

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-68
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Etude des pathologies liées à la protéine Tau dans la moëlle épinière chez la souris
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	3/12/20
Durée du projet (date de début et de fin)	Deux ans (du 01/01/2021 au 31/12/2022)
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, au terme du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Protéine Tau, traumatisme, moelle épinière, modèle murin
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : oui/non</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : oui/non</p> <p>Test réglementaire et production de routine : oui/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 : oui/non</p> <p>Conservation des espèces : oui/non</p> <p>Enseignement supérieur ou formation : oui/non</p> <p>Enquête médico-légale : oui/non</p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : oui/non</p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : oui/non</p>
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	<p>Notre laboratoire s'intéresse au lien qu'il pourrait exister entre des traumatismes de la moëlle épinière et l'apparition de maladies liées à la protéine Tau. Ces maladies correspondent à des démences accompagnées ou non de troubles moteurs. La protéine Tau est une protéine de structure pour les neurones, mais dans ces pathologies, la protéine subit des modifications inhabituelles et forme des agrégats qui ne peuvent être éliminés. Ces agrégats causent la mort des neurones et sont en plus capables de se propager dans le tissu nerveux. Des études récentes ont démontré que des chocs répétés du cerveau favorisaient/accéléraient l'apparition de ces agrégats. Ces anomalies ont pu être constatées chez des sportifs pratiquant des sports de contact violents et subissant des chocs traumatiques répétés au niveau du crâne. Notre étude permettrait d'évaluer si des traumatismes modérés et répétés au niveau de la moëlle épinière peuvent induire une pathologie similaire et si elle est également sujette à propagation. Pour cela, nous développerons un modèle de traumatisme de la moëlle épinière chez des souris chez qui nous étudierons l'évolution des anomalies de la protéine Tau.</p>

Quels sont les avantages potentiels susceptibles de découler de ce projet (quelles avancées de la la science pourraient-elles être attendues ou comment les humains, les animaux ou les plantes pourraient-ils bénéficier du projet)? (1000 caractères maximum)	<p>Au niveau fondamental, cette étude nous permettra d'évaluer si des traumatismes répétés et légers de la moëlle épinière peuvent être à l'origine de l'apparition ou aggravation d'une maladie liée à la protéine Tau et si celle-ci est capable de se disséminer.</p> <p>A long terme, si l'étude se concluait par l'observation d'une pathologie liée à protéine Tau suite aux traumatismes, nous pourrions alors faire un meilleur suivi des personnes touchées par des traumatismes de la moëlle épinière pour détecter l'apparition d'une tauopathie chez ces personnes considérées alors comme à risque.</p>
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	168
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?	<p>Les effets négatifs attendus seront principalement dus à la chirurgie durant laquelle une incision de la peau et des muscles dorsaux sera réalisée ainsi que le retrait de la partie dorsale de la vertèbre cervicale numéro 5. Le traumatisme appliqué sur la moëlle épinière des animaux correspond à une douleur considérée comme modérée. Néanmoins étant donné que l'étude se penche sur l'analyse de traumatismes répétés, nous considérons ici que l'inconfort est sévère. C'est pourquoi les animaux seront traités avec un anti-douleur morphinique.</p> <p>A la fin de l'expérimentation, les animaux seront euthanasiés.</p>
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	<p>Aucune méthode alternative ne peut être utilisée ici pour plusieurs raisons :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traumatisme de la moëlle épinière est un traumatisme très complexe, partagé en plusieurs étapes et dont les conséquences sont le fruit de multiple interactions cellulaires et de divers facteurs. Aucun modèle ne peut reproduire cette réaction complexe en dehors du modèle animal. - Dans cette étude, nous devons évaluer des conséquences motrices et sensorielles du traumatisme chez nos animaux, ceci ne peut être fait que sur un modèle animal. - Finalement, pour étudier la protéine Tau dans ce contexte, nous avons besoin d'un environnement propice à son agrégation, donc un tissu dans sa globalité. Nous avons également besoin du système nerveux central dans sa structure entière et complexe afin d'étudier si les protéines Tau anormales peuvent se disséminer. <p>Toutes ces raisons font que notre étude requiert un modèle animal.</p>
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	<p>Afin de garantir que le nombre minimum d'animaux requis serait utilisé, nous avons d'abord déterminé les différents groupes d'animaux à constituer en fonction des différentes conditions expérimentales à mettre en œuvre.</p> <p>Ensuite nous avons estimé le nombre d'animaux à inclure dans chaque groupe à partir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une formule statistique, dédiée au calcul d'animaux d'expérimentation - de données statistiques collectées dans la littérature scientifique où des études proches de la nôtre avaient été menées <p>Cette méthode nous permet d'estimer un nombre minimum d'animaux à traiter pour démontrer de manière statistique si notre hypothèse de travail est vérifiée ou non.</p>

<p>3.Raffinement (1000 caractères maximum)</p> <p>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</p>	<p>Les modèles de rongeurs ont été largement utilisés pour les études des traumatismes de la moëlle épinière car leur tissu réagit de manière semblable à celui de l'homme. Notre choix s'est porté sur la souris mais les formes de la protéine Tau, qui nous intéresse, sont différentes entre les rongeurs et l'humain, les rendant peu sensibles aux pathologies liées à la protéine. C'est pourquoi nous aurons besoin d'animaux génétiquement modifiés qui disposent d'une protéine Tau comparable à celle de l'homme et qui sont donc sensibles à ces pathologies. Or, les modèles de souris nous offrent un large panel d'animaux transgéniques. Notre choix s'est donc porté sur la souris, le modèle le plus à même de répondre à nos questions scientifiques.</p>
<p>Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).</p>	<p>D'une part, les souris seront anesthésiées avant la chirurgie, le niveau d'endormissement sera vérifié avant toute incision.</p> <p>Après la chirurgie et avant le réveil des animaux, nous leur injecterons un anti-douleur afin de prévenir la douleur post-opératoire. Cette injection sera répétée le lendemain de l'opération matin et soir. En même temps, l'animal sera également réhydraté avec du sérum physiologique. Enfin, l'animal sera placé sur une plaque chauffante après la chirurgie afin d'éviter toute déperdition de chaleur.</p> <p>Durant l'expérimentation, les animaux seront surveillés quotidiennement weekend compris durant la semaine suivant les chirurgies et par la suite 5 jours sur 7. Nous utiliserons une grille d'évaluation du bien-être qui nous permettra de donner un score à chaque animal concernant son état de santé. En cas de score trop élevé (limite évaluée préalablement à l'expérience), l'animal serait alors euthanasié précocement afin d'éviter des souffrances.</p> <p>Finalement, le nombre d'animaux par cage sera rationalisé et des éléments d'enrichissement comme des jouets ou cachettes seront placés dans les cages afin de favoriser leur bien-être.</p>