

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-85
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Etude des neurones impliqués dans l'audition et de leur vulnérabilité face au stress
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	03/03/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	03/03/2020 – 31/12/2023
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, au plus tard en janvier 2024.
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Audition – neurones – ganglion spiral – 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>Plus d'un enfant sur mille naît sourd à la naissance et les risques de développer des pertes auditives augmentent avec l'âge suite à l'exposition au bruit, à des drogues ototoxiques ou simplement à cause du vieillissement. La majorité des cas résulte d'une perte des cellules sensorielles de l'oreille interne ou des neurones qui les innervent. Notre projet vise à accroître notre compréhension des mécanismes gouvernant l'émergence, la spécialisation et le maintien des neurones otiques ainsi que de caractériser leur vulnérabilité vis à vis d'un stress cellulaire découlant de l'accumulation de protéines mal repliées ou d'agrégats protéiques.</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)	La perte de l'homéostasie protéique (accumulation de protéines mal repliées et agrégation des protéines) constitue un stress cellulaire qui est fréquemment observé au cours du vieillissement ou de l'administration d'agents ototoxiques. Nos recherches, concernant la vulnérabilité des différents sous-types de neurones otiques vis à vis de ce stress, permettraient d'élucider de nouveaux mécanismes conduisant à la surdité et d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris (Mus Musculus)
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	265 animaux
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?	L'analyse de la fonction auditive est une procédure indolore qui est réalisée aussi en clinique, notamment sur les nourrissons. Pour des raisons techniques cette analyse, chez la souris, est réalisée sous anesthésie et est suivie du réveil de l'animal, sous surveillance. Pour certaines expériences planifiées, le niveau de gravité sera léger puisque la douleur ou le stress occasionné est léger et de courte durée (injections intrapéritonéales). Les analyses histologiques sont ensuite réalisées sur les oreilles internes, prélevées post-mortem, sans autre intervention préalable.
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	Notre étude nécessite l'analyse du système auditif dans son intégralité puisque l'architecture particulière, l'existence de différents types cellulaires et la communication inter-cellulaire est essentielle à la physiologie auditive. Il est donc nécessaire d'utiliser des animaux puisque les modèles cellulaires actuels (cellules souches embryonnaires ou à pluripotence induite) ne permettent pas d'obtenir tous les types cellulaires composant l'organe de l'audition et ne récapitule pas son architecture tout à fait singulière.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Le nombre d'animaux à prévoir pour notre étude a été estimé <i>� priori</i> grâce au logiciel G*power afin d'assurer une puissance statistique satisfaisante des différences biologiques observées tout en garantissant un nombre minimal par groupe. De plus, certains animaux utilisés pour le don d'organes seront également exploités par des collaborateurs qui s'intéressent à d'autres tissus que l'oreille interne.
3. Raffinement (1000 caractères maximum)	Le poisson zèbre constitue un modèle adapté à l'étude de la perte des cellules ciliées ou lors de la régénération de ces dernières. Cependant ce modèle n'est pas adapté à la présente étude qui se concentre sur l'émergence, la maturation, le maintien et la vulnérabilité des neurones otiques. En effet, différents sous-types de neurones présentant des identités moléculaires, morphologiques et fonctionnelles distinctes ont récemment été décrits chez la souris mais n'ont jamais été caractérisés chez le poisson. �tant donné les différences anatomiques et fonctionnelles existant entre le système auditif des poissons et celui des mammifères, le poisson-zèbre n'est pas approprié à notre étude et serait peu représentatif des processus potentiellement impliqués dans la surdité chez l'homme.

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).	Aucune manipulation potentiellement traumatisante, aucune forme de contention, ne sera réalisée sans sédation à l'isoflurane. Des contrôles quotidiens seront assurés afin de s'assurer du nettoyage régulier des cages, de la présence de nourriture et d'eau en quantité suffisante, et de la présence de mouchoirs et boîtes en carton. Les souris seront toujours manipulées par le même expérimentateur, auquel elles seront habituées.