

Numéro d'agrément du laboratoire	2018-46
Titre du projet	Identification des altérations de traduction synaptique dans le cortex préfrontal induites par la consommation d'alcool pendant l'adolescence
Mots Clés (maximum 5 mots)	alcool - adolescent - cortex préfrontal - traduction
Durée du projet:	5
Objectif du projet:	Recherche fondamentale
Espèces animales utilisées:	mus musculus
Nombre approximatif d'animaux pour la totalité du projet:	250
Description des objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (700 caractères maximum):	Pendant l'adolescence a lieu la maturation du cortex préfrontal (PFC). L'alcool est la substance toxique la plus consommée chez les adolescents, avec des conséquences néfastes pour la maturation du PFC, menant à des déficits des fonctions exécutives, qui s'accompagnent de troubles du comportement, problèmes psychologiques et déficits neurocognitifs. Cependant, les mécanismes par lesquels l'alcool interfère avec la maturation du PFC sont méconnus. L'alcool usurpe les mécanismes moléculaires de la mémoire dans les circuits neuronaux impliqués dans la motivation et la prise de décisions. Ceux-ci nécessitent une plasticité synaptique qui dépend de la traduction locale de protéines. Ce projet propose d'étudier les modifications induites par l'alcool au niveau du translatome synaptique de populations neuronales spécifiques dans le PFC des adolescents.
Avantages potentiels susceptibles de découler de ce projet (quelles avancées de la science pourraient-elles être attendues ou comment les humains ou les animaux pourraient-ils bénéficier du projet)? (700 caractères maximum):	Le but de cette étude est de comprendre comment l'exposition à l'alcool durant l'adolescence interfère avec la traduction locale de protéines dans le PFC en maturation, et comment elle conduit à des problèmes cognitifs et comportementaux à l'âge adulte. Ce projet permettra d'apporter de nouveaux arguments clairs et constructifs contre la libre consommation d'alcool chez les adolescents. Il permettra également de mieux comprendre les patients adultes alcooliques et adapter leur traitement en ciblant le cortex préfrontal et les fonctions exécutives.
Niveau de gravité attendu (dans le contexte de ce qui est fait aux animaux, quels sont les effets négatifs attendus sur les animaux) et devenir des animaux?	Les souris boivent volontairement de l'alcool, sans restriction de nourriture ou de boisson. Les tests comportementaux envisagés n'impliquent ni douleur ni souffrance ou inconfort. Les souris qui recevront une unique infusion intra-PFC de lentivirus seront anesthésiées, recevront un analgésique et seront monitorées de près dans les heures et jours suivant l'opération. Toutes les souris seront euthanasiées.
Application des 3Rs: 1. Remplacement (Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées)	La grande majorité des études des conséquences délétères de l'exposition à l'alcool ont été décrites chez les souris et rats. De plus la similarité de physiologie du développement cortical chez la souris par rapport à l'humain est la raison pour laquelle l'espèce murine est la plus utilisée pour la réalisation des modèles neuropathologiques. Le modèle murin offre également la possibilité d'avoir accès à des animaux génétiquement modifiés pour d'éventuelles analyses mécanistiques. Finalement, les souris C57Bl/6 consomment volontairement de l'alcool 20%, sans avoir recours à une privation de nourriture ou autres méthodes d'administration plus agressives (injection, gavage....).
Application des 3Rs: 2. Réduction Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie (600 caractères maximum)	Les modèles murins de consommation d'alcool entraînent une mortalité proche de zéro, ce qui permet de diminuer le nombre d'animaux par groupe. Une collaboration interne dans le laboratoire permet d'utiliser certains animaux en commun.
Application des 3Rs: 3. Raffinement 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 Expliquez les mesures générales prises pour minimiser la douleur des animaux.(600 caractères maximum)	Les animaux seront observés quotidiennement, avec une surveillance accrue durant les phases d'ingestion d'alcool et régulièrement jusqu'à la date prévue de l'euthanasie. Si les animaux présentent des problèmes comportementaux sévères liés à l'exposition à l'éthanol, ceux-ci seront euthanasiés rapidement. Divers éléments seront évalués : - Aspect et qualité du nid - Aspect du pelage : poils hérissés - Immobilité, prostration seront considérés comme des signes de souffrances. Les protocoles utilisés n'engendrent pas de mal-être ou souffrance pour 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 euthanasie anticipée. Pour les souris ayant subi une chirurgie, celles-ci recevront un analgésique et seront observées toutes les heures pendant les 6 heures suivant l'opération. En cas de mal-être, elles seront euthanasiées rapidement (en général cela arrive endéans les 5 heures suivant l'opération).