

ENREGISTREMENT DES DONNÉES DE TOXICOLOGIE SUR L'ANIMAL DANS L'INDUSTRIE (RITA): GUIDES POUR L'ÉCHANTILLONNAGE ET LA RECOUPE DE SPÉCIMENS CHEZ LE RAT ET LA SOURIS

(Synthèse table ronde, Congrès AFH, Grasse 2025)

GONCALVES MACHADO Marcia Rafaela¹, BORDIER Nicole¹,
BARALE-THOMAS Erio², ACCART Nathalie³

¹ Bayer SAS - Crop Science Division
Pathology → Mechanistic Toxicology
55 rue Dostoievski - 06560 Sophia Antipolis - France

² Johnson & Johnson - Beerse – Belgique
ORCID: [0000-0002-3799-5692](https://orcid.org/0000-0002-3799-5692)

³ Novartis Pharma AG – Biomedical Research
Diseases of Aging and Regenerative Medicines
Postfach - CH-4057 - Bâle - Suisse
ORCID: [0000-0002-7981-2866](https://orcid.org/0000-0002-7981-2866)

Auteur correspondant: marciarafaela.goncalvesmachado@bayer.com

OPEN ACCESS 

Received: January 27, 2026

Revised: March 10, 2026

Accepted: April 16, 2026

Published: June, 2026

 **CC BY-NC 4.0**

© Association Française d'Histotechnologie 2026

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium for non-commercial purposes, provided the original work is properly cited and the authors are credited.

doi.org/10.25830/afh.rfh.2026.38.1.131

REGISTRY OF INDUSTRIAL TOXICOLOGY OF ANIMAL-DATA (RITA): GUIDANCES FOR SPECIMEN SAMPLING AND TRIMMING IN RATS AND MICE

(Round table report, AFH congress, Grasse 2025)

ABSTRACT

Research has provided protocols and methodological advances that directly address best practices for preserving tissue integrity during organ sampling in rats and mice for regulatory toxicity studies. All of these informations have been collected in documentation under the name of Registry of Industrial Toxicology of Animal-data or RITA. These results focus on optimizing tissue processing, imaging, and analytical techniques to maintain the structural and molecular fidelity of various tissue types. Guides for organ sampling and trimming in rats and mice provide comprehensive instructions for standardizing and improving the quality of tissue preparation in regulatory toxicity studies [1].

This effort is an important aspect of standardisation, which allows the comparability of histopathological evaluations across different studies within the same laboratory or between laboratories. Detailed instructions are also provided, such as the optimal location for tissue preparation, sample size, section orientation, and number of sections to be prepared. Specific guidelines cover various organ systems in a series of three initial articles [2, 3, 4]. The guides also provide technical guidance for preparatory techniques during autopsy, fixation and recut, facilitating daily work in the histotechnology laboratory and promoting intra- and inter-study reproducibility [5].

These guides will be presented, and we will discuss the benefits of implementing these recommendations in the lab and the constant advances in this field.

KEY WORDS

RITA, Sampling, Trimming, Specimen.

RÉSUMÉ

De très nombreuses recherches ont fourni des protocoles et des avancées méthodologiques qui abordent directement les meilleures pratiques pour préserver l'intégrité des tissus lors de l'échantillonnage d'organes chez le rat et la souris dans le cadre des études de toxicologie réglementaire. Toutes ces informations ont été collectées dans une documentation connue sous le nom de Registry of Industrial Toxicology of Animal-data ou RITA. Ces résultats mettent l'accent sur l'optimisation du traitement des tissus, de l'imagerie et des techniques analytiques pour maintenir la fidélité structurale et moléculaire de divers types de tissus. Les guides pour l'échantillonnage et la recoupe d'organes chez le rat et la souris fournissent des instructions complètes pour normaliser et améliorer la qualité de la préparation des tissus dans les études de toxicité réglementaires [1].

Cet effort constitue un aspect important de la standardisation, qui permet alors la comparabilité des évaluations histopathologiques à travers différentes études au sein d'un même laboratoire ou entre laboratoires. Des instructions détaillées sont aussi fournies, comme la localisation optimale pour la préparation des tissus, la taille de l'échantillon, l'orientation de la section et le nombre de sections à préparer. Des directives spécifiques couvrent divers systèmes d'organes dans une série de trois articles initiaux [2, 3, 4]. Les guides fournissent également des conseils techniques pour les techniques préparatoires lors de l'autopsie, de la fixation et de la recoupe, facilitant les techniques de routine et favorisant la reproductibilité intra et inter-études [5].

Ces guides seront présentés et nous débattrons des avantages liés à la mise en place de ces recommandations au sein du laboratoire ainsi que des avancées constantes dans ce domaine.

MOTS CLÉS

Échantillonnage, Recoupe, RITA, Spécimen.

DÉFINITION

Registry of Industrial Toxicology of Animal-data (RITA) est un registre de données en toxicologie animale qui permet de centraliser la collecte de données historiques issues d'animaux témoins utilisés dans les études de cancérogénicité des rongeurs provenant de différents laboratoires, en exploitant l'expertise et les ressources partagées. Bien qu'ils travaillent en collaboration avec NACAD (North America Control Animal Database) et INHAND (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria), nous retenons essentiellement le nom RITA, qui représente l'initiative phare de ce partenariat. De ce registre en découle un guide qui a été mis en place afin de standardiser la réalisation des prélèvements histologiques au cours de l'autopsie et de la recoupe des prélèvements.

Bien que l'idée première de RITA était de standardiser la recoupe des tissus issus d'études de carcinogénèse, les guides ont été également utilisés dans les études de toxicologie en général. Les données RITA sont le fruit d'une coopération internationale unique entre des entreprises chimiques et pharmaceutiques et une organisation à but non lucratif. Il est géré par l'Institut Fraunhofer de toxicologie et de médecine expérimentale (ITEM) de Hanovre [5]. L'examen inter-organisationnel des études signifie que l'évaluation histopathologique des spécimens (en particulier des tumeurs) répond à des normes optimisées en matière de fiabilité, de robustesse et de qualité.

RITA est bien plus qu'une archive de données. L'effort conjoint des participants, appartenant pour la plupart à des départements de toxicologie et de sécurité de grandes sociétés pharmaceutiques, a permis de créer une plateforme de communication, sur laquelle se déroulent des examens microscopiques avec des microscopes à plusieurs têtes ainsi que des tables rondes, réunions d'experts pour la conduite et l'évaluation des études de cancérogénicité chez les rongeurs, y compris la conception de l'étude, les procédures techniques, les approches de diagnostic, le développement de la plateforme matérielle de base de données et la reconnaissance par les organismes de réglementation dont la majorité des participants font partie.

Grâce à ces caractéristiques, RITA facilite la normalisation des prélèvements pour l'analyse histopathologique des études de toxicologie, incluant des informations sur des niveaux de coupes spécifiques de certains organes. De telles études sont demandées par les autorités réglementaires dans le cadre de l'évaluation des risques chimiques ou pharmaceutiques pour l'homme.

ORGANISATION



L'objectif de RITA est d'optimiser la comparabilité et l'interprétation des données. Pour cela, RITA répond à 3 défis majeurs : la collecte, l'analyse et l'accessibilité des données sur les animaux dans l'industrie. L'architecture du site web [6] et l'interface utilisateur permettent d'accéder aux pages publiques concernant les autopsies et la recoupe ainsi que la nomenclature et les critères diagnostiques en pathologie toxicologique [7].

La collecte de données est standardisée grâce à la plateforme, ce qui garantit une cohérence dans les informations recueillies. Les données sont accessibles grâce à leur centralisation, ce qui permet à tous les acteurs de l'industrie de collaborer plus efficacement. Des outils d'analyse avancés sont proposés par RITA. Ils englobent entre autres la conception des études, les procédures techniques, les approches de diagnostic et sont reconnus par les agences de réglementation. Cela facilite l'intégration et la comparaison des données à travers différents systèmes et régions géographiques.

Les idées ont été présentées et commentées au fur et à mesure, suscitant des discussions portant sur des retours d'expérience très riches et complémentaires. Grâce à ces exercices d'intelligence collective toute une liste de bonnes pratiques a pu être collectée et chaque session s'est terminée par la conviction d'actions possibles, simples, pratiques et souvent économiques.

EXEMPLES D'APPLICATION

Les techniques standardisées et la reproductibilité des résultats qui en découle sont un bénéfice pour les chercheurs aussi bien dans l'industrie que dans la recherche académique. L'amélioration de la qualité des données en autopsie et en histologie, la facilitation de la collaboration entre les chercheurs permettent l'optimisation des processus de recherche et développement.

Nous exposons ici l'exemple de la gestion d'un échantillon de cerveau. Le site RITA [6] permet l'accès en cliquant sur l'icône  à une liste d'organes ou sur l'icône  à une liste de systèmes (respiratoire, gastro-intestinal, etc.).

Chaque page est ensuite organisée de la même manière avec les espèces étudiées, les parties observées, les localisations de chaque partie, les sections et leur orientation, des remarques concernant l'enrobage par exemple. Chaque planche contient des images macroscopiques orientées et contenant des indications pour la recoupe (**Figure 1**).

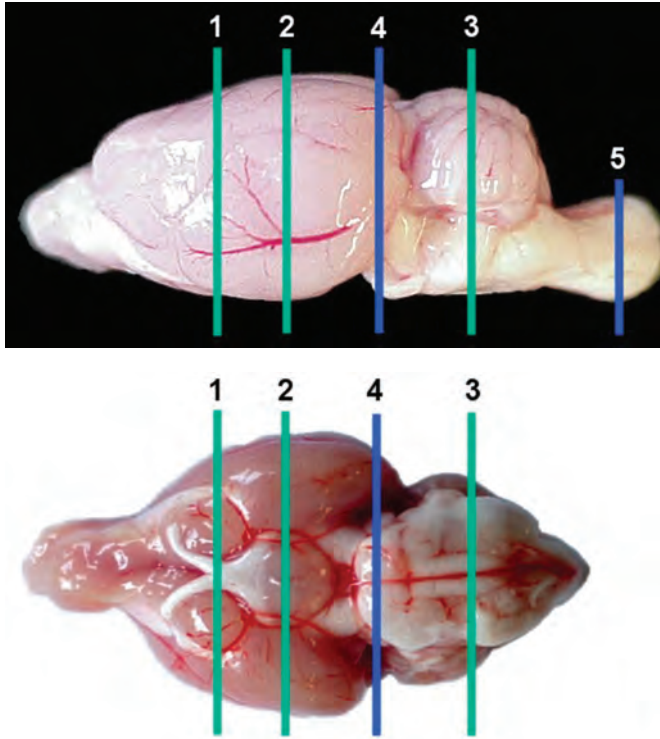


Figure 1 : Cerveau de souris en vue latérale (haut) ou en vue ventrale (bas). Les localisations de recoupe sont matérialisées par les lignes verticales de 1 à 5. La localisation 1 correspond au chiasma optique, 2 à la base de l'hypothalamus postérieur, 3 se situe à mi-cervelet et moelle allongée, les localisations optionnelles sont 4 sur le pont au milieu de sa protrusion et finalement 5 pour la moelle épinière crâniale cervicale.

Puis la planche suivante correspond aux coupes histologiques réalisées après inclusion en paraffine des tranches de cerveau dont la face antérieure a été placée au fond des moules d'inclusion, les rendant directement accessibles (**Figure 2**).

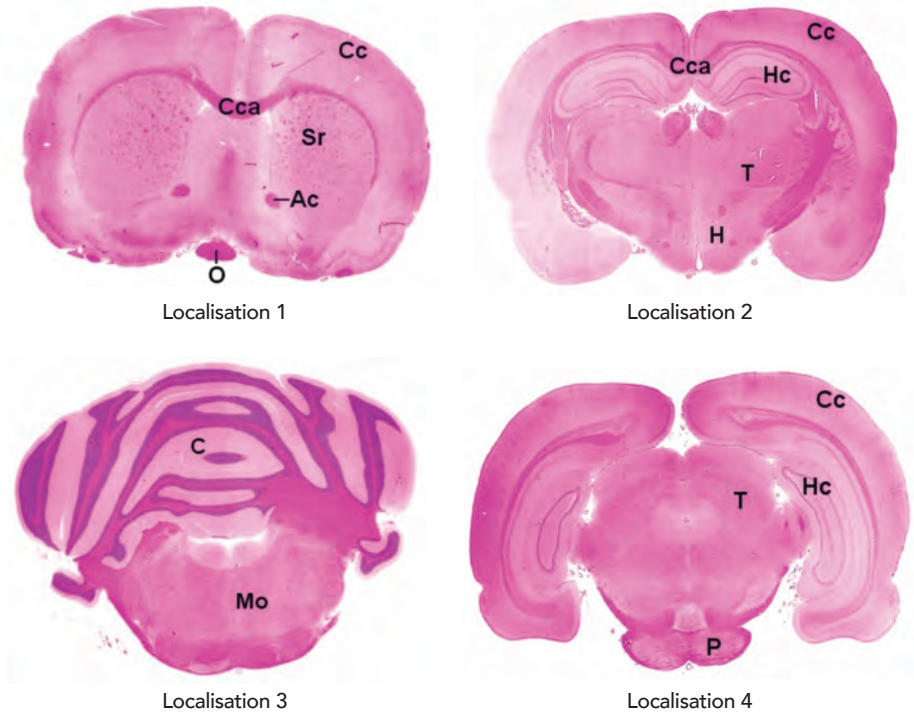


Figure 2 : Coupes histologiques de cerveau de souris colorées à l'Hémathoxyline-Eosine. Encéphale en localisation 1, encéphale en localisation 2, cervelet et moelle allongée en localisation 3, et finalement encéphale et pont en localisation 4. Abréviations utilisées : **Ac:** commissure antérieure, **C:** cervelet, **Cc:** cortex cérébral, **Cca:** corps calleux, **H:** hypothalamus, **Hc:** hippocampe, **Mo:** moelle allongée, **O:** chiasma optique, **P:** pont, **T:** thalamus.

Puis suivent les recommandations comme par exemple des informations sur les moules pour une aide à la recoupe précise (**Figure 3**).

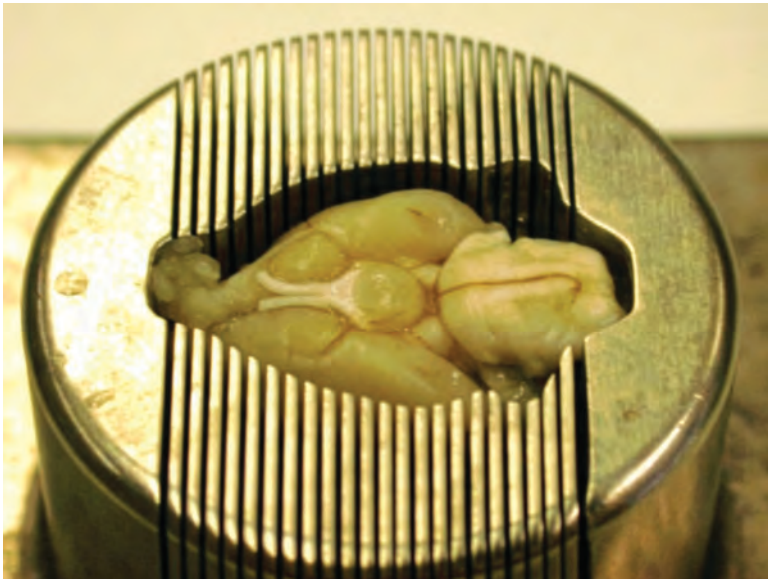


Figure 3 : Moule pour la recoupe coronale de cerveau (Coronal Brain Matrix System, Semrau GmbH und Co, 45549 Sprockhoevel, Germany).

On trouve aussi les recommandations pour l'usage de ce type de coupes comme le choix de l'axe de recoupe, coronal ou sagittal (transversal) afin de rechercher des caractéristiques qui sont plutôt uni- ou bilatérales et symétriques ou non. De même le choix des aires cérébrales d'intérêt peut être dicté par le fait que la neurotoxicité, incluant l'oncogénicité, sont plutôt retrouvées dans certaines régions du cerveau comparées à d'autres régions. Pour finir, des références sont aussi listées ainsi que les indications des autorités de santé.

Prenons un autre exemple de standardisation qui concerne les données quantitatives sur la prolifération cellulaire qui est partie intégrante de l'évaluation des risques de nombreux composés pharmaceutiques, chimiques et agrochimiques. Il n'existait pas de guides techniques pour la réalisation d'études sur la prolifération cellulaire jusqu'à ce qu'un groupe de travail RITA-CEPA (Cell Proliferation and Apoptosis) constitué de pathologistes se forme dans le but d'élaborer des recommandations pour la réalisation d'études sur ce sujet.

C'est ainsi qu'un guide général BrdU ainsi que les guides spécifiques aux organes pour les hépatocytes, les cellules folliculaires de la glande thyroïde et les cellules épithéliales tubulaires rénales chez le rat ont vu le jour. Aujourd'hui, RITA-CEPA dispose de guides pour les études de prolifération des cellules BrdU dans 20 organes ainsi que pour les études avec le PCNA comme marqueur de prolifération et pour les études d'apoptose avec la technique TUNEL. Les informations pertinentes provenant de plus de 500 publications sélectionnées sont organisées dans une structure de base de données afin de faciliter la traçabilité. Les membres du groupe CEPA continuent leur travail par la préparation des guides d'organes et élargiront la série pour d'autres marqueurs de prolifération, par exemple le Ki-67. L'adhésion au groupe CEPA est ouverte à toutes les organisations industrielles qui développent des produits chimiques, agrochimiques ou pharmaceutiques [8].

DÉFIS ET PERSPECTIVES

Il existe des défis liés à l'implémentation de RITA. En effet cela nécessite de la formation et l'adoption de nouvelles méthodologies, changements qui peuvent introduire certains coûts. RITA est un exemple concret d'évolution constante de ce type de pratiques de laboratoire. Mais ce n'est pas le seul. L'évolution et l'amélioration des techniques sont constamment décrites dans les publications. Ainsi sont décrits l'Histo-LOOP, nouvel outil d'enrobage en paraffine des tissus creux, remplaçant la technique du "Swiss Roll" [9] ou plus récemment des études d'optimisation du traitement du tissu et des protocoles de préservation des tissus [10, 11, 12]. L'intégrité du tissu osseux est obtenue par un protocole détaillé pour l'analyse *ex vivo* de l'os. Le protocole met l'accent sur une manipulation, une fixation et un traitement soigneux des tissus afin de préserver la structure osseuse et la composition cellulaire, garantissant une évaluation précise de l'intégrité osseuse [10]. L'échantillonnage du nerf optique chez les rongeurs est obtenu par un protocole qui décrit des méthodes précises de dissection, post-fixation et cryosection. L'utilisation de cryosections longitudinales et de microscopie électronique en coupe transversale, combinée à une coloration immunohistochimique, est mise en avant pour maintenir l'intégrité de la myéline et des axones, permettant une évaluation pathologique régionale fiable [11]. Enfin la manipulation optimale des tissus musculaires permet le traçage de la lignée macrophagique pour les macrophages associés à la régénération dans les muscles squelettiques de souris.

Le protocole détaille les étapes des blessures musculaires, du traitement des tissus et de l'isolation cellulaire. Le protocole souligne l'importance de l'induction standardisée des blessures, du traitement rapide des tissus et de l'isolement cellulaire doux pour préserver l'intégrité tissulaire et cellulaire lors du phénotypage en aval [12].

CONCLUSION

La discussion au cours de cette table ronde a mené nos participants à exposer les difficultés de standardisation au sein de leurs laboratoires, et à mentionner leur intérêt pour les techniques exposées. Nous espérons avoir suscité la curiosité de nos congressistes pour ces techniques et leur intérêt à les implémenter au sein de leurs structures. Nous avons également proposé de publier des articles similaires pour l'application des recommandations RITA sur d'autres espèces d'animaux de laboratoire, afin d'étendre ces techniques dans le cadre du travail sur des animaux différents des rongeurs comme les mini-porcs par exemple.

RÉFÉRENCES

- [1] BAHNEMANN R., *et al.* RITA--registry of industrial toxicology animal-data--guides for organ sampling and trimming procedures in rats. *Exp Toxicol Pathol*, 1995, **47**(4), 247-266. doi.org/10.1016/S0940-2993(11)80259-9.
- [2] RUEHL-FEHLERT C., *et al.* RITA Group, NACAD Group. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice--part 1. *Exp Toxicol Pathol*, 2003, **55**(2-3), 91-106. doi.org/10.1078/0940-2993-00311.
- [3] KITTEL B., *et al.* RITA Group, NACAD Group. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice--Part 2. A joint publication of the RITA and NACAD groups. *Exp Toxicol Pathol*, 2004, **55**(6):413-431. doi.org/10.1078/0940-2993-00349.
- [4] MORAWIETZ G., *et al.* RITA Group, NACAD Group. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice--Part 3. A joint publication of the RITA and NACAD groups. *Exp Toxicol Pathol*, 2004, **55**(6), 433-449. doi.org/10.1078/0940-2993-00350.
- [5] Pathology - Fraunhofer ITEM. https://www.item.fraunhofer.de/en/services-expertise/chemical-safety-assessment/toxicological_testing/pathology.html
- [6] Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice. <https://reni.item.fraunhofer.de/reni/trimming/>
- [7] <https://www.goreni.org>
- [8] NOLTE T., *et al.* Standardized assessment of cell proliferation: the approach of the RITA-CEPA working group. *Exp Toxicol Pathol*, 2005, **57**(2), 91-103. doi.org/10.1016/j.etp.2005.06.002.
- [9] NILCHAM P., *et al.* Histo-LOOP: A Novel Embedding Tool for Standardizing, Simplifying, and Advancing Histological Tissue Preparation. *J Histochem Cytochem*, 2025, **73**(3-4):97-107. doi.org/10.1369/00221554251329978.
- [10] LEWIS J. W., *et al.* Protocol for assessing the structural architecture, integrity, and cellular composition of murine bone ex vivo. *STAR Protoc*, 2025, **6**(2):103843. doi.org/10.1016/j.xpro.2025.103843.
- [11] MEY G. M. *et al.* Protocol for assessing regional pathology in the rodent optic nerve using longitudinal cryosections and cross-sectional electron microscopy. *STAR Protoc*, 2025, **6**(2):103860. doi.org/10.1016/j.xpro.2025.103860.
- [12] SOUSA N. S. *et al.* Protocol for *in vivo* lineage tracing of regeneration-associated macrophages from injured skeletal muscle of adult mice. *STAR Protoc*, 2025, **6**(2):103844. doi.org/10.1016/j.xpro.2025.103844.