



Atelier national 2015 du CCPA

## Point limite éthique ou obligation d'intervenir

Christian Demers  
Coordonnateur CIPA CRCHUM

30 mai 2015 | Montréal, QC

# Lignes directrices du CCPA

La déclaration de principes du CCPA intitulée Principes régissant la recherche sur les animaux spécifie que: «Il faut éviter de soumettre les animaux à des souffrances ou à des angoisses inutiles. La technique d'expérimentation doit leur assurer toute la protection possible, qu'il s'agisse de recherche, d'enseignement ou de techniques d'expérimentation; ...»

(Principes régissant la recherche sur les animaux, CCPA, 1989)

# Point d'intervention\*

- Le point d'intervention est défini comme étant le moment auquel L'ANIMAL A BESOIN D'UNE INTERVENTION, il a besoin de vous.

Les mesures possibles sont de:

1. traiter la condition,
2. mettre fin à une procédure,
3. ou d'euthanasier l'animal pour soulager sa souffrance ou sa détresse.

L'état moribond et la mort ne sont pas des points d'intervention acceptables, des signes prédictifs de ces états doivent être utilisés.

(\*formulaire CIPA CRCHUM)

# Principes qui devraient guider l'élaboration des points d'intervention

## ○ EN FONCTION DE:

1. Type d'étude
2. Catégorie
3. Espèce choisie
4. Procédures réalisées

## ○ DOULEUR

1. La reconnaître
2. Être en mesure de l'observer
3. La quantifier
4. Formation du personnel

# Type d'étude et catégorie (1)

- L'établissement d'un point d'intervention doit tenir compte de l'étude. On comprendra que dans un modèle d'arthrite induite par le collagène, une maladie est provoquée. Par conséquent, les membres du comité doivent être conscients que les animaux souffriront, il s'agit de déterminer ce qui est acceptable.
- Les points d'intervention sont en relation avec la catégorie du protocole. Par définition, un protocole de catégorie E aura des points d'intervention plus tardifs qu'un protocole de cat. B.

## Type d'étude et catégorie (2)

- Dans les modèles d'infection, les points d'intervention sont intimement liés à la surveillance et au monitoring des animaux.
- Les points limites associés aux modèles de maladie qui entraînent des paralysies qui impliquent des difficultés à s'alimenter ou à s'abreuver devraient inclure des actions comme par exemple, la mise de nourriture humide dans le fond des cages.

# Surveillance\*

- Quels seront les signes cliniques provoqués par votre modèle expérimental? Par exemple : diabète, obésité, arthrite, ataxie, etc.
- À quel moment les signes cliniques vont-ils apparaître ?
- Avez-vous une idée de la progression de la maladie (condition) et de la durée des effets ?
- À quelle fréquence la surveillance sera-t-elle faite par l'équipe de recherche?
- Qui fera la surveillance ?
- Quelles sont les pires complications possibles, le pire scénario? Même si on n'en prévoit pas !

(\*formulaire CIPA CRCHUM)

# Points d'intervention\*

<b>Agressivité reliée à la douleur</b>	<b>Anorexie prolongée</b>
<b>Douleur incontrôlable</b>	<b>Déshydratation (pli cutané &gt;2 sec)</b>
<b>Hypoxie</b>	<b>Hypoglycémie</b>
<b>Perte du redressement</b>	<b>Hypothermie</b>
<b>Perte de poids de 20%</b>	<b>Période de fièvre</b>
<b>Prostration</b>	<b>Trouble nerveux</b>
<b>Autre Expliquez :</b>	

**Quels seront les mesures prises lorsqu'un ou des points seront atteints? (analgésique, fluide, euthanasie, etc.) Si vous avez plusieurs modèles préciser pour chacun de ceux-ci.**

**(\*formulaire CIPA CRCHUM)**



# Espèce choisie et procédure réalisée (1)

- Chez certaines espèces, la douleur peut-être difficilement observable (poissons). L'établissement des points d'intervention doit en tenir compte. Dans le doute il faut considérer qu'il y a de la douleur .
- Chez d'autres espèces, certaines manifestations de douleur peut être perçues comme de la vulnérabilité et sont cachées par l'animal (souris).

## Espèce choisie et procédure réalisée (2)

- Le choix de l'espèce doit aussi tenir compte des points d'intervention. Il est souvent plus facile de traiter un chien qui a mal qu'un porc, par exemple.
- Même si l'argent ne devrait pas être un facteur limitant, parfois, le retrait d'un grand animal d'un protocole peut être difficile à comprendre pour un utilisateur, d'où l'importance de déterminer les conditions de retrait et d'application des points d'intervention au préalable.
- Principe aussi d'un point d'intervention scientifique vs un point éthique. Parfois, il est possible que l'objectif scientifique recherché ne soit pas atteint alors qu'éthiquement, il faut euthanasier les animaux (cat. D et E) .

## Espèce choisie et procédure réalisée (3)

- Parfois, l'intervalle de temps entre la procédure expérimentale qui provoque de la douleur et la finalité d'un protocole est très longue, les CPA devraient être en mesure d'exiger une analgésie minimalement pour les jours de la chirurgie et les jours qui suivent.
- Les points d'intervention peuvent être pris individuellement ou dans un continuum.
- Dans un optique d'application du principe des 3R, il faut trouver un équilibre. Par exemple il peut être judicieux dans certaines situations, d'accepter une perte de poids plus grande que 20 % (sans mortalité) afin de ne pas refaire des groupes d'animaux. L'inverse est également vrai !

# Point d'intervention éthique ou scientifique ?

- Il faut établir les points d'intervention selon les objectifs de la recherche : Quels sont les points d'interventions scientifiques ? Quels sont les critères scientifiques pour juger que les résultats obtenus de cet animal pour votre recherche seront utilisables ou non utilisables? Cela aussi permet de comprendre par exemple si certain traitement de support ne peuvent pas être donné.
- Établir les point points d'intervention éthiques en comité qu'est-ce qui est acceptable et qu'est-ce qu'il ne l'est pas
  - Exemple 1 Point d'intervention scientifique : Dans une étude sur l'arthrite rhumatoïde, les lésions arthritiques sont cotées sur une échelle de 0 à 16. Par contre, il peut ne pas être nécessaire d'obtenir la cote la plus élevée pour obtenir des résultats scientifiques, mais une cote de 14/16 doit être atteint pour considéré qu'il y a de l'arthrite rhumatoïde donc être un un point d'intervention.
  - Point d'intervention éthique :Si la cote est inférieure à 14/16, mais l'animal arrête de s'abreuver et de manger un traitement de support ou l'euthanasie peuvent être prévus. Ou bien l'animal est coté à 10/16 mais il a perdu 20 %
  - Exemple 2: Point d'intervention scientifique: Médication qui doit être administrée par injection intra péritonéale pendant quatre semaines, une fois par jour pour être efficace donc l'étude prendra fin à la 4e semaine afin d'en déterminer les effets.
  - Point d'intervention éthique: Si l'animal présente des signes de douleurs abdominales ou d'infection pendant le traitement il sera retiré temporairement de l'étude, traité ou euthanasié.

# Exemple d'un point d'intervention unique: modèle d'irradiation *in toto*

- Points d'interventions d'euthanasie : Perte de poids rapide (20%); Anémie
- Point d'interventions de traitement déshydratation : donner des fluides sc , anorexie manque d'appétit , mettre de la nourriture dans le fond de la cage ( ou supplément alimentaire ) , hypothermie mettre au chaud.
- L'animal qui subit un irradiation a toujours une perte de poids mais une perte de poids soudaine (20%) les animaux ne récupère pas malgré les traitements de support. Idem pour l'anémie.
- Dans ce modèle, chacun des points d'interventions d'euthanasie peut être employé seul.

# Exemple d'un continuum de points d'interventions: modèle d'ischémie de l'artère fémorale (1)

## 1. Points limites suggérés :

- Si l'animal se mutile il sera euthanasié

## 2. Dans le cas d'inflammation, nécrose, enflure ou rougeur :

- Plusieurs cas devront être interprétés selon l'évolution des lésions.
- Si seulement les doigts sont atteints on surveille la souris étroitement par contre si les lésions affectent le pied et progressent le long du membre on devra procéder à l'euthanasie. Toutefois dans certains cas un animal en forme pourrait être gardé avec analgésique un ou deux jours si on peut faire le doppler rapidement.
- L'animal traîne la patte et des lésions suppuratives et de l'enflure apparaissent, il sera euthanasié.
- Si on observe de l'enflure mais l'animal se porte très bien et pose le pied au sol, il sera gardé sous observation étroite.

## Exemple d'un continuum de points d'interventions: modèle d'ischémie de l'artère fémorale (2)

### 3. Au niveau de la plaie chirurgicale

- Il peut avoir plusieurs complications liées à la plaie chirurgicale. La plus fréquente étant l'ouverture de la plaie.
- Conditions qui devraient entraîner une euthanasie :
- Plaie qui doit être refermée plus de 3 fois.
- Plaie suppurative, membre très enflé pas d'amélioration en 24 heures malgré le traitement\*.
- Muscle exposé et desséché.
- Note : Certaines souris développent un hématome, habituellement elles récupèrent sans autres complications. Elles seront gardées sous observation tant que leur état général ne se détériore pas. .

## Exemple d'un continuum de points d'interventions: modèle d'ischémie de l'artère fémorale (3)

### 4. *Traitements* :

- Les souris reçoivent de la buprénorphine 0,05 mg/kg sc. BID et de la saline pendant 3 jours.
- Elles sont pesées tous les jours.
- On applique du gel Intrasite ® sur la plaie chirurgicale, il s'agit d'un gel stérile. Il préserve les tissus de l'assèchement
- Les souris sont placées 4 par cage sur un Soft Diamond ®



# Douleur: La reconnaître

- **Dépend**
  - de l'espèce, du modèle expérimental et des procédures effectuées
  - De l'expérience de l'observateur
- **Utilisation d'une grille d'observation**
- **Évaluation croisée.**

# Douleur: Être en mesure de l'observer

## ○ Surveillance:

- Fréquence des observations
- Lorsqu'un modèle est nouveau ou inconnu, il est nécessaire d'augmenter la fréquence d'observation des animaux pour trouver les signes précurseurs d'un problème.
- Doit être dictée par le protocole.
- Certains modèles impliquent que l'atteinte d'un ou de plusieurs points d'interventions arriveront pendant la phase active des animaux. L'utilisation de cycles inversés permet de faire coïncider ces périodes avec les moments où les observations sont plus faciles à réaliser.

# Douleur: Être en mesure de la quantifier (1)

- Outils de mesure simples et objectifs (poids, état de chair, température fréquence cardiaque, etc. )
- Grille d'évaluation avec gradation: Représente un travail considérable afin de valider la grille mais l'utilisation de ce type de grille permet souvent de garder des animaux sur étude plus longtemps, car elles permettent d'établir avec plus d'objectivité l'état de l'animal. Cela permet d'obtenir les résultats expérimentaux escomptés tout en protégeant l'animal.
- et plus subjectif
  - Ex.:
    - l'animal se déplace normalement (0)
    - L'animal se déplace peu (1)
    - L'animal est prostré (2)

# Douleur: Être en mesure de la quantifier (2)

## Animal Welfare Score Sheet for Rodents - One sheet per animal to record parameters listed below

Animal# \_\_\_\_\_ → Date of Treatment/operation → 2012/MM/DD

Pre-Study Body Weight: \_\_\_\_\_ g → Examiner: \_\_\_\_\_ CIPA protocol # \_\_\_\_\_

Date: 2012/MM/DD

Time of Day: 24:HH

### BODY WEIGHT & B.A.R (Bright, Alert, Responsive) SCORE (normal is 0, score 1, 2, 3 for ↑ in severity)

Body Weight: _____ g			
Body Weight change: _____ g	%	score	0 → No Weight loss 1 → Weight loss of 10% or more over 24 hours 2 → Weight loss of 20% or more plus one other clinical sign/c/control group 3 → Weight loss of 25% /c/control group
B.A.R.:			0 → Normal 1 → Responsive but somewhat slow 2 → Responsive after provocation/W/O over reaction 3 → Not responsive even after provocation or over reaction
Approach response (inquisitive behaviour, investigates your presence)			

### GENERAL CLINICAL SIGNS (score normal animal as 0, score 1, 2, 3 for ↑ in severity)

Inactive							
Hunched posture							
Breathing rate/pattern							
Red eye/nose discharges							
Dehydration (PTO test)							
EchomR (Data)	g	g	g	g	%	%	score

\*From previous measurement

### BEHAVIOURAL SIGNS OF PAIN IN RATS (score normal animal as 0, score 1, 2, 3 for ↑ in severity)

Back arch (hunched up with arched back)	score	
Belly press (presses belly to cage floor)	score	
Writhe (twisting of body or flank)	score	
Stagger (sudden loss of balance/gait)	score	
Twitch (sudden spasm of flank muscles)	score	
Fall (rat falls over)	score	
Frequency of any of the previous signs	score	

FREQUENCY SCORING:

0 → Normal  
 1 → At least one of the previous signs  
 2 → More than one of the previous signs  
 3 → Many of the previous signs and/or uneasiness and/or high frequency of appearance of any of the previous sign(s) (≥ 2 times/minute)

### WATER BALANCE - Normally drink ~ 10% Body Weight per day, (e.g. 300 g rat should drink 30 mL every 24 hours) Perform at 0, 12 and 24 hours post-gavage

Start Weight of bottle (A)	g	g	score	0 → 5-10% after 12 hours; 10-20% after 24 hours 1 → 0 < x < 5% after 12 hours; 5% < x < 10% after 24 hours 2 → No change after 12 hours; < 10% after 24 hours 3 → No change after 12 hours; < 5% after 24 hours
Current Weight of bottle (B)	g			
Water intake (A - B)	mL	%	score	

### DIARRHEA

Presence of Diarrhea	score	0 → Absence of diarrhea 1 → Slight diarrhea 2 → Moderate diarrhea 3 → Strong diarrhea and/or presence for more than 2 hours
----------------------	-------	--

### BODY TEMPERATURE

Rectal temperature	°C	score	0 → 37°C < x < 37,8°C 1 → 36°C < x < 37°C 2 → 35,5°C < x < 36°C 3 → < 35,5°C
--------------------	----	-------	---

### SUPPORT - Analgesic Administration

Drug:
Dose:
Fluids by SC injection:
Other drugs:

### HUMANE END-POINT

An animal should be euthanized if its total score is ≥ 18

BODY WEIGHT & B.A.R	→	___/9
GENERAL CLINICAL SIGNS	→	___/18
BEHAVIOURAL SIGNS OF PAIN	→	___/21
WATER BALANCE	→	___/3
DIARRHEA	→	___/3
BODY TEMPERATURE	→	___/3
<b>TOTAL SCORE</b>	→	___/57

# Douleur: Formation du personnel

## Équipe de recherche:

1. Connait le modèle
2. Connait la finalité du modèle
3. Peut surveiller les animaux sur protocole



## Équipe Animalerie:

1. Connait l'espèce
2. Sait reconnaître la douleur
3. Peut traiter rapidement l'animal

# Établissement des points d'intervention

- Communications des points limites aux équipes (Le manipulateur n'est pas toujours l'auteur !) et du personnel de l'animalerie.
- Établir des feuilles de description des modèles.
- Par qui, l'équipe, le vétérinaire, les techniciens ?
- Projet pilote pour établir les points d'intervention d'un nouveau protocole.
- Rationnel des points d'intervention
  - Scientifiquement justifié ?
  - Analgésie possible ?
  - Traitements possibles ?
  - Pensez autrement ! Enrichissement supplémentaire possible ou autre procédure pour améliorer la condition de l'animal ?

(ex: litière plus absorbante, si l'animal doit être seul en raison du traitement, est-ce qu'il peut avoir un contact indirect avec un autre animal?)

# Discussion et questions

1. Dans vos institutions, qui établit les points d'intervention (PI) ?
2. L'auteur d'un protocole choisit les PI dans une liste ou doit-il les fournir ?
3. La surveillance des animaux est assurée par qui, l'équipe de recherche ou l'équipe animalerie ?
4. Évaluation de toxicité, quels PI choisir ?
5. Contre-indications à donner une analgésie, est-ce justifié ?
6. Modèle de vieillissement: doit-on prévoir des PI?
7. Quel est le rôle du comité dans la mise en œuvre des PI, son rôle est-il différent de celui du vétérinaire.
8. Est-ce que vous misez sur des rencontres face à face avec les équipes pour discuter des PI dans les protocoles D et E ?
9. Doit-on prévoir des PI pour les protocoles d'enseignement, si oui, est-ce des limites d'utilisation ?
10. Prévoyez-vous des PI pour les élevages ou les animaux arrivant de fournisseurs ? À mettre dans des PNF ou des politiques !
11. Est-ce qu'un membre du comité a une certaine autorité pour l'application des PI ou pour les réévaluer en cours de protocole ?