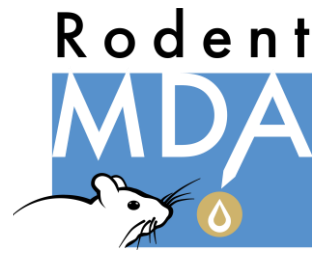




University of
Zurich^{UZH}



Raffinements récents des méthodes d'administration orale chez les rongeurs

Corina Berset, DVM, Dr.med.vet., Dipl. ECLAM, Dipl. SVLAS

Office for Animal Welfare and 3R

University of Zurich



Advancing 3R
National Research Programme

Gavage oral

- Méthode importante et largement utilisée
- Administration efficace et sécurisée (temps, dose)
- Nécessite des compétences techniques, une formation et une charge émotionnelle substantielles pour le personnel
- Raffinement possible : sondes de gavage souples, enrobage de sucre, entraînement (habituation, renforcement positif)



Problèmes avec le gavage oral

- Risque de blessures
- Inconfort physique
- Reflux et aspiration
- Stress
- Problèmes de translatabilité



Alternatives au gavage oral

Une administration «incontrôlée»:

- via eau potable, MediGel, nourriture
- sûre, volontaire, facile
- solubilité, appétence, préférences gustatives individuelles
- hébergement isolé, consommation continue (différente chez l'homme), rythme circadien

Sauer, M., Fleischmann, T., Lipiski, M., Arras, M., & Jirkof, P. (2016). Buprenorphine via drinking water and combined oral-injection protocols for pain relief in mice. *Applied Animal Behaviour Science*, 185, 103-112.

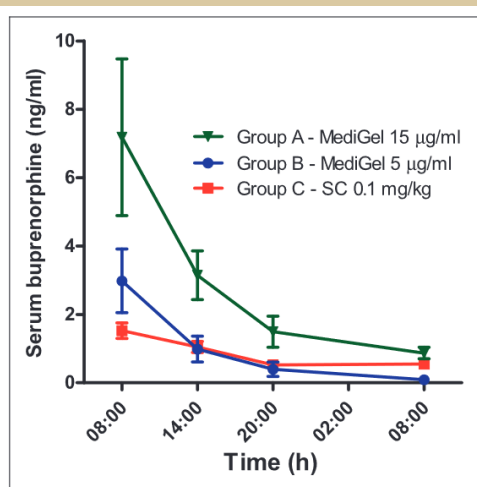
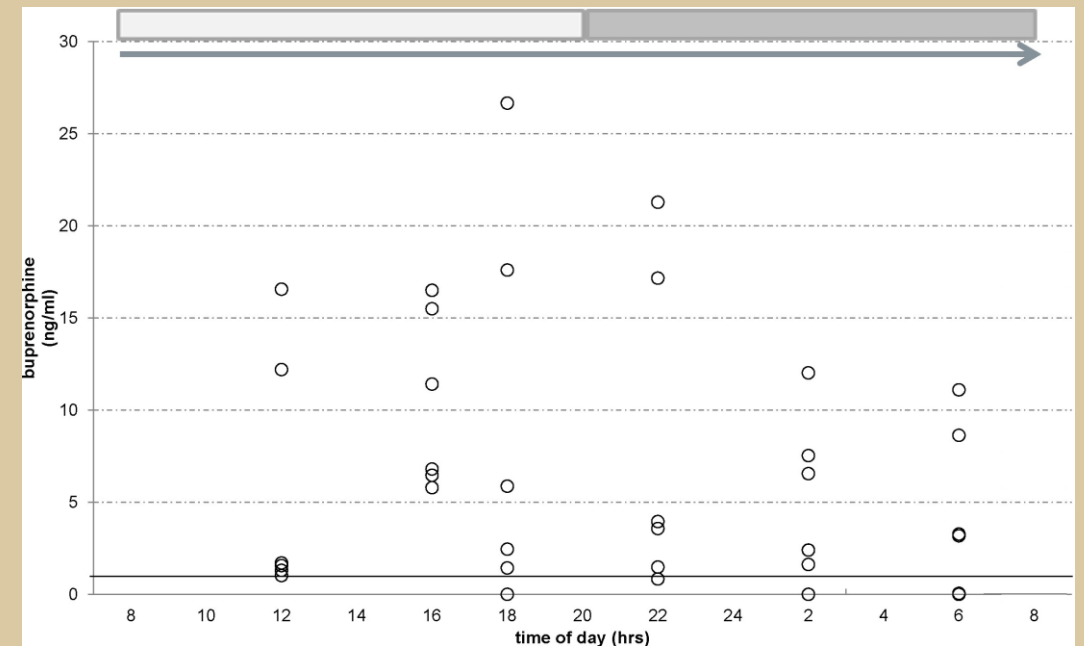


Figure 3. The serum concentration of buprenorphine 15–39 h after presentation of the MediGel–buprenorphine mixture ingestion or 1–25 h after subcutaneous [SC]

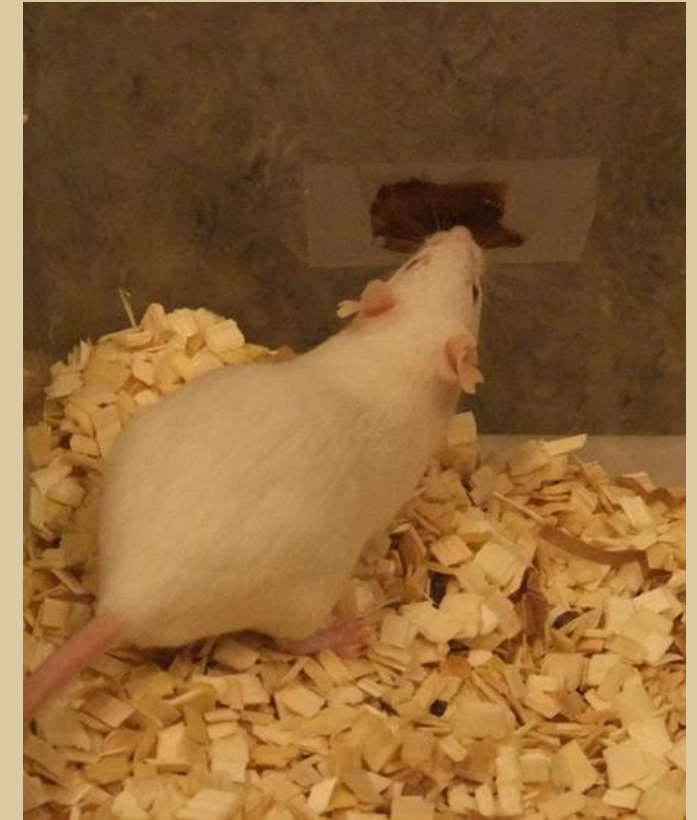
Hovard, A. M. B., Teilmann, A. C., Hau, J., & Abelson, K. S. P. (2015). The applicability of a gel delivery system for self-administration of buprenorphine to laboratory mice. *Laboratory animals*, 49(1), 40-45.



Alternatives au gavage oral

Une administration «semi-contrôlée»:

- par exemple, via Nutella pour le traitement à la buprénorphine
 - mais aussi des confitures, de l'arôme au lard, des gelées, du sirop...
- réduction du stress, diminution des taux de corticostérone dans le sang et les selles
- concentrations sériques de buprénorphine plus élevées et prolongées par rapport à l'administration parentérale traditionnelle
- collé sur un morceau de ruban adhésif fixé à la paroi de la cage
- 2 g de Nutella/kg de poids corporel pour les rats, 5 mg de Nutella/kg de poids corporel pour les souris*
- 1 à 5 jours d'habituation



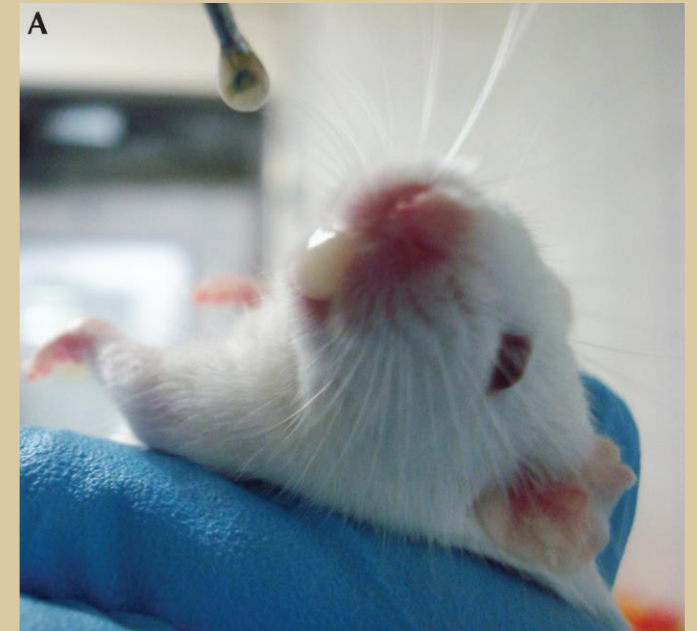
*Abelson KS, Jacobsen KR, Sundbom R, Kalliokoski O, Hau J. Voluntary ingestion of nut paste for administration of buprenorphine in rats and mice. *Lab Anim.* 2012 Oct;46(4):349-51. doi: 10.1258/la.2012.012028. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22969145, Goldkuhl R, Carlsson HE, Hau J, Abelson KSP. Effect of subcutaneous injection and oral voluntary ingestion of buprenorphine on post-operative serum corticosterone levels in male rats. *Eur Surg Res* 2008;41:272-8; Goldkuhl R, Jacobsen KR, Kalliokoski O, Hau J, Abelson KS. Plasma concentrations of corticosterone and buprenorphine in rats subjected to jugular vein catheterization. *Lab Anim* 2010;44:337-43; Kalliokoski O, Jacobsen KR, Hau J, Abelson KS. Serum concentrations of buprenorphine after oral and parenteral administration in male mice. *Vet J* 2011;187:251-4; Sundbom R, Jacobsen KR, Kalliokoski O, Hau J, Abelson KS. Post-operative corticosterone levels in plasma and feces of mice subjected to permanent catheterization and automated blood sampling. *In Vivo* 2011;25:335-42

Alternatives au gavage oral

Une administration « contrôlée » avec contention

= durée et dose de traitement contrôlées, semi-volontaire

- par ex. via du miel dans le museau
- dérivé du benzimidazole albendazole
- 100 μ L de suspension consommés en < 20 s
- 3 jours d'entraînement
- par rapport au gavage oral:
 - taux sériques identiques de sulfoxyde d'albendazole (absorption et métabolisme similaires), activité antiparasitaire comparable
 - les souris étaient plus dociles



Alternatives au gavage oral

Une administration « contrôlée » sans contention = durée et dose de traitement contrôlées, volontaires

- alimentation par seringue
- par ex. solution de saccharose à 5-10 %
- clozapine, halopéridol, diazépam (dans un modèle neuroleptique) ; donépézil et galantamine (maladie d'Alzheimer)
 - la biodisponibilité a été améliorée avec le donépézil mais pas avec la galantamine par rapport au gavage oral
- consommé dans les 30 à 60 secondes
- entraînement de 3 jours
 - "des rats alignés"



La méthode MDA = administration de traitements guidée par micropipette

Scarborough, J., Mueller, F., Arban, R., Dorner-Ciossek, C., Weber-Stadlbauer, U., Rosenbrock, H., ... & Richetto, J. (2020). Preclinical validation of the micropipette-guided drug administration (MDA) method in the maternal immune activation model of neurodevelopmental disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 461-470.

1^{er} jour d'entraînement,
lait concentré dilué



2^{ème} jour d'entraînement,
lait concentré dilué



Plus d'informations et protocoles :

<https://www.rodentmda.ch/>

ou

Lebrón, A. C., Blackwell, E., Almodóvar, P. B., Faiez, T. S., Mummert, L. A., & Sfanos, K. S. (2024). Use of Micropipette-Guided Drug Administration as an Alternative Method to Oral Gavage in Rodent Models. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (209).

La méthode MDA = administration de traitements guidée par micropipette

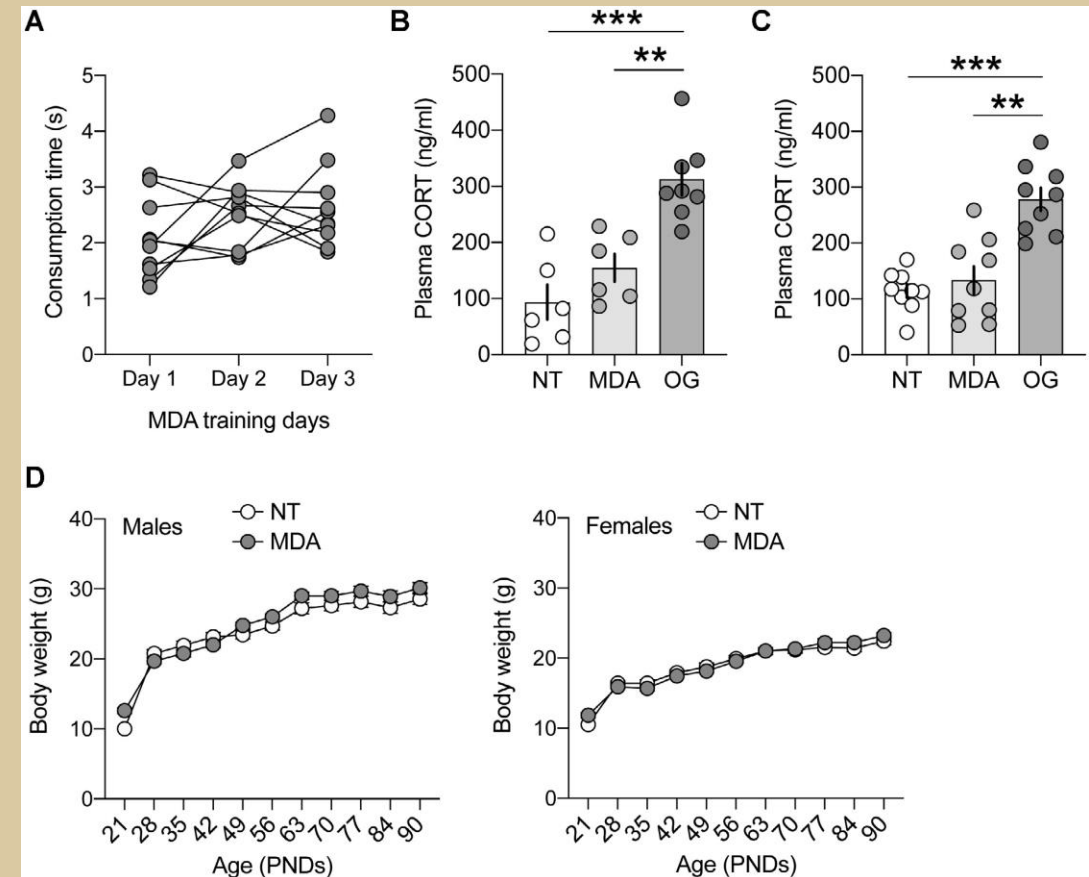


La méthode MDA chez la souris

Une administration « contrôlée » sans contention

= durée et dose de traitement contrôlées, volontaires

- Risperidone (RIS, antipsychotique atypique) dans du lait concentré mélangé à de l'eau potable, administrée à des souris C57BL6/N à l'aide d'une micropipette
- Consommation en 1 à 5 secondes, pas d'arrêt dû à la saturation
- Niveaux de corticostérone plasmatique inférieurs après MDA par rapport au gavage oral
- La concentration plasmatique de la RIS ne différait pas entre MDA et gavage oral avec des profils pharmacocinétiques similaires

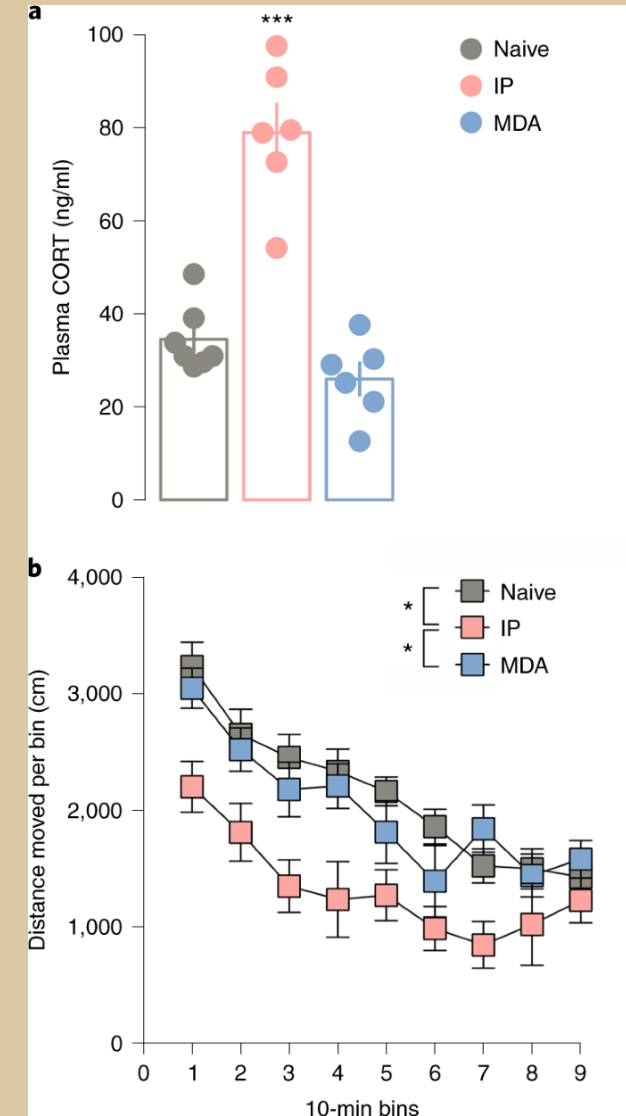


CORT = corticostérone plasmatique; NT = non traités; PND = jours après la naissance, OG = gavage oral

La méthode MDA chez la souris

Une administration « contrôlée » sans contention = durée et dose de traitement contrôlées, volontaires

- N-oxyde de clozapine (CNO) dans du lait concentré mélangé à de l'eau potable administré via une micropipette à des souris C57BL6/N pour activer les DREADD*
 - * Designer Receptors Activated Only by Designer Drugs = protéines = récepteurs activés uniquement par des médicaments de synthèse
- Niveaux de CORT inférieurs après MDA (vs injection intrapéritonéale, IP)
- activité locomotrice réduite après IP (vs MDA)
- activation similaire des DREADD par CNO administrée via injection IP ou MDA
 - vérification fonctionnelle de l'efficacité dans le test « Open field »



La méthode MDA

D'autres exemples...

Administration de Tamoxifène

Vanhecke, D., Bugada, V., Steiner, R., Polić, B., & Buch, T. (2024). Refined tamoxifen administration in mice by encouraging voluntary consumption of palatable formulations. *Lab Animal*, 1-10.



Test de tolérance au glucose par voie orale

Pye, K. R., Lantier, L., Ayala, J. E., Beall, C., & Ellacott, K. L. (2024). Validation of a refined protocol for mouse oral glucose tolerance testing without gavage. *bioRxiv*, 2024-09.

MDA dans les modèles où le microbiome intestinal ne devrait pas être affecté par la méthode d'administration

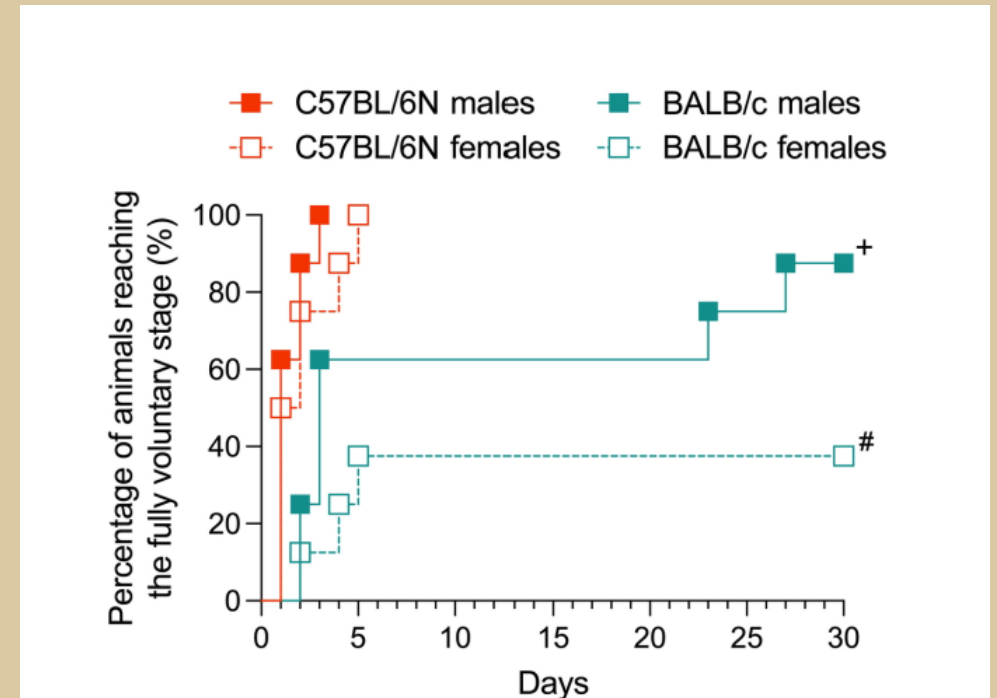
Lebrón, A. C., Blackwell, E., Almodóvar, P. B., Faiez, T. S., Mummert, L. A., & Sfanos, K. S. (2024). Use of Micropipette-Guided Drug Administration as an Alternative Method to Oral Gavage in Rodent Models. *Journal of Visualized Experiments (JoVE)*, (209), e66836

- Nos données non publiées montrent également que le poids corporel des animaux n'est pas affecté par le MDA à long terme.

La méthode MDA

Problèmes potentiels et solutions

- le temps d'entraînement peut varier
- un re-entraînement après des pauses longues peut être nécessaire
- différences potentielles entre souches/sexes
- l'impact de la personne peut être important
- l'impact des procédures de routine comme le changement de cage
- tenez compte de l'appétence et du volume de votre substance
- pour les émulsions huile - lait, utilisez des méthodes d'homogénéisation etc.



Sex and strain differences in the micropipette-guided drug administration (MDA) method in mice, Sarah Steiner, Olga Krzyzaniak, Frida Nilsson, Macsmeila Dietrich, Laura Kämpfen, Pål Johansen, Paulin Jirkof, Urs Meyer (accepté pour publication en 2025, *Laboratory Animals*)

Conclusions

- Le gavage oral est un facteur de stress et un risque de blessure
 - néanmoins, le raffinement et l'habituement au gavage oral semblent possibles
 - dans les procédures de routine, utilisez les méthodes les plus douces et les plus simples.
 - les blessures potentielles, les complications et des signes de stress devraient être suffisants pour la mise en œuvre des alternatives lorsque cela est possible.
- Les méthodes volontaires et semi-volontaires offrent des alternatives moins stressantes
 - rapides, sûres, +/- contrôlées et précises (temps/dosage), rentables, faciles, aucune formation spécifique n'est nécessaire
 - mais les alternatives proposées ici ne pourront pas remplacer complètement (déjà?) le gavage oral

Choisissez la méthode adéquate et la plus douce pour vos objectifs expérimentaux et suivez nos mises à jour!



Le projet Rodent MDA



Comment obtenir plus d'informations?

Suivez-nous sur

- LinkedIn: Rodent MDA
 - <https://www.linkedin.com/company/rodent-mda>
- X: @Rodent_MDA

Ou visitez notre site web

- <https://www.rodentmda.ch>
- pour des protocoles, publications, slides et matériel didactique, événements...



Partagez vos expériences MDA avec nous!

➔ rodentmda@uzh.ch

Un GRAND MERCI à

Institut de Pharmacologie et Toxicologie Vétérinaire UZH

Urs Meyer, Olga Krzyzaniak, Sarah Steiner

Departement de Dermatologie USZ/UZH

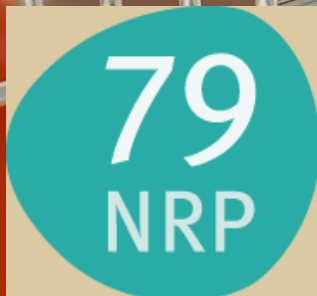
Pål Johansen, Frida Nilsson, Macsmeila Dietrich

Office du bien-être animal et 3R à l'UZH

Paulin Jirkof, Laura Kämpfen

Soutien créatif: Jean Kesselring et UZH Multimedia & E-Learning Services (MELS)

MDA Stakeholder Group

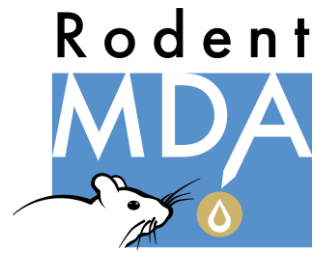


Advancing 3R

National Research Programme



University of
Zurich^{UZH}



MERCI POUR VOTRE
PARTICIPATION!



Advancing 3R
National Research Programme