

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-111
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Effets transgénérationnels d'un mélange de perturbateurs endocriniens sur les paramètres reproducteurs
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	24/09/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	Début proposé : Octobre 2020  Fin estimée : Octobre 2024
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui à la fin de projet (4ans)
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Perturbateurs endocriniens, reproduction, hypothalamus, transmission transgénérationnelle
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>Le projet vise à investiguer l'impact transgénérationnel des perturbateurs endocriniens sur les paramètres reproducteurs. Des rates Wistar gestantes seront exposées à un mélange de perturbateurs endocriniens (PEs), mimant une exposition environnementale. Les femelles seront exposées oralement de 15 jours avant la gestation jusqu'à 21 jours après la naissance des jeunes. Les résultats préliminaires montrent que les femelles des générations F2 et F3 présentent un phénotype similaire à celui du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Le but de ce projet est d'investiguer davantage de paramètres reproducteurs et d'identifier si la régulation hypothalamique de la reproduction est affectée. Dans un second temps, le projet vise à tester des traitements spécifiques pour prévenir le phénotype de SOPK chez les femelles de la génération F2 et F3.</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)	L'exposition prénatale à un mélange de perturbateurs endocriniens (PEs) à activité anti-androgénique et/ou oestrogénique (phtalates, bisphénol A, pesticides, parabènes, filtre UV et paracétamol) peut entraîner des altérations du développement. Récemment, notre laboratoire a mis en évidence un effet transgénérationnel des perturbateurs endocriniens. Des rat femelles (F0) ont été exposées à un mélange de 13 perturbateurs endocriniens (anti-androgéniques ou oestrogéniques), pendant deux semaines, durant la gestation et la lactation. Les femelles des générations F2 et F3 ont montré une altération du cycle œstral, des kystes ovariens et une augmentation de la production de testostérone. Ces 3 phénotypes sont caractéristiques du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Le SOPK est le trouble endocrinien le plus fréquent chez la femme en âge de procréer à l'origine d'une altération de la fonction de reproduction (infertilité). Toutefois l'origine de ce trouble et sa pathophysiologie sont toujours mal compris.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Rat Wistar
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	500 (pour 4 ans de projet)
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?	Degré de gravité : niveau C , modéré.
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 d'un modèle mammifère est primordiale puisque cette étude consiste à étudier les effets transgénérationnels de perturbateurs endocriniens sur les paramètres reproducteurs et sur l'implication d'une altération du contrôle hypothalamique.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Les paramètres reproducteurs seront étudiés sur 8 à 12 femelles par groupe. Ce chiffre a été calculé sur la base de nos données précédentes et afin d'obtenir une puissance statistique de 0,95 compte tenu de l'effet de taille attendu (Cohen's $d = 0,8$ ou équivalent $f = 0,4$ ) tel que calculé par GPower. Trois générations de femelles seront étudiées dans deux groupes : contrôle et exposés aux perturbateurs endocriniens. Comme détaillé dans le dossier d'éthique, pour la première partie du projet (années 1-2), 30 males et 56 femelles seront utilisés pour la reproduction et 240 femelles seront étudiées pour leurs paramètres reproducteurs. Pour la seconde partie du projet qui vise à tester des traitements, 22 males et 44 femelles seront utilisés pour la reproduction et 120 femelles seront étudiées pour leurs paramètres reproducteurs après traitement.
3. Raffinement (1000 caractères maximum)	Ce projet est dans la continuité d'un projet précédent du laboratoire qui utilisait le rat comme modèle. Nous avons plusieurs années d'expérience avec ce modèle animal, le changement de modèle demanderait de nouvelles validations de techniques et l'utilisation de nombreux animaux. Le rat convient également parfaitement à l'étude sur plusieurs générations de l'effets des perturbateurs endocriniens sur la reproduction.

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 qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Depuis le début de l'exposition, le comportement général des femelles sera suivi. Le poids des mères gestantes est mesuré tous les 5 jours. Le poids des ratons sera contrôlé tous les 5 jours également à partir du 15ème jour de vie afin de limiter le stress en période postnatale précoce. Tout animal malade est isolé ; soigné et éventuellement euthanasié si sa condition laisse supposer une souffrance quelconque. Les animaux seront anesthésiés avant d'être euthanasiés. Les prélèvements de tissus seront réalisés après sacrifice.