

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-101
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Etude de l'impact de l'exposition prénatale à l'alcool sur le développement et la maturation du cortex.
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	19/05/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	19/05/20 -> 19/05/25
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, à la fin du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Ethanol, exposition prénatale, FASD, cortex, neurobiologie du développement
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : oui</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : non</p> <p>Test réglementaire et production de routine : non</p> <p>Protection de l'environnement naturel dans l'intérêt de la santé ou du bien-être de l'homme ou de l'animal : non</p> <p>Conservation des espèces : non</p> <p>Enseignement supérieur ou formation : non</p> <p>Enquête médico-légale : non</p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : non</p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : non</p>

Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	<p>La consommation d'alcool durant la grossesse perturbe le développement du fœtus. Les effets les plus dévastateurs sont observés au niveau du développement cérébral, menant à des déficits cognitifs et comportementaux, tels que des problèmes d'apprentissage, de mémoire, de concentration, ... La forme clinique la plus grave est appelé Syndrome d'alcoolisation foetale (SAF) et représente une des causes les plus fréquentes de déficience intellectuelle non-héréditaire. Cependant, les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de ces défauts ne sont pas encore bien compris. Des études ont montré que l'exposition prénatale à l'alcool peut perturber le développement du cortex cérébral en affectant différents processus tels que la survie, la prolifération et la migration neuronale. Mais jusqu'à maintenant, il n'y a pas de mécanismes clairs qui expliquent comment l'alcool perturbe ces différents processus.</p> <p>Le but de ce projet est donc de comprendre comment l'éthanol interfère avec la corticogenèse et plus particulièrement, le développement des neurones de projection (représentant 80% des neurones corticaux). Pour cela, nous utiliserons un modèle murin d'exposition prénatale à l'éthanol dans lequel les souris gestantes consomment volontairement une solution d'éthanol 20% (4h par jour) afin d'avoir un modèle aussi proche que possible de la physiologie humaine. Nous étudierons comment l'alcool affecte la prolifération, la migration et la différenciation des neurones de projection ainsi que les mécanismes expliquant ces potentiels défauts, une fois identifiés.</p>
Quels sont les avantages potentiels susceptibles de découler de ce projet (quelles avancées de la science pourraient-elles être attendues ou comment les humains, les animaux ou les plantes pourraient-ils bénéficier du projet)? (1000 caractères maximum)	Malgré les recommandations, un nombre non négligeable de femmes enceintes continuent à consommer de l'alcool et la prévalence d'individus atteints de troubles du spectre de l'alcoolisation foetale reste important. Il est donc nécessaire de continuer à identifier les mécanismes moléculaires de l'alcool afin d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques. Avec ce projet, nous avons pour objectif de contribuer de manière significative à notre compréhension actuelle sur la physiopathologie des troubles du spectre de l'alcoolisation foetale.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris mus musculus
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	218
Dans le contexte de ce qui est fait aux animaux, quels sont <u>les effets négatifs attendus</u> sur les animaux, <u>le niveau de gravité</u> probable ou attendu et <u>le sort</u> des animaux?	Le protocole d'administration d'éthanol utilisé dans ce projet n'a pas été montré pour engendrer un mal-être ou une souffrance pour les animaux (consommation volontaire). Les femelles gestantes traitées à l'éthanol seront euthanasiées à différents stades gestationnels dans le but de récupérer les embryons pour les analyses histologiques et moléculaires nécessaires à l'étude. Une partie des nouveaux-nés sera gardée d'une part pour des études histologiques et d'autre part, pour des études comportementales. L'ensemble de ces tests comportementaux n'engendrent ni douleur, ni stress. Les animaux seront euthanasiés à la fin des tests.
Application des 3Rs	
1. Remplacement (1000 caractères maximum)	

Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées	L'utilisation de cellules en culture ne permet pas de reproduire leur comportement tel qu'il est dans tout l'organisme. De plus, la plupart des défauts causés par l'exposition prénatale à l'alcool ne peuvent pas être caractérisés au niveau unicellulaire et doivent être étudiés au niveau de l'organisme entier afin de pouvoir identifier les dommages structurels et / ou fonctionnels. Les mécanismes impliqués dans les lésions cérébrales induites par l'éthanol mettent en jeu plusieurs types cellulaires dans différentes structures cérébrales en développement qu'il est impossible de reproduire in vitro. Il est donc indispensable d'associer aux études in vitro des études chez l'animal entier qui reproduit la pathologie humaine.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Le modèle murin de consommation d'alcool utilisé dans ce projet entraîne une mortalité proche de zéro, ce qui permet de diminuer le nombre d'animaux par groupe. Le nombre d'animaux utilisés par groupe et au total a été calculé à l'aide du programme statistique G power. Nous avons réalisé des t tests et des ANOVA en utilisant le « coefficient effect size » calculé sur base de résultats publiés.
3. Raffinement (1000 caractères maximum) Expliquez le choix des espèces animales et pourquoi le(s) modèle(s) animal(aux) utilisé(s) sont les plus raffinés, eu égard aux objectifs scientifiques	La similarité de physiologie du développement chez la souris par rapport à l'humain représente un avantage non négligeable qui justifie que la souris soit l'espèce préférentielle pour la réalisation des modèles neuropathologiques comme dans ce projet. Le modèle murin offre également la possibilité d'avoir accès aux animaux génétiquement modifiés pour d'éventuelles analyses mécanistiques. Il a également été montré que la souris reproduit les défauts cliniques observés chez les individus atteints de troubles du spectre de l'alcoolisation foetale, faisant de la souris un excellent modèle pour l'étude de l'impact de l'exposition prénatale à l'alcool sur le développement cérébral.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Les animaux seront observés avec attention quotidiennement. La plupart des expériences de ce projet n'a pas été montrée pour engendrer de douleur chez les animaux. Cependant, il peut arriver que des animaux soient sporadiquement altérés, ce qui est détecté à travers les points limites suivants : la posture de l'animal (prostration), poil hirsute, amaigrissement, arrêt du toilettage. La détection de ces points limites entraînera une mise à mort anticipée. En ce qui concerne les souris gestantes opérées, elles recevront un analgésique à effet prolongé pour limiter la douleur suite à l'opération et une surveillance accrue se fera dans les jours suivants l'expérience. On observe généralement que les souris présentent une locomotion normale et recommencent à s'alimenter et à boire presque immédiatement après leur réveil. Si la souris présente des signes de saignements (signe d'avortement) ou des signes d'infection, elle sera euthanasiée. Cependant, la fréquence des avortements est rare, moins d'1 femelle sur 20.