Rabstein et Olson, 1971), aux attaques audiogéniques brusques (Segfried, 1979) et à divers autres encéphalopathies.

3. Contrôle des maladies

Il existe plusieurs revues complètes récentes sur les maladies murines (Foster, Small et Fox, 1982; Melby et Altman, 1974; Needham, 1979; Russell, Johnson et Stunkard, 1981) dont une ou plusieurs de ces publications devraient être à la disposition des personnes qui sont responsables de l'entretien et des soins de santé d'une colonie de souris. Ce n'est pas l'objet de ce chapitre que de décrire en détails les signes, les diagnostics différentiels et les traitements des maladies murines. Cependant, on doit répéter ici que la détection des maladies à leur début, la prévention de leur progression et l'élimination des colonies des

organismes responsables sont essentielles si on doit utiliser à bon escient notre animal d'expérimentation le plus sophistiqué qu'est la souris.

RÉFÉRENCES

- Altman P.L. et Katz D.D. (1979) Part 1, Mouse and Rat. Dans : *Inbred and genetically defined strains of laboratory animals* (Altman P.L. et Katz D.D., éd.). Bethesda MD : Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), p. 236-237.
- American Association for Laboratory Animal Science – AALAS (1981) *Ectromelia* (mousepox) in the United States. Proceedings of a seminar presented at 31st annual meeting of AALAS, Indianapolis IN, October 8, 1980. *Laboratory Animal Science* 31:549-636.
- Arrington, L.R. (1978) *Introductory laboratory animal science: The breeding, care and management of experimental animals*, 2^e éd. Danville IL : Interstate Printers and Publishers.
- Bailey, D.W. (1981) Recombinant inbred strains and bilineal congenic strains. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. I, History, Genetics and Wild Mice (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 223-240.
- Baskerville, M. et Seamer, J.H. (1982) Use of portable filter units to control the animal house environment. *Laboratory Animals* 16(4):356-360.
- Besch, E.L. (1980) Environmental quality within animal facilities. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):385-406.
- Brewer, N.R. (1982) The history of euthanasia. *Lab Animal* 11(4):17-19.
- Burek, J.D. et Schwetz, B.A. (1980) Considerations in the selection and use of chemicals within the animal facility. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):414-421.
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (1980) Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation, vol. 1. Ottawa ON : CCPA.
- Conseil canadien de protection des animaux – CCPA (1984) Research animals in Canada. Ottawa ON : CCPA.
- Cassell G.H., Lindsey J.R., Davis J.K., Davidson M.K., Brown M.B. et Mayo J.G. (1981) Detection of natural *Mycoplasma pulmonis* infection in rats and mice by an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Laboratory Animal Science* 31(6):676-682.
- Clarke H.E., Coates M.E., Eva J.K., Ford D.J., Milner C.K., O'Donoghue P.N., Scott P.P. et Ward R.J. (1977) Dietary standards for laboratory animals: Report of the laboratory animals centre diets advisory committee. *Laboratory Animals* 11(1):1-28.
- Clough G. (1976) The immediate environment of the laboratory animal. Dans : *Control of the Animal House Environment* (McSheehy T., éd.), Laboratory Animal Handbooks 7. London UK : Laboratory Animals Ltd, p. 77-94.
- Coates M.E., O'Donoghue P.N., Payne P.R. et Ward R.J. (1969) *Dietary standards for laboratory rats and mice: Nutritional and microbiological recommendations*. London UK : Laboratory Animals Ltd.

Committee on Standards for Nutritional Studies (1977) Report of the American Institute of Nutrition ad hoc committee on standards for nutritional studies. *Journal of Nutrition* 107(7):1340-1348.

Conner M.K., Dombroske R. et Cheng M. (1980) A simple device for continuous intravenous infusion of mice. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 1):212-214.

Cook M.J. (1983) Anatomy. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 102-119.

Cunliffe-Beamer T.L. (1982) Continuing education meeting: The Mouse. *Synapse* 15:25.

Cunliffe-Beamer T.L. (1983) Bi methodology and surgical techniques. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.W. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 402-438.

Descoteaux J.-P., Grignon-Archambault D. et Lussier G. (1977) Serologic study on the prevalence of murine viruses in five Canadian mouse colonies. *Laboratory Animal Science* 27(5 Pt 1):621-626.

Ediger R.D., Rabstein M.M. et Olson L.D. (1971) Circling in mice caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Laboratory Animal Science* 21(6):845-848.

Edwards G.S., Fox J.G., Policastro P., Goff U., Wolf M.H. et Fine D.H. (1979) Volatile nitrosamine contamination of laboratory animal diets. *Cancer Research* 39(5):1857-1858.

Edwards R.G., Beeson M.F. et Dewdney J.M. (1983) Laboratory animal allergy: the measurement of airborne urinary allergens and the effects of different environmental conditions. *Laboratory Animals* 17(3):235-239.

Feldman D.B. et Gupta B.N. (1976) Histopathologic changes in laboratory animals resulting from various methods of euthanasia. *Laboratory Animal Science* 26(2 Pt 1):218-221.

Fenner F. (1982) Mousepox. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. II, Diseases (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 209-230.

Flaherty L. (1981) Congenic strains. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. I, History, Genetics and Wild Mice (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 215-222.

Fletcher J.L. (1976) Influence of noise on animals. Dans : *Control of the Animal House Environment*, (McSheehy T., éd.), Laboratory Animal Handbooks 7. London UK : Laboratory Animals Ltd, p. 51-62.

Food and Drug Administration (É.-U.) (1978) *Good laboratory practices regulations*, Federal Register (43 FR 59986). Silver Spring MD : Department of Health, Education, and Welfare.

Ford D.J. (1976) The effect of methods of sterilization on the nutritive value of protein in a commercial rat diet. *British Journal of Nutrition* 35(2):267-276.

Foster H.L., Small J.D. et Fox J.G. (éd.) (1981) *The Mouse in Biomedical Research*, vol. I, History, Genetics and Wild Mice. New York NY : Academic Press.

Foster H.L., Small J.D. et Fox J.G. (éd.) (1982) *The Mouse in Biomedical Research*, vol. II, Diseases. New York NY : Academic Press.

Foster H.L., Small J.D. et Fox J.G. (éd.) (1983). *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry. New York NY : Academic Press.

Foster H.L., Small J.D. et Fox J.G. (éd.) (1983) *The Mouse in Biomedical Research*, vol. IV, Experimental Biology and Oncology. New York NY : Academic Press.

Foster J.C. et Meyers N.M. (1980) Regulatory considerations in the transportation of laboratory rodents. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):312-322.

Gerone P.J. (1978) Hazards associated with infected laboratory animals. Dans : *Laboratory Animal Housing*. Washington DC : National Academy of Science, National Research Council (É.-U.), p. 105-117.

Green C.J. (1979) *Animal Anesthesia*, Laboratory Animal Handbooks 8, London UK : Laboratory Animals Ltd.

Green C.J., Knight J., Precious S. et Simpkin S. (1981) Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Laboratory Animals* 15(2):163-170.

Green E.L. (1981) Breeding systems. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. I, History, Genetics and Wild Mice (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 91-104.

Hall J.E., White W.J. et Lang C.M. (1980) Acidification of drinking water: Its effects on selected biological phenomenon in male mice. *Laboratory Animal Science*; 30(4 Pt 1):643-651.

Harkness J.E. et Wagner J.E. (1983) *The biology and medicine of rabbits and rodents*, 2^e éd. Philadelphia PA : Lea and Febiger, p. 36-43.

Hedrich H.A. (1981) Genetic monitoring. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. I, History, Genetics and Wild Mice (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 159-176.

Hermann L.M., White W.J. et Lang C.M. (1982) Prolonged exposure to acid, chlorine, or tetracycline in the drinking water: Effects on delayed-type hypersensitivity, hemagglutination titers, and reticuloendothelial clearance rates in mice. *Laboratory Animal Science* 32(6):603-608.

Institute of Laboratory Animal Resources (1979) *Animals for Research. A Directory of Sources*, 10^e éd. Washington DC : National Research Council (É.-U.), National Academy of Sciences.

Festing M., Kondo K., Loosli R., Poiley S.M. et Spiegel A. (1972) International standardized nomenclature for outbred stocks of laboratory animals. *International Committee on Laboratory Animals, ICLA Bulletin* 30:4-17.

Association internationale du transport aérien (AITA) (1984) *Réglementation du transport des animaux vivants*. Montréal QC : AITA.

- Jakab G.J. (1981) Interactions between Sendai virus and bacterial pathogens in the murine lung: A review. *Laboratory Animal Science* 31(2):170-177.
- Jonas A.M. (1980) Health assessment in the procurement of laboratory rodents. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):304-311.
- Kaplan H.M., Brewer N.R. et Blair W.H. (1983) Physiology. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 248-293.
- Knapka J.J. (1983) Nutrition. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 52-67.
- Kraft L.M. (1980) The manufacture, shipping and receiving and quality control of rodent bedding materials. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):366-376.
- Kumar R.K. (1979) Toe-clipping procedure for individual identification of rodents. *Laboratory Animal Science* 29(5):679-680.
- Landi M.S., Kreider J.W., Lang C.M. et Bullock L.P. (1982) Effects of shipping on the immune function in mice. *American Journal of Veterinary Research* 43(9):1654-1657.
- Lane-Petter W. (1976) The laboratory mouse. Dans : *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*, 5^e éd. Edinburgh UK : Churchill Livingstone, p. 193-205.
- Lang, C.M. (1983) Design and management of research facilities for mice. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 37-51.
- Lindsey J.R., Conner M.W. et Baker H J. (1978) Physical, chemical and microbial factors affecting biologic response. Dans : *Laboratory Animal Housing*. ILAR Symposium Proceedings, Hunt Valley, MD. Washington DC : National Academy of Sciences, p. 31-43.
- Loew F.M. (1980) Considerations in receiving and quarantining laboratory rodents. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):323-329.
- Loew F.M. et Fox J.G. (1983) Animal health surveillance and health delivery systems. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 69-81.
- Lyon M.F. (1981) Nomenclature. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. I, History, Genetics and Wild Mice (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 27-38.
- Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) (1980) *Directives concernant la manipulation de molécules d'ADN produites par recombinaison et des cellules et virus animaux*. Ottawa ON : CRM.
- Melby E.C. Jr. et Altman N.H. (éd.) (1974) *Handbook of laboratory animal science* (vol. I, II, III, 1976). Cleveland OH : CRC Press Inc.

- Moran R.E. et Straus M.J. (1980) A method for establishing prolonged intravenous infusions in mice. *Laboratory Animal Science* 30(5):865-867.
- Moreland A.F. et Lumb W.V. (1982) Chemical methods for euthanasia. *Lab Animal* 11(4):29-35.
- Morse H.C. III (éd.) (1978) *Origins of inbred mice*. New York NY : Academic Press.
- Morse H.C. (1981) The laboratory mouse. A Historical Perspective. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. I, History, Genetics and Wild Mice (H.L. Foster, D.J. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 1-16.
- Mulder R.J. et Mulder J.B. (1978) Ketamine and xylazine anesthesia in the mouse. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician* 74(4):569-570.
- Myers D.D. (1980) Control of microbial and parasitic contamination in the production of laboratory rodents. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):330-338.
- National Institutes of Health– NIH (1974) *Catalogue of NIH Rodents*. Washington DC : US Department of Health, Education and Welfare–DHEW, NIH Publication No. 74-606.
- National Institutes of Health– NIH (1981) *NIH rodents 1980 catalogue*. Washington DC : US Department of Health, Education and Welfare–DHEW, NIH Publication No. 81-606.
- Department of Health and Human Services, National Institutes of Health–NIH (1983) *Guidelines for research involving recombinant DNA molecules*. U.S. Federal Register 48:556.
- National Research Council– NRC (É.-U.) (1976) Long-term holding of laboratory rodents. *ILAR News* 19:L1-L25.
- National Institutes of Health– NIH (É.-U.) (1977) Laboratory animal management Rodents. *ILAR News* 20:L1-L15.
- Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition, Committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture and Renewable Resources, National Research Council (1978). *Nutrient requirements of laboratory animals: rat, mouse, gerbil, guinea pig, hamster, vole, fish*, Nutrient requirements of domestic animals Series (10), 3^e éd. Washington DC : National Academy of Sciences.
- Needham J.R. (1979) *Handbook of Microbiological Investigations for Laboratory Animal Health*. New York NY : Academic Press.
- Newberne P.M. et Fox J.G. (1978) Chemicals and toxins in the animal facility. Dans : *Laboratory Animal Housing*. Washington DC : National Academy of Sciences, National Research Council (É.-U.), p. 118-138.
- Newberne P.M. et Fox J.G. (1980) Nutritional adequacy and quality control of rodent diets. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):352-365.
- Newell G.W. (1980) The quality, treatment and monitoring of water for laboratory rodents. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):377-384.

- Norris M.L. et Miles P. (1982) An improved portable machine designed to induce and maintain surgical anesthesia in small laboratory rodents. *Laboratory Animals* 16(3):227-230.
- Otis A.P. et Foster H.L. (1983) Management and design of breeding facilities. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 18-36.
- Anonymous (1978) Panel Report on Colloquium on Selected Diarrheal Diseases of the Young. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 173(3):315-318.
- Parker J.C., Whiteman M.D. et Richter C B. (1978) Susceptibility of inbred and outbred mouse strains to Sendai virus and prevalence of infection in laboratory rodents. *Infection and Immunity* 19(1):123-130.
- Peterson E.A. (1980) Noise and laboratory animals. *Laboratory Animal Science* 30(2 Pt 2):422-439.
- Poiley S.M. (1974) Housing requirements-general considerations. Dans : *Handbook of Laboratory Animal Science*, vol. I (Melby E.C. et Altman N.H., éd.). Cleveland OH : CRC Press, p. 21-60.
- Raynor T.H., Steinhagen W.H. et Hamm T.E. Jr (1983) Differences in the microenvironment of a polycarbonate caging system: bedding vs raised wire floors. *Laboratory Animals* 17(2):85-89.
- Russell R.J., Johnson D.K. et Stunkard J.A. (1981) *A Guide to Diagnosis, Treatment and Husbandry of Pet Rabbits and Rodents*. Bonnar Spring KS : Veterinary Medicine Pub. Co.
- Sansone E.B. et Losikoff A.M. (1982) Environmental contamination associated with administration of test chemicals in drinking water. *Laboratory Animal Science* 32(3):269-272.
- Sansone E.B., Losikoff A.M. et Pendleton R.A. (1977) Potential hazards from feeding test chemicals in carcinogen bioassay research. *Toxicology and Applied Pharmacology* 39(3):435-450.
- Seyfried T.N. (1979) Audiogenic seizures in mice. *Federation Proceedings* 38(10) :2399-2404.
- Silverman J. et Adams J.D. (1983) N-nitrosamines in laboratory animal feed and bedding. *Laboratory Animal Science* 33(2):161-164.
- Simmons M.L. (1984) The new wave: Designing animal facilities by computer. *Lab Animal* 13(2):25-36.
- Simmons M.L. et Brick J.O. (1970) *The Laboratory Mouse: Selection and Management*. Englewood Cliffs NJ : Prentice-Hall.
- Small D.J. (1983) Environmental equipment and monitoring. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 83-97.

- Smith C.R., Felton J.S. et Taylor R.T. (1981) Description of a disposable individual-mouse urine collection apparatus. *Laboratory Animal Science* 31(1):80-82.
- Spencer K.E.V. (1976) Laboratory procedures involving mice and rats. Dans : *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*, 5^e éd. Edinburgh UK : Churchill Livingstone, p. 205-209.
- Staats J. (1980) Standardized nomenclature for inbred strains of mice: seventh listing for the International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice. *Cancer Research* 40(7):2083-2128.
- Thornburg L.P., Stowe H.D. et Pick J.R. (1973) The pathogenesis of the alopecia due to hair chewing in mice. *Laboratory Animal Science* 23(6):843-850.
- Trexler P.C. (1983) Gnotobiotics. Dans : *The Mouse in Biomedical Research*, vol. III, Normative Biology, Immunology and Husbandry (H.L. Foster, J.D. Small et J.G. Fox, éd.). New York NY : Academic Press, p. 1-17.
- Van Bekkum D.W., Brouwer A., Zurcher C. et Heidt P.J. (1983) Applicability of solidified water (hydrogel) in laboratory animal care. *Laboratory Animal Science* 33(3):295-298.
- Vesell E.S., Lang C.M., White W.J. et Passananti G.T. (1976) Environmental and genetic factors affecting the response of laboratory animals to drugs. *Federation Proceedings* 35(5):1125-1132.
- Weihe W.H. (1976) Influence of light on animals. Dans : *Control of the Animal House Environment* (McSheehy T., éd.), *Laboratory Animal Handbooks* 7. London UK : Laboratory Animals Ltd., p. 63-76.
- Weihe W.H., Schidlow J. et Strittmatter J. (1969) The effect of light intensity on the breeding and development of rats and golden hamsters. *International Journal of Biometeorology* 13(1):69-79.
- Weisbroth S.H. (1979) Chemical contamination of lab animal beddings: problems and recommendations. *Lab Animal* 8(7):24-34.
- Weisbroth S.H. (1984) The impact of infectious disease on rodent genetic stocks. *Lab Animal* 13(1):25.
- Weisbroth S.P., Weisbroth S.H. et Grey R.M. (1983) Effect of propoxur-impregnated pesticide tape on mouse cholinesterase levels. *Laboratory Animal Science* 33(2):151-153.
- William C.S.F. (1976) *Practical guide to laboratory animals*. St. Louis MO : C.V. Mosby.
- Wirth H. (1983) Criteria for the evaluation of laboratory animal bedding. *Laboratory Animals* 17(2):81-84.
- Woods J.E. (1978) Interactions between primary (Cage) and secondary (Room) enclosures. Dans : *Laboratory Animal Housing*. ILAR Symposium Proceedings, Hunt Valley MD, 1976. Washington DC : National Academy of Sciences, p. 65-83.
- Woods J.E. (1980) The animal enclosure-a microenvironment. *Laboratory Animal Science* 30(2 Part 2):407-413.

Note de l'éditeur:

Au moment où la version anglaise du volume 2 du *Manuel* allait sous presse, une liste complète et extrêmement utile sur les souches et les stocks de souris et sur les modèles animaux que possèdent les chercheurs et les institutions aux États-Unis était publiée par le Institute of Laboratory Animal Resources. Cette liste est particulièrement précieuse pour les chercheurs qui sont à la recherche de modèles murins spécifiques car elle identifie approximativement 100 soussouches consanguines et 600 stocks de souris mutantes par leur nom génétique, le système impliqué et la source. Les règles de nomenclature sont aussi décrites en détails dans ce rapport spécial que l'on peut se procurer en s'adressant à:

Institute of Laboratory Animal Resources
National Research Council
2101, Constitution Ave., N.W.
Washington, DC 20418 USA

Référence: Greenhouse, D.D. (ed.) 1984. Holders of inbred and mutant mice in the United States, including the Rules of Standardized Nomenclature of Inbred Strains, Gene Loci and Biochemical Variants. *ILAR News* **27**(2): 3A-30A.