

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-116
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Evaluation d'une stratégie d'immunothérapie dans le traitement de la maladie cœliaque
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	30/10/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	Novembre 2020 – Janvier 2023
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui – Mars 2023
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Cœliaque, peptide, immunothérapie
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : non</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : oui</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>La maladie cœliaque (MC) est une maladie inflammatoire à médiation immunitaire qui, chez certains individus prédisposés, fait suite à la consommation de gluten. La composante génétique joue un rôle important dans le développement de cette maladie. En effet, de 70 à 95% des patients expriment la molécule HLA classe-2 DQ2, la fraction restante est en général HLA-DQ8 positive. Au niveau de la paroi intestinale les protéines du gluten sont digérées et certains acides aminés sont déamidés par des enzymes appelées transglutanimases. Ces peptides modifiés se fixent avec une plus grande affinité sur les molécules DQ2/DQ8 et activent des lymphocytes T CD4 produisant des cytokines pro-inflammatoires, et provoquant l'atrophie des villosités duodénales. Cette forte implication des lymphocytes T CD4 dans l'étiologie de la maladie et la restriction haplotypique DQ2/DQ8 nous fait penser que la technologie Imcyse pourrait apporter une solution durable pour cette population de patients pour qui le seul traitement est actuellement une diète sans gluten. Les expériences décrites dans ce dossier font parties d'un projet de preuve de concept dans des modèles animaux pertinents et sur des cellules humaines.</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 technologie étudiée ici offre potentiellement un traitement curatif de longue durée aux patients atteints de la maladie cœliaque. Ce type de traitement a déjà été évalué dans d'autres indications. Ainsi une étude de phase 1 s'est terminée avec succès dans le diabète de type-1, démontrant l'absence d'effets secondaires non désirés et la capacité du produit à induire le bon type cellulaire chez l'homme.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris (Mus musculus)
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	462
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?	Le niveau de gravité attendu est considéré comme léger. Divers agents seront administrés aux souris dans le but d'influer sur leur système immunitaire mais aucun effet secondaire ayant une incidence significative sur le bien-être ou l'état général des animaux n'est à prévoir.
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	Il s'agit ici d'analyser une réponse immunitaire complexe qui fait intervenir un grand nombre de partenaires (lymphocytes T, cellules dendritiques, lymphocytes B, ...), tous interagissant les uns avec les autres. Même si un grand nombre d'expériences seront réalisées <i>in vitro</i> , le passage par un modèle murin est obligatoire afin de refléter la complexité du système immunitaire.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Seul le nombre juste de sujets sera utilisé et tout est mis en œuvre pour limiter au maximum le nombre de souris. Pour les expériences devant aboutir à des données statistiquement fiables, une analyse statistique très poussée et très minutieuse a été réalisée en amont avec l'aide d'un statisticien spécialisé afin de garantir l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux.
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	Cette étude concerne le système immunitaire et a pour but de développer une thérapie chez l'homme. Nous devons donc utiliser un modèle animal qui possède un système immunitaire comparable à celui de l'homme. Dans ce cas, la souris est un des modèles appropriés.

<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>Les animaux seront hébergés en portoirs ventilés, dans un environnement enrichi de papier et/ou barquette en papier stérile afin qu'ils puissent s'abriter. L'eau et la nourriture seront disponibles en continu. Les animaux seront contrôlés quotidiennement et pesés toutes les semaines afin de s'assurer de leur bien-être.</p>
---	---