

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-12
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Développement de thérapies visant à modifier l'évolution de maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson et autres)
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	22-03-2016
Durée du projet (date de début et de fin)	mars 2016 - mars 2021
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	oui - 5 ans
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Maladie de Parkinson; modèles rongeurs
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : oui/non</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : oui/non</p> <p>Test réglementaire et production de routine : oui/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 : oui/non</p> <p>Conservation des espèces : oui/non</p> <p>Enseignement supérieur ou formation : oui/non</p> <p>Enquête médico-légale : oui/non</p> <p>Maintien de colonies d'animaux génétiquement modifiés, non utilisés dans d'autres expériences : oui/non</p>
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative comprenant des symptômes moteurs et non-moteurs qui sont le résultat d'une perte de cellules situées dans des structures cérébrales profondes. Les traitements actuels ciblent uniquement les symptômes moteurs et consistent à suppléer le manque d'une substance chimique, la dopamine. Ils perdent leur efficacité au cours du temps, induisent des effets secondaires importants et ne permettent pas de guérir. L'objectif de ce projet consiste à développer des modèles animaux qui permettront d'identifier des thérapies efficaces pour ralentir la neurodégénérescence cérébrale qui s'opère dans la MP ou d'autres maladies du même type, telles que les neurodégénérescences liées à la protéine Tau et les maladies associées à la perte de myéline.
Quels sont les avantages potentiels susceptibles de découler de ce projet (quelles avancées de la science pourraient être attendues ou comment les humains, les animaux ou les plantes pourraient-ils bénéficier du projet)? (1000 caractères maximum)	Ce projet permettra de développer des modèles animaux qui auront pour objectif de mimer la lente progression des mécanismes pathophysiologiques qui s'opèrent durant l'évolution des maladies neurodégénératives. Ces modèles animaux tendent à récapituler, autant que faire se peut, les processus qui ont lieu tant avant qu'après l'apparition des symptômes. Une fois ces différents processus bien compris, caractérisés et standardisés, des molécules visant à ralentir ou, idéalement, stopper ces processus délétères seront testées afin d'évaluer si elles peuvent stopper voire guérir la maladie incriminée.

Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	souris, rats
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	700 souris/an et 300 rats/an
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 ?	Effets attendus : pathologie cérébrale très présente, qui reproduit bien ce qui se passe chez l'homme. Peu de déficit fonctionnel. Le niveau d'inconfort majeur pour l'animal a lieu au moment de la chirurgie intracérébrale (soit lors de l'inoculation de la forme pathogène de la protéine d'intérêt ou d'un vecteur viral codant pour cette dernière) et de la période post-opératoire. Pour en limiter les conséquences, les animaux subissent une anesthésie profonde et sont sujets à des soins particuliers durant la période de récupération. Niveau de gravité « sévère ». Pour les expériences nécessitant une prise en charge à long terme des animaux, un suivi quotidien sera effectué afin d'évaluer leur degré d'inconfort et les mesures nécessaires seront prises immédiatement lorsque l'état de l'animal le requiert.
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	Les agents thérapeutiques sont testés au préalable dans des essais in vitro afin de sélectionner les meilleurs candidats. Ne seront injectées in vivo que les substances qui présentent les caractéristiques/propriétés nécessaires à ce type de testing. La validation de l'efficacité des candidats médicaments dans des modèles pré-cliniques pertinents pour la pathologie concernée restent incontournables pour prédire leur efficacité potentielle chez l'homme.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Différentes mesures sont prises pour réduire le nombre d'animaux: (1) La stricte sélection des candidats médicaments se fera sur base de tests in vitro afin de s'assurer qu'ils engagent bien la cible visée par le traitement; (2) L'utilisation de groupes contrôles historiques; (3) un design expérimental qui suit strictement la guidance "ARRIVE". Afin de rationaliser au maximum, en fin de test (après les manipulations vivo et mesures comportementales), l'ensemble des fluides et organes seront collectés pour effectuer, sur le même animal, plusieurs types de mesures et les corréler entre elles.
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	Les espèces rongeurs restent des espèces de prédilection pour les études sur la neurodégénérescence cérébrale. Comme ils récapitulent bon nombre de processus pathophysiologiques comparables à ceux observés chez les malades, seuls ces modèles peuvent prétendre à la modélisation de la maladie afin de tester et de valider l'efficacité de futurs candidats "médicaments".
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Au cours de chaque manipulation sensible pour l'animal, des mesures visant à l'analgésie et/ou à augmenter le confort de l'animal seront prises (analgésiques, chaleur, manipulation douce, enrichissement, nourriture adaptée). Définition et mesure des points limites, euthanasie de l'animal si ces points limites sont atteints, formation continue du personnel, suivi continu des avancées scientifiques.