

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-107
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Effets transgénérationnels d'un mélange de perturbateurs endocriniens sur le métabolisme
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 du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Perturbateurs endocriniens, métabolisme, 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 fonctions métaboliques. 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. A l'âge adulte, les femelles des générations F1 à F3 seront étudiées pour leurs tolérances à l'insuline et au glucose et pour la prise alimentaire suite à une stimulation à la leptine. Lors du sacrifice de l'animal, l'indice d'adiposité sera déterminé par dissection et mesure des poids des graisses génitales, rétropéritonéales et viscérales. Les ovaires seront également récoltés et analysés pour déterminer la présence ou non de kystes.</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 composés chimiques, considérés comme étant des 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), à l'origine d'une altération de la fonction de reproduction (infertilité). Le SOPK chez la femme est fortement associé à des troubles métaboliques tels que l'insulinorésistance, le diabète et l'obésité. Il est donc également intéressant d'investiguer l'impact transgénérationnel des perturbateurs
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Rat Wistar
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	105
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. Euthanasie des animaux en fin de protocole pour prélèvements de tissus.
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 fonctions métaboliques.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Les tests métaboliques seront effectués sur 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 exposé au point II.9, 11 mâles et 22 femelles seront nécessaires pour générer les femelles étudiées (une femelle ayant été ajoutée par groupe afin d'augmenter le succès de l'accouplement).
3. Raffinement (1000 caractères maximum)	Ce projet est dans la continuité d'un projet précédent du laboratoire qui utilisait le rat comme modèle. Le rat convient également parfaitement à l'étude sur plusieurs générations de l'effet des perturbateurs endocriniens sur le métabolisme.

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).	Les animaux seront anesthésiés avant d'être euthanasiés. Les prélèvements de tissus seront réalisés après sacrifice. L'état général des animaux sera suivi quotidiennement au cours de l'exposition au mélange de perturbateurs endocriniens ainsi qu'après l'arrêt de l'exposition.