

Vers une meilleure gestion du lapin en tant qu'animal de laboratoire : état des lieux et perspectives

DEWREE R., DRION P. *

* Animalerie centrale, Centre animalier universitaire, Université de Liège, Avenue de l'Hôpital, 3, Bât B23, 4000 Liège, Belgique

Correspondance : Dr. P. Drion – tél : +32(0)4/366.25.88 – Email : pvdri@ulg.ac.be

RESUME : Le lapin est un modèle essentiel en recherche scientifique, en particulier dans l'étude des maladies cardiovasculaires, telles l'hypertension et l'athérosclérose, et les investigations menées sur le système ostéo-articulaire. Divers facteurs (environnement, statut microbien, stress, douleur) peuvent induire de sérieuses répercussions sur la collecte des données expérimentales. La prise en compte de ces facteurs et leur maîtrise est indispensable à l'obtention de données reproductibles. Une attention particulière doit être accordée aux conditions d'hébergement. L'enrichissement sensoriel (stimuli olfactifs, auditifs, visuels, tactiles) et l'enrichissement physique (stimuli nutritionnels et sociaux : hébergement en groupe) permettent aux animaux d'exprimer de nombreux comportements spécifiques et de réduire les stéréotypies. Cette synthèse rappelle l'importance de ces facteurs et donne quelques recommandations aux chercheurs pour mieux les contrôler.

INTRODUCTION

La sensibilisation aux questions d'éthique s'est accrue considérablement au cours de ces dernières années. De nombreuses notions tant en termes de bien-être et de gestion du stress que de maîtrise de la douleur ont fait l'objet de débats. Commissions d'éthiques de l'utilisation des animaux en expérimentation animale, guide de bonnes pratiques de laboratoire, législation, offrent de plus en plus de protections et permettent un contrôle plus strict et efficace. Ainsi, c'est en 1986 qu'apparaît la convention et la directive européenne sur la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales (Conseil de l'Europe, 1986). C'est aussi à cette période, que des méthodes alternatives se développent de manière considérable. Pourtant, l'utilisation animale semble rester un outil incontournable en recherche biomédicale. Actuellement l'élément clé lors

de l'élaboration de protocoles expérimentaux est conditionné par la règle des 3 R énoncé par Russel et Burch en 1959. Celle-ci intègre 3 termes : réduction, raffinement et remplacement. La réduction consiste à limiter l'utilisation d'animaux sensibles aux seules expériences considérées comme essentielles ainsi qu'à réduire au minimum le nombre d'animaux nécessaire à l'obtention de résultats valides. Le raffinement correspond à la réduction de la souffrance animale, et le remplacement insiste sur la nécessité de remplacer les espèces sensibles par des espèces non sensibles ou par des modèles non vivants (modèles mathématiques, expériences *in vitro*). Le but de cet article est de montrer le rôle clé du lapin dans la recherche et de permettre aux chercheurs et/ou expérimentateurs de mieux contrôler les facteurs pouvant influencer la réponse de ce modèle lors de leurs expérimentations.

LE LAPIN EN RECHERCHE EXPERIMENTALE

Particularités comportementales

Espèce grégaire, le lapin sauvage vit en colonies formant des groupes familiaux de 2 à 5 adultes auxquels viennent s'ajouter les jeunes de l'année (Cowan, 1987). C'est un animal territorial vivant dispersé dans de larges terriers (Cowan et Bell, 1986 ; Roberts, 1987).

Généralement les jeunes mâles et une partie des jeunes femelles quittent le groupe dans lequel ils sont nés à l'âge de leur maturité sexuelle. A l'intérieur de chaque groupe une hiérarchie sociale s'établit entre mâles, femelles, adultes et entre jeunes (Mykutowycz, 1958 ; Cowan, 1987). Une fois cette dominance établie, le combat est relativement rare (Lockley, 1961). L'agressivité des mâles apparaît souvent lors de la puberté (Lehmann, 1991). Diverses études réalisées tantôt

avec des lapins sauvages (Stodart et Myers, 1964) tantôt avec des lapins domestiques élevés dans des conditions semi naturelles (Lehmann, 1991), démontrent que leur comportement social est relativement similaire à quelques exceptions près (Stauffacher, 1992 ; Love, 1994).

Importance de la recherche utilisant le modèle lapin

Depuis toujours, les chercheurs semblent s'intéresser aux lagomorphes. En effet, ce modèle animal convient relativement bien, car il est phylogénétiquement plus proche de l'homme (Houdebine, 1998). Sa manipulation est aisée, et sa taille permet d'obtenir facilement des échantillons tissulaires, sanguins et de produire des anti-sérums. De plus, son taux de reproduction élevé et l'intervalle de génération relativement court, lui ajoute une qualité supplémentaire. Selon le rapport de la Commission au conseil et au parlement européen (2005) portant sur les statistiques relatives à l'année 2002, le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques dans 15 états membres, atteignait 10,7 millions. Les rongeurs et les lagomorphes représentent à eux seuls 75 % de ce total, mais les lapins y participent à raison de seulement 2,5 %, ce qui constitue un pourcentage relativement faible. Si une baisse du nombre de rongeurs utilisés a été enregistrée entre 1999 et 2002, on recense pour cette même période une augmentation de l'utilisation de lapins. En Belgique cependant ce nombre a diminué (18 577 lapins utilisés en 2004 contre 19 676 en 2000) (Convention européenne, 2005).

Tous les lapins de laboratoire dérivent du lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*) (Fox, 1974). Trois races principales sont généralement utilisées en recherche, le néo-zélandais blanc (mieux connu des chercheurs sous le nom de NZW pour *New Zealand White*), le hollandais et le bélier (Morton *et al.*, 1993). Le lapin a d'abord été utilisé en ophtalmologie au 17^e siècle (Fox, 1984) puis a constitué un excellent modèle d'investigation pour les études pharmacologiques de transfert placentaire de médicaments, métabolites et stéroïdes au vu

de la placentation similaire à celle rencontrée dans l'espèce humaine (Fox *et al.*, 1982 ; Fox, 1984). Il représente à l'heure actuelle un modèle approprié pour l'investigation des systèmes cardiovasculaires, ostéo-articulaires, respiratoires, il est encore utilisé en ophtalmologie, oncologie et diabétologie. Il reste un modèle incontournable pour l'étude de l'hypertension et l'athérosclérose bien que le modèle rongeur (souris « *Knock Out* ») le supplante de plus en plus, ceci pour des raisons évidentes d'hébergement facilité et de gestion quotidienne (Okabe *et al.*, 2006). Le lapin constitue également un outil adéquat pour l'étude de l'arthrose et de sa pathogenèse, et pour la validation de nouvelles technologies d'imagerie ostéo-articulaire (Spriet *et al.*, 2005). Selon une revue de la littérature des articles recensés par Medline (interface Pubmed) en 2004, 585 publications relatent l'utilisation du lapin en tant qu'animal modèle. La figure 1 présente les différents domaines et/ou systèmes où le lapin est employé et ce d'après les articles répertoriés sur ce site.

CONDITIONS ENVIRONNEMENTALES

Les conditions environnementales (température, humidité, ventilation, luminosité, conditions microbiennes, type d'hébergement) influencent les résultats obtenus (Jeffrey et Foster,

2004). Une bonne gestion du microenvironnement et du macroenvironnement est donc indispensable au bien-être animal et à la qualité de données expérimentales (Clough, 1982 ; Jeffrey et Foster, 2004 ; Reinhardt, 2004). Le microenvironnement tel qu'une cage ou un parc, correspond à l'environnement immédiat de l'animal avec un taux d'humidité, une température et une composition en gaz et en particules qui lui sont propres ; alors que le macroenvironnement constitue la pièce d'hébergement ou l'animalerie.

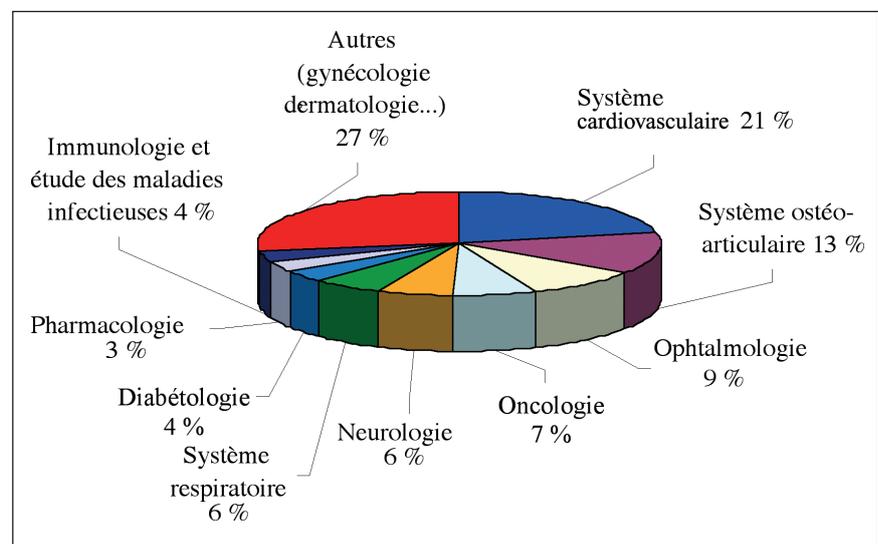
FACTEURS EXTRINSÈQUES

- Conditions d'hébergement, de température, d'humidité

Microenvironnement

Pendant de nombreuses années et encore à l'heure actuelle, les lapins de laboratoire ont été logés individuellement dans des cages, empêchant souvent tout contact physique, visuel et olfactif (Huls *et al.*, 1991). Un grand nombre de comportements naturels tels que le saut, le toilettage mutuel, l'exploration de l'environnement, sont abolis suite à ce type de logement. De plus, cet environnement ne leur fournissant généralement aucune stimulation, il mène souvent à des comportements anormaux (Podberscek *et al.*, 1991 ; Stauffacher, 1992). La trichophagie est l'un de ces désordres comportementaux pouvant entraîner

Figure 1 : systèmes et/ou domaines de recherche utilisant le lapin, réalisé à partir de 585 références bibliographiques répertoriées sur PubMed en 2004



une stase intestinale et mener à la mort de l'animal (Wagner *et al.*, 1975 ; Jackson, 1991). Divers enrichissements, en foin notamment, ont été mis en place afin d'augmenter le pourcentage de fibres dans l'alimentation et réduire ainsi les risques de stase intestinale. D'autres activités stéréotypées tels que le mordillement de barreaux, l'automutilation peuvent indiquer la frustration, l'anxiété ou l'ennui et sont à prendre en considération. Lehmann en 1987 indique que l'inactivité des lapins en cage engendre des perturbations locomotrices et prédispose aux fractures. Les dimensions des cages acceptées par la Convention européenne varient en fonction du poids des animaux et sont présentées au tableau I. Cependant une modification de cette convention est en cours, augmentant considérablement les normes actuelles des cages. Pour exemple, l'espace au sol et la hauteur minimale serait respectivement de 3500 cm² et de 45 cm et ce pour un ou deux animaux d'un poids inférieur à 3 kg et de plus de 10 semaines).

Les litières de contact semblent parfois moins confortable pour les lapins que les grilles métalliques ou plastiques et posent souvent des problèmes sanitaires (Morisse *et al.*, 1999 ; Mirabito, 2003). Ainsi des améliorations de structure des cages tel que l'ajout de plates-formes ou de planchers synthétiques à maille rectangulaire ont été proposées afin de permettre simultanément l'élimination des déjections et le respect des structures ostéo-articulaires des pattes de ces animaux (Rommers et Meijrhof,

1996). Préférentiellement d'ailleurs sont sélectionnés les animaux aux pattes dont la face plantaire est recouverte de poils denses.

De nombreuses études sur l'hébergement groupé des lapins dans des parcs ont été réalisées ces dernières années (Batchelor, 1991 ; Love et Hammond, 1991 ; Podberscek *et al.*, 1991 ; Stauffacher, 1992 ; Whary *et al.*, 1993 ; Heath et Stott, 1990 ; Raje et Stewart 1997 ; Mirabito *et al.*, 2005). Les résultats de ces études montrent que le logement collectif présente des avantages et des inconvénients. Les bénéfices principaux sont l'augmentation des interactions et des comportements sociaux alors que les désavantages majeurs incluent l'exclusion sociale, les blessures dues aux combats et la dispersion de maladies. D'autres travaux révèlent que si l'opportunité est donnée aux lapins d'être groupés, les lapins passent environ 79 % de leur temps en contact (Brooks *et al.*, 1993 ; Stauffacher., 1992). Selon Whary et collaborateurs (1993), la réponse immune, le niveau de stress, la croissance des animaux, ne semblent pas affectés quelque soit le mode d'hébergement des lapins (en groupe ou individuel). L'hébergement en groupes doit néanmoins respecter certaines précautions. L'âge des animaux est un facteur important : il est d'autant plus facile de grouper des animaux jeunes et ce avant la maturité sexuelle (12-14 semaines) (Morton *et al.*, 1993 ; Gunn-Dore, 1997). Toutefois, il est difficile de loger des mâles ensemble, car les agressions sont fréquentes (Love et Hammond, 1991 ; Gunn

et Morton, 1995 ; Ottensen, *et al.*, 2004), la castration diminuant considérablement les combats (Kalagassy *et al.*, 1999 ; Ottensen *et al.*, 2004). Ces agressions existent aussi chez les femelles (European Food Safety Authority, 2005), mais sont relativement moins violentes en particulier si les femelles sont jeunes, proviennent d'une même nichée ou ont été élevées ensemble jusqu'au sevrage (Batchelor, 1991 ; Morton *et al.*, 1993 ; Love, 1994 ; Gunn-Dore, 1997 ; Held *et al.*, 2001). Les animaux doivent être logés en groupes ne devant pas excéder 6 à 8 individus afin d'assurer une stabilité au groupe et permettre un monitoring plus facile (Harris, 1994 ; Love, 1994 ; Dean, 1999). Une bonne homogénéité du groupe est importante, si un individu doit être séparé du groupe temporairement, il doit être logé de manière à garder des contacts visuels avec ses congénères (Boers *et al.*, 2002).

L'enrichissement physique du milieu est aussi un paramètre essentiel, puisqu'il va permettre à l'animal d'interagir avec son environnement, lui permettant d'extérioriser ses comportements naturels et d'inhiber les stéréotypies (Brooks *et al.*, 1993 ; Gerson, 2000 ; Hansen et Berthelsen, 2000 ; Baumans, 2005). Les plus appropriés sont de la paille compactée, des tubes en plastique, des plateformes pour la surveillance et le retrait, des boîtes en carton pour se dissimuler, et permettre à la femelle de faire son nid (Morton, 1994 ; Dean, 1999 ; Baumans, 2005). Récemment, Jones et Phillips (2005) ont montré que l'ajout de miroirs dans les cages renforce l'activité des lapins, augmentant considérablement leur comportement par minute.

Les parcs logeant des lapins groupés doit être assez large pour permettre à un animal d'effectuer au moins 3 sauts dans une direction (Love, 1994). Par conséquent, le parc devrait mesurer au moins 1,5 à 2 m de long (Boers *et al.*, 2002 ; Ottesen *et al.*, 2004). Si plus de 2 animaux adultes (4-6 kg) sont logés ensemble, la surface au sol devrait être de 2 m² et ce jusqu'à 4 animaux (Morton *et al.*, 1993). Pour les groupes supérieurs, il faut compter 0,45 m² en plus par animal (Gunn-Dore, 1997). La hauteur du parc doit être au moins de 1,20 m, il doit être

Tableau I. Normes de dimension des cages recommandées pour les lapins en vigueur actuellement (Conseil de l'Europe, 1986)

Poids (kg)	Surface au sol minimale de la cage/animal (cm ²)	Hauteur minimale de la cage* (cm)
1	1400	30
2	2000	30
3	2500	35
4	3000	40
5	3600	40

* hauteur des cages = distance verticale entre le sol de la cage et la partie horizontale supérieure du couvercle de la cage

recouvert pour empêcher les animaux de sauter en dehors (Boers *et al.*, 2002). Si un treillis métallique vient recouvrir le parc, il doit être placé à 75 cm au dessus du sol pour permettre au lapin de se maintenir en position de surveillance (Boers *et al.*, 2002). Les lapins préfèrent comme litière, du papier déchiqueté ou de la paille plutôt que de la sciure (Turner *et al.*, 1992). Il a été rapporté que le coût lié à l'acquisition et la maintenance des parcs est moindre que pour les cages (Morton *et al.*, 1993).

Macroenvironnement

Une ventilation adéquate est absolument nécessaire, elle permet de réguler la température et l'humidité, d'assurer un bon apport d'oxygène et d'éliminer les poussières et les odeurs néfastes. La température optimale est de 15 à 21°C, avec une humidité relative de 45 à 65 % (Harris, 1994 ; Batchelor, 1999). De grandes fluctuations de température mènent à l'inconfort des animaux et augmentent la propagation des maladies. Une température excédant 30°C et une humidité supérieure à 70 % réduisent la consommation alimentaire des lapines, provoquant une diminution du nombre d'ovules (Lebas, 2004) et détériorent la production quantitative et qualitative des spermatozoïdes (El Sheikh et Casida, 1955 ; Rathore, 1970). Le système de ventilation doit fournir 5 à 15 % de renouvellement d'air par heure. L'air de la pièce ne doit pas être recyclé sauf s'il a été filtré pour enlever les contaminants microbiens et chimiques. Le lapin étant sensible aux infections respiratoires (surtout à *Pasteurella*), un contrôle accru de la ventilation est nécessaire afin de réduire les concentrations élevées en ammoniac (Baker, 1998). La concentration en ammoniac doit être idéalement inférieure à 1-2 ppm et ne peut en aucun cas excéder 10 ppm (Batchelor, 1999).

• Alimentation, eau de boisson

Généralement, les lapins de laboratoire sont nourris avec des pellets standards distribués *ad libitum*. Ce mode d'alimentation, peut parfois mener à l'obésité lors de logement individuel, mais n'apparaît en aucun cas lors du logement groupé dans des

parcs (Morton *et al.*, 1993). Il est donc parfois préférable de restreindre leur ingestion de nourriture (60 à 80 g/kg de poids vif/jour) lors de logement individuel (Morton *et al.*, 1993). De plus, il ressort d'une étude menée par Krohn et collaborateurs (1999) qu'une réduction des comportements anormaux est observée chez les lapins logés individuellement s'ils sont nourris juste avant la période sombre plutôt que le matin. Ceci imiterait en effet les habitudes du lapin sauvage qui ingère sa nourriture au crépuscule (Hörnigke *et al.*, 1987). Un régime contenant 18 à 25 % de fibres brutes (foin) est suggéré et permettrait de prévenir les diarrhées et la formation de trichobezoards (Patton, 1994).

L'enrichissement alimentaire est aussi fortement conseillé (Lidefors, 1997 ; Dean, 1999). Les pellets standards peuvent être complétés avec une variété d'autres aliments tels que des légumes, du foin, du moment que l'équilibre alimentaire est maintenu (Lidefors, 1997 ; Dean, 1999). Il est important que les lapins aient une bonne hydratation. L'eau peut être purifiée via des filtres, stérilisée, chlorée ou acidifiée afin d'éliminer les contaminants biologiques. Elle peut être distribuée dans des biberons ou des distributeurs automatiques afin d'éviter les gaspillages et l'humidification intempestive de la litière.

• Lumière et bruit

La lumière peut par son intensité, sa qualité, et sa photopériode influencer la physiologie et le comportement des animaux de laboratoire (Weihe, 1976). Il n'existe cependant que peu de données scientifiques pour définir les niveaux acceptables d'intensité lumineuse chez le lapin.

Lebas et collaborateurs (1997) préconisent une luminosité d'au moins 30 à 40 lux chez les femelles et 5 à 10 lux chez les jeunes animaux. Les cages à étages sont à proscrire car elles ne permettent pas de recevoir une quantité et une qualité équivalente de lumière. Le cycle d'intensité lumineuse requis pour les animaux de laboratoire est de 12h/12h (cycle jour/nuit). Selon une étude réalisée par Jilge en 1991, le bruit externe ou l'alimentation programmée durant une partie de la

période de lumière, affectent significativement le rythme circadien des animaux. Le rythme endogène nocturne des lapins est inversé les poussant à devenir diurne.

Le lapin est également capable de détecter les ultrasons (Batchelor, 1999). Il est particulièrement sensible aux sons se situant entre 2 et 16 kHz et peut entendre des bruits supérieurs à 42 kHz (Fay, 1988 ; Morton *et al.*, 1993). En 1981, Nayfield et Besch ont également montré qu'une sonorité supérieure à 112 décibels est stressante pour les animaux. Ainsi, il est nécessaire d'évaluer les bruits engendrés par les divers équipements (mécaniques, soufflerie, dispositifs de régulation de température et par les activités du personnel...). Une attention particulière sera donnée à la manipulation délicate des portes et blocages mécaniques de celles-ci qui, souvent en métal, stressent déjà l'animal avant qu'on ne l'ait encore saisi.

FACTEURS INTRINSÈQUES

Certains facteurs liés à l'animal sont définis par le chercheur : âge, sexe, état physiologique, état métabolique. Les facteurs génétiques et les paramètres biologiques doivent être pris en compte également dans la préparation et la méthodologie de l'étude (Harris, 1994). La santé est l'un des facteurs qui peut influencer considérablement les résultats expérimentaux (Fujiwara, 1980 ; Baker, 1998 ; Gorska, 2000). Le statut sanitaire microbien de départ est important (animaux hétéroxéniques, axéniques, gnotoxéniques et holoxéniques) et est présenté au tableau II.. Un transport (caisse filtrée), un environnement adapté et des conditions d'hygiène strictes seront nécessaires pour assurer le maintien de ce statut. Certaines infections microbiennes (pasteurelloses) sont parfois asymptomatiques, mais dans certains cas, des conditions défavorables telles que le manque d'hygiène ou le stress peuvent favoriser l'expression clinique de la maladie (Kpodekon *et al.*, 1999). De ces éléments ressortent l'importance de l'origine des animaux et leur mise en quarantaine à l'entrée des animaleries afin d'éviter la dispersion de maladie (Rehbinder *et al.*, 1996 ;

Tableau II : définitions des statuts sanitaires des animaux (Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, 2005)

Holoxénique	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet librement exposé aux germes du milieu où il vit • Aussi appelé conventionnel (<i>conventional</i> en anglais) • Aucun confinement particulier n'est nécessaire pour son élevage et son hébergement
Axénique	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet qui n'héberge aucune espèce étrangère détectable • <i>Germfree</i> ou <i>Axenic</i> en anglais • Ces animaux sont obtenus par hystérectomie aseptique ou transfert d'embryons et doivent être maintenus en isolateurs
Gnotoxénique	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet dérivant d'animaux axéniques par implantation d'une flore connue • Aussi appelé gnotobiotique • Animal hébergeant un certain nombre de germes définis et uniquement ceux-là • Ces animaux doivent être maintenus en isolateurs
Hétéroxénique	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet exempt d'organisme pathogène spécifique (EOPS) • Aussi appelé EOPS, IOPS ou SPF en anglais • Animal hébergeant une flore microbienne non pathogène pour l'espèce (liste FELASA d'exclusion de certains germes) • Dérive d'animaux axéniques ou gnotobiotiques et doit être maintenu dans un environnement protégé/confiné
Néo-holoxénique	<ul style="list-style-type: none"> • Animal hétéroxénique remis dans un milieu non protégé • Aucun confinement particulier n'est nécessaire pour son élevage et son hébergement

Rehg et Toth, 1998).

• *Stress, anxiété, douleur*

Le transport, la manipulation, le bruit, sont des facteurs de stress pour l'animal (Baumans *et al.*, 1994 ; Swallow *et al.*, 2005). Toute contrainte est source de stress, affectant le fonctionnement physiologique des animaux, et compliquant l'interprétation de données expérimentales (Brockway *et al.*, 1993). Ainsi des paramètres physiologiques (anorexie, hyperglycémie, neutrophilie, lymphopénie, concentrations élevées en cortisol) peuvent être modifiés juste après le transport (Toth et January, 1990). La plupart de ces effets disparaissent deux jours après, indiquant un minimum d'acclimatation de 48 h (Toth et January, 1990). La manipulation régulière par le même préposé diminue la crainte des

animaux, crainte qui devient d'autant plus faible que la répétition des manipulations est élevée (3 fois/jour) et ce quel que soit le type de logement (cage individuelle ou parcs) (Podberscek *et al.*, 1991 ; Bilko et Altbacker, 2000). La préhension des animaux doit être délicate afin d'éviter qu'ils se débattent vigoureusement, occasionnant une rupture des vertèbres lombaires. Il faut les saisir par la peau derrière le cou avec une main et soutenir l'arrière-train avec l'autre. En aucun cas, il ne faut saisir l'animal par les oreilles. Le lapin peut être transporté sur l'avant-bras, la tête au niveau du coude et la main lui entourant la croupe (Gorska, 2000). Nerens et collaborateurs (1980) se sont intéressés aux facteurs sociaux. Leur étude indique que les lapins recevant une attention positive sont plus résistants à l'athérosclérose que ceux

qui ne suscitent aucune attention. La télémetrie offre une alternative pour obtenir certaines données physiologiques (pression sanguine, rythme cardiaque, température rectale...) sans introduire d'artéfact lié au stress de la contrainte (Sato *et al.*, 1995 ; Akita *et al.*, 2002 ; Reinhardt, 2004). Selon une étude menée par Marr et collaborateurs (1993), les lapins offrent un potentiel intéressant pour coopérer lors de certaines procédures. Ainsi, il est possible de les entraîner à prendre des médicaments oraux en enduisant de sucrose la seringue contenant le médicament. Ce type de renforcement positif a un grand avantage puisqu'il évite le stress dû à une intubation gastrique. De même, s'il est parfois difficile d'estimer la douleur, l'inconfort ou le stress chez un animal, toute une série de comportements doivent alerter l'expérimentateur et sont présentés au tableau III. Actuellement, les opioïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés pour réduire la douleur post-opératoire (tableaux IV et V). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) semblent suffisants pour traiter les douleurs viscérales légères à modérées alors que les opioïdes sont satisfaisants pour contrôler les douleurs viscérales aiguës ou chroniques (Flecknell, 2001). Cependant, les AINS doivent être utilisés avec prudence car leurs effets réels sur la souffrance animale sont encore mal connus. En effet, il n'existe encore que peu d'expériences cliniques utilisant ce type d'analgésique chez les lapins en comparaison avec leur utilisation chez les animaux domestiques (Liles et Flecknell, 1992). Leur mécanisme d'action est fort différent des opioïdes, les AINS sont antalgiques par leur action périphérique au sein du site inflammatoire en inhibant la production de médiateurs chimiques, alors que les opioïdes ont plutôt une action centrale en bloquant l'impulsion nerveuse. Dans certains cas, la souffrance est telle qu'une anesthésie générale est nécessaire. Celle-ci produit une perte de conscience, permettant aux animaux de ne plus percevoir la douleur. Pour ce faire l'utilisation d'agents volatils tel l'isoflurane constitue de loin la meilleure méthode pour les actes chirurgicaux lourds

Tableau III : signes comportementaux indiquant la douleur, le stress ou l'inconfort chez le lapin d'expérimentation (Morton et Griffiths, 1985 ; Wixon, 1999)

Modification de l'activité	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'activité générale (activité alimentaire, toilettage, immobilité) • Regard anxieux, tête tournée vers le fond de la cage • Ingestion de litière ou de nouveau-nés
Vocalisations	<ul style="list-style-type: none"> • Cris perçants
Tempérament, modification de la réactivité	<ul style="list-style-type: none"> • Agitation (tape de la patte) ou au contraire apathie • Apparence anxieuse (crainte lors de manipulation, fuite)
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de gaspillage de nourriture ou d'eau
Modifications motrices	<ul style="list-style-type: none"> • Retrait d'un membre, sursauts
Modifications végétatives	<ul style="list-style-type: none"> • Circulatoires : tachycardie, augmentation de la pression artérielle • Respiratoires : respiration rapide, sécrétions des yeux et du nez

Tableau IV : analgésiques narcotiques utilisés chez le lapin (d'après Flecknell, 1984 ; 1999 ; 2001)

Principe actif	Dose (mg/kg)	Durée (heures)	Mode d'injection
Morphine	2-5	2-4	sc, im
Péthidine	5-10	2	sc, im
Pentazocine	10-20	4	sc, im
Buprénorphine	0,02-0,05	6-12	sc, im
Butorphanole	0,1-0,5	4	sc, im, iv

im = intramusculaire, *sc* = sous-cutané, *iv* = intraveineux

Tableau V : analgésiques non stéroïdiens utilisés chez le lapin (Liles et Flecknell, 1992 ; Flecknell, 1999 ; 2001)

Principe actif	Dose (mg/kg)	Durée (heures)	Mode d'injection
Kétoprofène	3	24	im
Flunixin meglumine	1,1	12-24	sc
Carprofène	4	24	sc
Acide acétylsalicylique	100	8-12	po

im = intramusculaire, *sc* = sous-cutané, *po* = per os

(Flecknell *et al.*, 1996). Hedenqvist et collaborateurs ont montré en 2001 que le desflurane apparaît plus approprié que l'isoflurane pour l'induction et le maintien de l'anesthésie chez le lapin néo-zélandais. Pour les chirurgies plus légères, il est recommandé d'utiliser des doses de 15 à 35 mg/kg de kétamine et 0,25 à 0,5 mg/kg de médé-

tomidine (Hellebrekers *et al.*, 1997 ; Hedenqvist *et al.*, 2001). Orr et collaborateurs (2005) préconisent la voie sous-cutanée pour leur administration et insistent sur le fait que cette anesthésie peut être facilement approfondie pour de brèves périodes avec de faibles concentrations en isoflurane.

CONCLUSION

Ces dernières années, un réel effort a été amorcé en termes d'hébergement des animaux de laboratoire et un nouveau concept d'enrichissement social et physique est proposé. La souffrance et la détresse animale conscientisent de plus en plus les scientifiques qui tentent d'améliorer autant que possible le bien-être animal. De telles avancées physiques et psychologiques permettent d'augmenter la qualité des résultats obtenus et d'acquiescer une certaine satisfaction personnelle. Le lapin est en effet un animal sociable aux comportements multiples. Il est facilement manipulable et peut avec de l'attention, de la bienveillance et des soins, surpasser parfois les espérances du chercheur. La recherche de leur bien-être doit être un objectif prioritaire pour des raisons éthiques, mais aussi pour tout chercheur concerné par la validité et la répétitivité ses données expérimentales. Afin d'améliorer ce bien-être, plusieurs investigateurs ont comparé le logement en groupe comme alternative aux cages individuelles. Il est indéniable que ce type de logement enrichit de manière considérable les interactions sociales et fournit aux lapins une richesse en stimuli, améliorant sa condition physique et psychique. Néanmoins, ce système présente des limites non négligeables, tel que la castration des mâles,

une surveillance accrue des animaux, une hiérarchisation stable difficile à maintenir. L'hébergement individuel n'est donc pas à proscrire mais un enrichissement à bon escient semble incontournable. Les lapins logés séparément devraient être hébergés dans des cages adjacentes de manière à améliorer leurs contacts sociaux. L'espace doit être suffisant pour leur permettre de sauter, courir, se dresser. Enfin, un environnement riche en structures, objets (fourrages, plate-forme...) permettraient de satisfaire leurs besoins même dans des conditions restrictives d'une détention en laboratoire.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr Sandrine Vandenput pour ses remarques constructives

ABSTRACT

Towards a better use of the rabbit as an experimental model: review and perspectives

The rabbit is an essential model in scientific research, particularly in the study of cardiovascular diseases such as hypertension and atherosclerosis and for the

investigation of the osteoarticular system. Due to the fact that various factors (environmental, microbial, stress, pain...) can influence data obtained from experiments, special care must be given to housing conditions. Sensory enrichment (olfactive, auditive, visual or tactile stimuli) and physical enrichment (nutritional and social stimuli) allow rabbits to express specific behaviours and reduce stereotypies. This synthesis reminds of the importance of these factors and gives to the researcher some ways to control them.

BIBLIOGRAPHIE

- AKITA M., ISHII K., KUWAHARA M., TSUBONE H. The daily pattern of cardiovascular parameters in Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic (KHC) rabbits. *Exp. Anim.*, 2002, **51**, 353-360.
- BAKER D.G. Natural pathogens of laboratory mice, rats and rabbits and their effects on research. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1998, **11**, 231-266.
- BATCHELOR G.R. Group housing on floor pens and environmental enrichment in sandy lop rabbits. *Anim. Technol.*, 1991, **42**, 109-120.
- BATCHELOR G.R. The laboratory rabbit. In : Poole T. (Ed.), *The Ufaw handbook on the care and management of laboratory animals*. 7th edition. Iowa State Press : Ames, 1999, 395-408.
- BAUMANS V., BRAIN P.F., BRUGERE H., CLAUSING P., JENESKOG T., PERRETTA G. Pain and distress in laboratory rodents and lagomorphs. *Lab. Anim.*, 1994, **28**, 97-112.
- BAUMANS V. Environmental enrichment for laboratory rodents and rabbits : requirements of rodents, rabbits, and research. *ILAR J.*, 2005, **46**, 162-170.
- BILKO A., ALTBACKER V. Regular handling early in nursing period eliminates fear responses toward human beings in wild and domestic rabbits. *Dev. Psychobiol.*, 2000, **36**, 78-87.
- BOERSK., GRAYG., MAHMUTOVIC Z., McCORMICK S., TURCOTTE N., ZHANG Y. Comfortable quarters for rabbits in research institutions. In : Reinhardt V., Reinhardt A. (Eds.), *Comfortable quarters for laboratory animals*. 9th Ed. Animal Welfare Institute : Washington, 2002, 1-13.
- BROCKWAY B.P., HASSLER C.R., HICKS N. Minimizing stress during physiological monitoring. In : Niemi S.M., Willson J.E. (Eds.), *Refinement and reduction in animal testing*. Scientists Centre for Animal Welfare : Bethesda, 1993, 56-69.
- BROOKS D.L., HULS W., LEAMON C., THOMPSON J., PARKER J., TWOMEY. Cage enrichment for female New Zealand white rabbits. *Lab Anim. (NY)*, 1993, **22**, 30-38.
- CLOUGH G. Environmental effects on animals used in biomedical research. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 1982, **57**, 487-523.
- COMMISSION AU CONSEIL ET AU PARLEMENT EUROPEEN
- Quatrième rapport sur les statistiques concernant le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques dans les États membres de l'Union européenne, 2005, 14 p.
- CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES Directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. *J. Off. Commun. Eur.*, 1986, L358, 1-28.
- CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE Annexe A à la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques [Strasbourg, 18.III.1986] : lignes directrices relatives à l'hébergement et aux soins des animaux. (1986) [en ligne] Adresse URL : <http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/Html/123-A.htm> Consulté le 20/10/2006.
- CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE Groupe de travail

- pour la préparation de la consultation multilatérale des parties à la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (STE 123) : données statistiques sur l'utilisation des animaux de laboratoire en Belgique en 2004. [en ligne] (août 2005) Adresse URL : [http://www.coe.int/t/e/legal_affairs/legal_co-operation/biological_safety_use_of_animals/Laboratory_animals/2005/GT%20123%20\(2005\)%205%20F%20Stat%202004%20BELGIQUE.pdf](http://www.coe.int/t/e/legal_affairs/legal_co-operation/biological_safety_use_of_animals/Laboratory_animals/2005/GT%20123%20(2005)%205%20F%20Stat%202004%20BELGIQUE.pdf) Consulté le 10/09/2006.
- COWAN D.P., BELL D.J. Leporid social behaviour and social organisation. *Mamm. Rev.*, 1986, **16**, 169-179.
- COWAN D.P. Group living in the european rabbit : mutual benefit or resource localization ? *J. Anim. Ecol.*, 1987, **56**, 779-795.
- DEAN S.W. Environmental enrichment of laboratory animals used in regulatory toxicology studies. *Lab. Anim.*, 1999, **33**, 309-327.
- EL SHEIKH A.S., CASIDA L.E. Motility and fertility of spermatozoa as affected by increased ambient temperature. *J. Anim. Sci.*, 1955, **14**, 1446-1150.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY The impact of the current housing and husbandry systems on the health and welfare of farmed domestic rabbits. [en ligne] (2005) Adresse URL : http://www.efsa.eu.int/etc/media-lib/efsa/science/ahaw/ahaw_opinions/1174.Par.0010.File.dat/ahaw/ahaw_rabbit_report2.pdf Consulté le 10/09/2006.
- FAY R.R. Hearing in vertebrates : a psychophysics databook. Hill-Fay Associates : Winnetka, 1988, 621 p.
- FLECKNELL P.A. The relief of pain in laboratory animals. *Lab. Anim.*, 1984, **18**, 147-160.
- FLECKNELL P. Pain assessment, alleviation and avoidance in laboratory animals. *Anzccart News*, 1999, **12**, 1-6.
- FLECKNELL P.A. Analgesia of small mammals. *Vet. Clin. North. Am. Exot. Anim. Pract.*, 2001, **4**, 47-56.
- FLECKNELL P.A., CRUZI J., LILES J.H., WHELAN G. Induction of anaesthesia with halothane and isoflurane in the rabbit: a comparison of the use of a face-mask or an anaesthetic chamber. *Lab. Anim.*, 1996, **30**, 67-74.
- FOX R.R., MEIR H., BEDIGIAN H.G., CRARY D.D. Genetics of transplacentally induced tetragenic and carcinogenic effect in rabbits treated with N-nitroso-N-ethylurea. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1982, **69**, 1411-1417.
- FOX R.R. Taxonomy and genetics. In : Weisbroth S.H., Flatt R.E., Kraus A.L. (Eds.), *The biology of the laboratory animal medicine*. Academic Press : New York, 1974, 1-22.
- FOX R.R. The rabbit as a research subject. *Physiologist*, 1984, **27**, 393-402.
- FUJIWARA K. Health assessment for laboratory rodent production colonies. *Lab. Anim. Sci.*, 1980, **30**, 298-303.
- GERSON P. The modification of « traditional » caging for experimental laboratory rabbits and assessment by behavioural study. *Anim. Technol.*, 2000, **51**, 13-36.
- GORSKA P. Principles in laboratory animal research for experimental purposes. *Med. Sci. Monit.*, 2000, **6**, 171-180.
- GUNN-DORE D. Comfortable quarters for laboratory rabbits. In : Reinhardt V. (Ed.), *Comfortable quarters for laboratory animals*. Animal Welfare Institute : Washington, 1997, 46-54.
- GUNN D., MORTON D.B. Inventory of the behaviour of New Zealand white rabbits in laboratory cages. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1995, **45**, 277-292.
- HANSEN L.T., BERTHELSEN H. The effect of environmental enrichment on the behaviour of caged rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 2000, **68**, 163-178.
- HARRIS I. The laboratory rabbit. *ANZCCART News*, 1994, **4**, 1-8.
- HEATH M., STOTT E. Housing rabbits the unconventional way. *Anim. Technol.*, 1990, **41**, 13-25.
- HEDENQVIST P., ROUGHAN J.V., ANTUNES L., ORR H., FLECKNELL P.A. Induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane in the rabbit. *Lab. Anim.*, 2001, **35**, 172-179.
- HELD S.D.E., TURNER R.J., WOOTTON R.J. The behavioural repertoire of non-breeding group-housed female laboratory rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Anim. Welf.*, 2001, **10**, 437-443.
- HELLEBREKERS L.J., De BROER E.-J.W., VAN ZUYLEN M.A., VOSMEER H.A. Comparison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol anaesthesia in rabbits. *Lab. Anim.*, 1997, **31**, 58-69.
- HOUEBINE L.-M. Les animaux transgéniques permettent-ils de faire progresser la recherche médicale. [en ligne] (1998) Adresse URL : <http://www.inra.fr/actualites/DOSSIERS/OGM/houd.htm> Consulté le 5/09/2006.
- HULS, W.L., BROOKS D.L., BEANKNUDSEN D. Response of adult New Zealand White rabbits to enrichment objects and paired housing. *Lab. Anim. Sci.*, 1991, **41**, 609-612.
- INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE L'état sanitaire de l'animal de laboratoire. [en ligne] (03/05/2005) Adresse URL : http://www.inserm.fr/fr/partenaires/qualite/recherche_pre_clinique/animal/etatsanitaire.html. Consulté le 16/09/2006.
- JACKSON G. Intestinal stasis and rupture in rabbits. *Vet. Rec.*, 1991, **129**, 287-289.
- JEFFREY I.E., FOSTER P.M.D. Laboratory animal science issues in the design and conduct of studies with endocrine-active compound. *ILAR J.*, 2004, **4**, 417-424.
- JILGE B. The rabbit : a diurnal or a nocturnal animal? *J. Exp. Anim. Sci.*, 1991, **34**, 170-183.
- JONES S.E., PHILLIPS C.J.C. The effect of mirrors on welfare of caged rabbits. *Anim. Welf.*, 2005, **14**, 195-202.
- KALAGASSY E.B., CARBONE L.G., HOUP K.E. Effect of castration on rabbits housed as littermate pairs. *J. Appl. Anim. Welf. Sci.*, 1999, **2**, 111-121.

- KPODEKON M., RIDEAUD P., COUDERT P. Pasteurelloses du lapin. *Rev. Med. Vét.*, 1999, **150**, 221-232.
- KROHN T.C., RITSKES-HOITINGA J., SVENDSEN P. The effect of feeding and housing on the behaviour of the laboratory rabbit. *Lab. Anim.*, 1999, **33**, 101-107.
- LEBAS F., COUDERT P., DE ROCHAMBEAU H., THEBAULT R.G. Le lapin, élevage et pathologie. Food and Agriculture Organization of the United Nations : Rome, 1996, 227 p.
- LEBAS F. l'élevage du lapin en zone tropicale. *Cuniculture.*, 2004, **31**, 3-10.
- LEHMANN M. Interference of restricted environment-as found in battery cages-with normal behaviour of young fattening rabbits. In : Auxilia T. (Ed.), Rabbit production systems including welfare. European Communities : Luxembourg, 1987, 257-268.
- LEHMANN M. Social behaviour of young domestic rabbits under semi-natural conditions. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1991, **32**, 269-292.
- LIDEFORS L. Behavioural effect of environmental enrichment for individually caged rabbits. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1997, **52**, 157-158.
- LILES J.H., FLECKNELL P.A. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for relief of pain in laboratory rodents and rabbits. *Lab. Anim.*, 1992, **26**, 241-255.
- LOCKLEY R.M. Social structure and stress in the rabbit warren. *J. Anim. Ecol.*, 1961, **30**, 385-423.
- LOVE J.A., HAMMOND K. Group-housing rabbits. *Lab. Anim.*, 1991, **20**, 37-43.
- LOVE J.A. Group housing: meeting the physical and social needs of the laboratory rabbit. *Lab. Anim. Sci.*, 1994, **44**, 5-11.
- MARR J.M., GNAME C., CALHOUN J., MADER J.T. A non-stressful alternative to gastric gavage for oral administration of antibiotics in rabbits. *Lab. Animal.*, 1993, **22**, 47-49.
- MIRABITO L., DUMONT F., GALLIOT P., SOUCHET C. Logement collectif des lapines reproductrices : conséquences sur le comportement. In : Institut technique de l'aviculture (Ed.), 11^e Journées de la recherche Cunicole : Paris, 29-30 novembre 2005, 57-60.
- MIRABITO L. Logement et bien-être du lapin : les nouveaux enjeux. In : Institut technique de l'aviculture (Ed.), 10^e Journées de la recherche Cunicole : Paris, 19-20 novembre 2003, 163-172.
- MORISSE J.P., BOILETOT E., MARTRENCHAR A. Grillage ou litière : choix par le lapin et incidence sur le bien-être. In : Institut technique de l'aviculture (Ed.), 8^e Journées de la recherche Cunicole : Paris, 9-10 juin 1999, 63-66.
- MORTON D. Enrichment techniques for rodents and rabbits. In : Niemi S.M., Venable J.S., Guttman H.N. (Eds.), Rodents and rabbits : current research issues. Scientists Center for Animal Welfare : Washington, 1994, 20-27.
- MORTON D.B., JENNINGS M., BATCHELOR G.R., BELL D., BRIKE L., DAVIES K., EVELEIGH J.R., GUNN D., HEATHM., HOWARDB., KODER P., PHILLIPS J., POOLE T., SAINSBURY A.W., SALES G.D., SMITH D.J.A., STAUFFACHER M., TURNER R.J. Refinements in rabbit husbandry : second report of the BVAWF/FRAME/RSPCA/UFWA Joint Working group on refinement. *Lab. Anim.*, 1993, **27**, 301-329.
- MYKYTOWYCZ R. Social behaviour of an experimental colony of wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus* L.) 1. Establishment of the colony. *CSIRO Wildl. Res.*, 1958, **3**, 7-25.
- NAYFIELD K.C., BESCH E.L. Comparative responses of rabbits and rats to elevated noises. *Lab. Anim. Sci.*, 1981, **31**, 386-390.
- NERENS R.M., LEVENSQUE M.J., CORNHILL J.F. Social environment as a factor of diet induced atherosclerosis. *Science*, 1980, **208**, 1475-1476.
- OKABE T.A., KISHIMOTO C., SHIMADA.K., MURAYAMA T., YOKODE M., KITA T. Effects of MCI-186 (edaravone), a novel free radical scavenger, upon experimental atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ. J.*, 2006, **70**, 1216-1219.
- ORR H.E., ROUGHAN J.V. FLECNELL P.A. Assessment of ketamine and medetomidine anaesthesia in the domestic rabbit. *Vet. Anest. Analg.*, 2005, **32**, 271-279.
- OTTESEN J.L., WEBERA, GURTNER H, MIKKELSEN L. F. New housing conditions : improving the welfare of experimental animals. *Altern. Lab. Anim.*, 2004, **32**, 397-404.
- PATTON N.M. Colony husbandry. In : Manning P.J., Ringler D.H., Newcomer C.E. (Eds.), The biology of the laboratory rabbits. 2nd Ed. Academic Press : San Diego, 1994, 27-45.
- PODBERSCEK A.L., BLACKSHAW J.K., BEATTIE A.W. The effects of repeated handling by familiar and unfamiliar people on rabbits in individual cages and group pens. *Appl. Anim. Sci.*, 1991, **28**, 365-373.
- RAJE S., STEWART L. Group housing male New Zealand white rabbits. *Lab. Anim.*, 1997, **28**, 36-38.
- RATHORE A.K. High temperature exposure of male rabbits: fertility of does mated to bucks subjected to 1 and 2 days heat treatment. *Br. Vet. J.*, 1970, **126**, 168-172.
- REHBINDER C., BANEUX P., FORBES D., VAN HERCK H., NICKLAS W., RUGAYA Z., WINKLER G. FELASA recommendations for health monitoring of mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pigs and rabbit experimental units. *Lab. Anim.*, 1996, **30**, 193-208.
- REHG J.E., TOTH L.A. Rodent quarantine programs : purpose, principles and practice. *Lab. Anim. Sci.*, 1998, **48**, 438-447.
- REINHARDT V. Common husbandry-related variables in biomedical research with animals. *Lab. Anim.*, 2004, **38**, 213-235.
- ROBERTS S.C. Group-living and consortships in two populations of European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Mammal.*, 1987, **68**, 28-38.

- ROMMERS J., MEIJERHOF R. The effect of different floor types on footpad injuries of rabbit does. In : Proceedings of the 6th world rabbit congress, Toulouse, France, 9-12 July 1996, 431-436.
- SATO K., CHATANI F., SATO S. Circadian and short-term variabilities in blood pressure and heart rate measured by telemetry in rabbits and rats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1995, **54**, 235-246.
- RUSSELL W.M.S., BURCH R.L. The principles of humane experimental technique. Methuen : London, 1959, 238 p.
- SPRIET M.P., GIRARD C.A., FOSTER S.F., HARASIEWICZ K., HOLDSWORTH D.W., LAVERTY S. Validation of a 40 MHz B-scan ultrasound biomicroscope for the evaluation of osteoarthritis lesions in an animal model. *Osteoarthr. Cartil.*, 2005, **13**, 171-179.
- STAUFFACHER M. Group housing and enrichment for breeding fattening and laboratory rabbits. *Anim. Welf.*, 1992, **1**, 105-125.
- STODART E., MYERS K. A comparison of behaviour, reproduction and mortality of wild and domestic rabbits in confined population. *CSIRO Wildl. Res.*, 1964, **9**, 144-159.
- SWALLOW J., ANDERSON D., BUCKWELL A., HARRIS T., HAWKINS P., KIRKWOOD J., LOMAS M., MEACHAM S., PRESCOTT M., OWEN S., QUEST R., SUTCLIFFE R., THOMPSON K. Working group report : guidance on the transport of laboratory animals. *Lab. Anim.*, 2005, **39**, 1-39.
- TOTH L., JANUARY B. Physiological stabilization of rabbits after shipping. *Lab. Anim. Sci.*, 1990, **40**, 384-387.
- TURNER R.J., SELBY J.I., HELD S.D.E., HOWELLS K.J., EVELEIGHT J.R., WOOTTON R.J. Preferred substrates for penned laboratory rabbits. *Anim. Technol.*, 1992, **43**, 185-192.
- WAGNER J.L., HACKEL D.B., SAMSELL A.G. Spontaneous death in rabbits resulting from trichobezoars. *Lab. Anim. Sci.*, 1975, **24**, 826-830.
- WEIHE W.H. The effect of light on animals. In : McSheehy T. (Ed.), Control of the animal house environment. Laboratory Animal Handbooks 7. Laboratory Animals Ltd : London, 1976, 63-76.
- WHARY M., PEPER R., BORKOWSKI G., LARENCE W., FERGUSON F. The effect of group housing on research use of laboratory rabbit. *Lab. Anim.*, 1993, **27**, 330-341.
- WIXON S.K. The role of the IACUC in assessing and managing pain and distress in research animals. In : Lukas V., Podolsky M.L. (Eds), The care and feeding of an IACUC : the organization and management of an institutional animal care and use committee. CRC Press : Boca Raton, 1999, 200 p.