



UNIVERSITÉ
LAVAL

Direction des services vétérinaires

Procédure normalisée de fonctionnement

Objet : Modèle d'irradiation chez la souris	Numéro : M-7
Portée : Ceci est une directive de la Direction des services vétérinaires à l'intention des utilisateurs et du personnel des animaleries de l'Université Laval (campus et centres de recherche affiliés).	
Préparée par Geneviève Fortin Simard <i>Vétérinaire clinicienne, Direction des services vétérinaires</i>	Date : 25 juillet 2018
Modifiée par Geneviève Fortin Simard <i>Vétérinaire clinicienne, Direction des services vétérinaires</i>	Date : 22 février 2019
Révisée par Anne-Marie Catudal <i>Vétérinaire clinicienne, Direction des services vétérinaires</i>	Date : 18 juin 2019
But : Décrire la procédure d'irradiation chez la souris.	Version 2

Généralités

- L'exposition à des radiations tue les cellules en division rapide de l'animal, comme les cellules hématopoïétiques et les cellules du tractus gastro-intestinal. Le sujet devient donc immunosupprimé.
- Cette procédure permet notamment les greffes de moelle osseuse, l'implantation de cellules tumorales et la production d'animaux chimères.
- Lorsque possible, l'utilisation des modèles de souris immunosupprimées disponibles commercialement (ex. NCG de Charles River, NSG de JAX, NOG de Taconic) doit être préconisée.
- Les souris irradiées doivent être hébergées sous conditions stériles (nourriture, litière, eau et cage stériles) aussi longtemps que le système immunitaire demeure non fonctionnel.
- Toute manipulation doit être effectuée sous une enceinte biologique lors des trois premières semaines suivant l'irradiation.
- Un changement de cage hebdomadaire est nécessaire pour éviter les infections.
- L'usage d'antibiotiques ne diminue pas nécessairement le taux de complications. Leur administration n'est donc pas encouragée.

Procédures

Période pré-irradiation

- Offrir une période d'acclimatation de 3 jours à la nourriture humide (nourriture en poudre avec de l'eau ou DietGel® Boost). Faire de même avec les bouteilles d'eau si les souris sont hébergées dans des cages avec système d'eau automatisé.
- Pour les souris irradiées à des doses létales, utiliser obligatoirement le DietGel® Boost comme nourriture humide.
- Si des antibiotiques sont administrés, débiter le traitement 3 jours avant l'irradiation. L'administration d'antibiotiques n'est toutefois pas obligatoire.
 - MediGel® TMS (triméthoprime et sulfaméthoxazole; 260 ppm + 1300 ppm) : Retirer la bouteille d'eau. Administrer 1 cupule MediGel® TMS par cage de 5 souris. Remplacer les cupules aux 3 jours. Vérifier à tous les jours qu'une quantité suffisante de gel est présente afin d'éviter toute déshydratation. Administrer pendant 2 semaines post-irradiation.
- Injecter des fluides réchauffés à l'animal avant le début de l'irradiation (1 ml de lactate de Ringer (LRS) par voie sous-cutanée).

Irradiation

- Déterminer la dose d'irradiation en fonction de la lignée de souris utilisée et de l'expérimentation effectuée. Réaliser une étude pilote avant le début d'une nouvelle étude pour déterminer la dose adéquate, à moins que des références claires soient disponibles dans la littérature.
- Irradier les souris dans la cage prévue à cet effet, puis les transférer immédiatement dans leur cage d'hébergement. Le transfert dans une cage stérile devra se faire le plus rapidement possible, sous une enceinte biologique.
- Lors de greffe de moelle osseuse, administrer l'inoculum un maximum de 3 à 10 heures post-irradiation.

Traitements et suivi post-irradiation

- Faire un suivi rapproché de l'animal dans les 24 heures post-irradiation.
- Injecter des fluides réchauffés à l'animal 24 heures après l'irradiation (1 ml de LRS sous-cutané).
- Offrir une nourriture humide à l'animal et la remplacer chaque jour pour les premiers 14 jours post-irradiation.
- Faire le premier suivi de poids au jour 3 après l'irradiation.
- Faire le suivi du poids aux 2 ou 3 jours seulement, pour éviter les mortalités causées par le stress des manipulations.

- Perte de poids : Il est fréquent qu'une perte de poids soit présente pendant la première semaine. Un regain devrait ensuite être observé. Se référer au Tableau 1 pour le suivi requis.

Tableau 1 : Suivi de la perte de poids

Pourcentage de perte de poids par rapport au poids initial (%)	Suivi	Actions
< de 15 %	Suivi de poids aux 3 jours	Continuer les traitements de support
Entre 15-19 %	Suivi de poids aux 2 jours (48 h)	Continuer les traitements de support
20 % et plus	Si l'animal commence à reprendre du poids 48 h plus tard	Continuer les traitements de support
	Si l'animal continue à perdre du poids 48 h plus tard	Euthanasie

- Faire un suivi quotidien du pointage pour les premiers 14 jours post-irradiation à l'aide du Tableau 2.

Tableau 2 : Charte pour le suivi de santé des souris irradiées

Posture		Yeux		Niveau d'activité	
0	Normale	0	Yeux ouverts (> 75 %)	0	Normal
1	Dos légèrement courbé	1	Yeux partiellement ouverts (50-75 %)	1	Légère diminution
2	Dos modérément courbé	2	Yeux partiellement fermés (25-50 %)	2	Moyenne diminution
3	Dos sévèrement courbé	3	Fermeture complète (< 25 %)	3	Forte diminution ou absence d'activité

- Un animal moribond ou un animal avec un pointage de plus de 7 nécessite une euthanasie.
- Un animal dont le pointage ne s'améliore pas après 14 jours post-irradiation devrait être euthanasié.

Tableau 3 : Syndrome d'irradiation aiguë chez les souris soumises à l'irradiation corporelle totale

Perte de poids	Léthargie, diarrhée, et anorexie pouvant mener à une perte de poids qui atteint un pic vers 7-10 jours post-irradiation. La récupération se fait habituellement en 2-3 semaines.
Anémie, leucopénie et thrombocytopénie	La destruction des cellules sanguines et des plaquettes produit un état d'immunosuppression et des problèmes de coagulation.
Destruction des cellules gastro-intestinales	Perte de sang au niveau du tractus gastro-intestinal et translocation des bactéries du tractus gastro-intestinal vers le reste du corps pouvant produire une bactériémie sévère.
Maladie du greffon contre l'hôte (rejet de greffe)	Si la dose de l'irradiation est trop basse, la greffe de moelle osseuse sera rejetée par les cellules de l'hôte.
Perte de pigmentation	Les poils des souris C57BL/6 peuvent devenir gris après l'irradiation.
Perte de dents	Une perte des incisives après l'irradiation menant à l'incapacité de s'alimenter peut être une cause de perte de poids.

Références

McGill University, *SOP 615.03 – Post-irradiation care*, 2015.

Duran-Struuck, R, Dysko, RC, *Principles of Bone Marrow Transplantation (BMT): Providing Optimal Veterinary and Husbandry Care to Irradiate Mice in BMT Studies*. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2009.

Boston University, *Irradiation of Rodents*, 2014.

Nunamaker et al., *Endpoint Refinement for Total Body Irradiation of C57Bl/6 Mice*, Comparative Medicine, 2013.

Mises à jour de la PNF		
Version 2	18 juin 2019	Retrait des antibiotiques dans l'eau et ajout du MediGel® TMS. Clarification du suivi de poids avec l'ajout du Tableau 1.