

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-40
STitre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Mise en place d'un modèle de myasthénie chez le rat Lewis
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	07/10/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	5 ans (du 07/10/2020 au 07/10/2025)
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui – avant le 07/11/2025
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Myasthénie grave, autoimmunité, anticorps anti-AChR, modèle animal, EAMG
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : oui/non</p> <p>Recherche 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> <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)	<p>Il s'agit de développer un modèle animal de la myasthénie grave, maladie neuromusculaire acquise. Le modèle universellement accepté par la communauté scientifique est le modèle EAMG (Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis) en rongeur mais, vu la rareté de la maladie, ce modèle n'est disponible que dans des universités et non auprès de centres de recherche offrant un système d'assurance qualité suffisant pour garantir une transition des formulations testées chez l'homme.</p> <p>Le modèle EAMG consiste à induire la maladie à des rongeurs en leur injectant une préparation de récepteur à l'acétylcholine purifiée. Cette préparation peut provenir d'une purification de l'organe électrique de la torpille (<i>Torpedo californica</i>) ou de l'utilisation de la sous-unité alpha recombinante du récepteur à l'acétylcholine humain.</p> <p>Il s'agira ensuite de réaliser une évaluation précise de l'apparition des signes cliniques résultant de cette immunisation. Ces observations, menées tout au long de la phase in vivo, permettront l'établissement de scores visant à quantifier l'atteinte des tissus musculaires squelettiques et de mettre en évidence et valider l'efficacité de divers traitements incluant des immunothérapies, de nouvelles molécules thérapeutiques ou le transfert d'anticorps contenu dans du sérum.</p> <p>Il s'agit donc d'un modèle qui apportera une quantité considérable d'informations.</p>
Quels sont les avantages potentiels susceptibles de découler de ce	L'objectif de cette étude est de mettre au point et valider un modèle de myasthénie gravis chez le rat afin d'évaluer le potentiel de nouvelles

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>immunothérapies ou de molécules thérapeutiques voire le transfert d'anticorps sériques dans le traitement de cette maladie auto-immune pour apporter des solutions nouvelles et efficaces dans ces maladies invalidantes.</p> <p>Le projet fait partie plus particulièrement du développement d'une thérapie spécifique de la myasthénie. Il s'agit de peptides mimant les récepteurs sur les lymphocytes B et T spécifiques de la maladie, ainsi que les anticorps circulant spécifiques de la maladie. La thérapie a été testée chez l'homme en phase 1b et a montré sur innocuité et son immunogénicité (faible). Le projet consiste à pouvoir corréler l'efficacité clinique de la thérapie avec le taux d'anticorps anti-peptides. Chez l'animal, le taux de ces anticorps sera mesuré en même temps que l'évaluation clinique (effets au niveau de la musculature squelettique) et que le taux d'anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine.</p> <p>Cette corrélation (en cas de succès du projet) permettra de grandement faciliter le design de la phase clinique 2 de preuve de concept vu que le taux « protecteur » sera alors connu et utilisé comme biomarqueur de développement clinique.</p>
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	rat
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	74
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 <u>et le sort</u> des animaux?	Les effets négatifs sont ceux liés à l'apparition de la myasthénie c-à-d une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort qui, lorsqu'elle touche les muscles respiratoires présente un risque vital lié à des épisodes de détresse respiratoire. Un scoring a été établi sur base des données de la littérature sur base duquel les animaux seront euthanasiés.
Application des 3Rs	
<p>1. Remplacement (1000 caractères maximum)</p> <p>Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées</p> <p>Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées</p>	Il s'agit ici d'une pathologie complexe impliquant de nombreux mécanismes physiologiques et l'efficacité de produits d'investigation ne peut donc être confirmée que lors d'une administration in vivo dans les modèles animaux appropriés.
<p>2. Réduction (1000 caractères maximum)</p> <p>Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie</p>	<p>Le protocole d'étude a été élaboré sur base d'un article décrivant les guidelines pour la mise en place d'un modèle de myasthénie grave chez le rat Lewis (Kusner et al., 2015) de manière à apporter un maximum d'informations et ainsi éviter toute répétition. Tous les cas de figure ont été envisagés et les contrôles correspondant à chaque étape de l'expérimentation ont été prévus.</p> <p>Le protocole d'étude a été élaboré de manière à apporter un maximum d'informations et ainsi éviter toute répétition. Tous les cas de figure ont été envisagés et les contrôles correspondant à chaque étape de l'expérimentation ont été prévus.</p>
<p>3. Raffinement (1000 caractères maximum)</p> <p>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>	Comme décrit dans l'article de Kusner et al. (2015), le rat Lewis a été largement utilisé pour des études sur la myasthénie grave car il présente des signes de la pathologie clairement identifiables contrairement aux modèles souris (tremblements, posture courbée avec la tête abaissée, détresse respiratoire/apnée). Il s'agit du modèle de référence pour les études de transfert passif de sérums hyper-immuns (modèle PTMG). Afin de minimiser l'inconfort des animaux, des examens cliniques seront réalisés chaque jour après l'induction de la maladie. Sur base des scores obtenus, les animaux seront sacrifiés si ils présentent des symptômes sévères de détresse respiratoire.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages)	

permanents).