

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-99
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Effet de l'irradiation dans l'ischémie-reperfusion rénale
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	19/05/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	Début proposé : 19 mai 2020 Fin estimée : 19 mai 2025
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui (au terme de l'étude)
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Irradiation, ischémie rénale, chirurgie, histologie, biologie moléculaire
Objectif du projet	Recherche fondamentale : oui
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	<p>Suite à des expériences préliminaires au laboratoire, portant sur l'impact de l'irradiation dans le préconditionnement ischémique rénal chez la souris, nous souhaitons tester deux hypothèses :</p> <p>1. Est-ce que l'irradiation entraîne un conditionnement ischémique via l'induction d'une néo-angiogenèse rénale ?</p> <p>2. Quel est la durée minimale nécessaire pour induire un conditionnement ischémique post-irradiation ?</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)	<p>Ces études ont le potentiel d'améliorer nos connaissances des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse des cellules rénales à un épisode d'ischémie-reperfusion.</p> <p>En outre, ce travail pourrait aider au développement d'une approche translationnelle nouvelle à un problème médical majeur qu'est l'IRA ischémique.</p>
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	120
Dans le contexte de ce qui est fait aux animaux, quels sont les <u>effets négatifs</u> attendus sur les animaux, <u>le niveau de gravité</u> probable ou attendu et <u>le sort</u> des animaux?	L'insuffisance rénale aiguë (IRA) causée par l'ischémie / reperfusion rénale peut engendrer de la léthargie. L'animal est euthanasié dès que les symptômes de souffrance clinique sont jugés trop sévères.
Application des 3Rs	
1. Remplacement (1000 caractères maximum)	L'induction d'une ischémie rénale pourrait théoriquement être réalisée en soumettant les animaux à un épisode d'hypoxie de façon non-invasive. Cependant, cette procédure ne permettrait pas de contrôler et de quantifier le degré d'ischémie rénale aussi bien que la méthode chirurgicale (clamp

	des artères et veines rénales après laparotomie). En outre, les reins sont plus résistants à l'hypoxie que certains autres organes. Les dommages hypoxiques extra-rénaux causés par une hypoxie systémique représenteraient des facteurs confondants non-négligeables et difficilement identifiables. L'approche chirurgicale par laparotomie représente donc la meilleure approche pour étudier l'impact sur l'histologie et la fonction rénale d'un épisode d'ischémie / reperfusion rénale.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Le nombre d'animaux sera maintenu au strict minimum nécessaire. Vu notre validation préalable du modèle expérimental et l'impact fonctionnel et structurel important du préconditionnement induit par irradiation, nous prévoyons d'étudier une série de 6 animaux par condition expérimentale. Etant donné la variance décrite dans la littérature à propos de la sévérité des dommages induits par une ischémie/reperfusion rénale, cette taille d'échantillons devrait nous permettre d'observer une différence d'effet statistiquement significative entre les souris sauvages irradiées ou non, et traitées ou non par le sunitinib, tout en minimisant le travail expérimental et le nombre d'animaux sacrifiés.
3. Raffinement (1000 caractères maximum) 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>Le modèle murin a été choisi pour étudier le rôle de l'irradiation dans les mécanismes de préconditionnement ischémique rénal. Différentes publications par des groupes indépendants ont étudié <i>in vitro</i> l'impact de l'irradiation en utilisant différents types cellulaires. Cependant, ces modèles <i>in vitro</i> restent limités par différents facteurs :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. la complexité de la circulation sanguine rénale 2. la présence de différents types cellulaires dans le rein 3. l'interface des réponses humorale et neuronale lors de l'ischémie rénale transitoire 4. l'effet de la température corporelle au moment de l'hypoperfusion rénale 5. la réponse inflammatoire, y compris la sécrétion de cytokines, au moment de l'ischémie et de la reperfusion 6. la réponse immunologique aux conditions expérimentales <p>Aucun modèle <i>in vitro</i> disponible à ce jour n'est capable de reproduire cette complexité liée aux interactions entre les cellules tubulaires rénales, l'hémodynamique rénale et les facteurs systémiques en jeu au moment de l'ischémie et après la reperfusion de l'organe.</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>Au moment de la chirurgie, la souris est anesthésiée par une injection intra-péritonéale de pentobarbital (60 mg/kg, dilution dans du liquide physiologique stérile). De l'onguent est appliquée sur chaque œil afin de prévenir la déshydratation oculaire. Le degré d'anesthésie est évalué régulièrement en observant la fréquence cardiaque et ventilatoire, les mouvements spontanés et le degré de relaxation musculaire.</p> <p>Après chirurgie, la souris est surveillée biquotidiennement tout au long de l'expérience.</p> <p>L'apparition de signes de souffrance, tels qu'anorexie, léthargie, déhiscence ou surinfection de la plaie, conduirait à l'euthanasie immédiate de l'animal. En préventif, nous administrons une injection de buprénorphine (0.05 mg/kg) à chaque animal 2 heures avant la chirurgie. En outre, les animaux reçoivent une dose sous-cutanée de buprénorphine (0.05 mg/kg) 2 fois par jour après la chirurgie.</p>
---	---