

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-67
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Evaluation comparative des effets de molécules contraceptives (E4, EE2 et DRSP) sur le développement précoce du zebrafish
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	19/10/20
Durée du projet (date de début et de fin)	1/01/21 au 31/12/21
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui.
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Zebrafish ; Estetrol ; Ethinylestradiol ; Drospirénone ; Contraception; Environnement; Eco-toxicologie
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> <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)	L'objectif du projet est de déterminer les effets de l'estetrol et de la combinaison estetrol/drospirénone sur les organismes aquatiques. En effet, cette combinaison de molécules contraceptives est nouvelle sur le marché et aucune étude n'a, à ce jour, déterminé les potentiels impacts sur les populations piscicoles. Contrairement à d'autres molécules de la même famille habituellement utilisées dans la contraception féminine et ayant de forts impacts pour l'environnement, l'estetrol se placerait comme une alternative respectueuse de l'environnement.
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)	Le bailleur de fonds s'engage à offrir des alternatives innovantes dans le domaine de la santé féminine (contraception et ménopause). L'entreprise a développé la production de produits à base d'estetrol. Cette hormone pourrait être significativement utilisée dans le domaine de la santé féminine, mais les connaissances des effets de cette molécule sur l'environnement sont nulles. Il est dès lors important d'évaluer les potentiels impacts de cette dernière sur les espèces sauvages vivants dans l'eau.

Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Zebrafish (<i>Danio rerio</i>)
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	5400
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?	<p>Les effets précis de l'estetrol ne sont pas connus. Cependant, les premières données montrent des impacts plus faibles que d'autres molécules habituellement utilisées en contraception féminine, dont l'éthinylestradiol (EE2). D'après la littérature, les effets de l'EE2 sont les suivants : retard de maturation, diminution du développement gonadique, déséquilibre du sex-ratio, impact sur la croissance, la survie, le succès d'éclosion... Ces molécules appartenant à la même famille (stéroïdes oestrogènes), des effets comparables sont à prévoir.</p> <p>D'après les protocoles établis par l'OCDE, le test doit inclure des doses létales. Ainsi, une dose maximale induisant 20% de mortalité a été choisie. Pour cette raison, le niveau de gravité a été défini comme sévère.</p> <p>Les animaux seront euthanasiés en fin d'expérience pour les analyses.</p>
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	Le présent projet vise à évaluer de manière holistique et intégrative l'impact environnemental potentiel d'une nouvelle formulation contraceptive. Afin d'anticiper les potentiels effets de ces molécules sur les populations piscicoles de nos eaux de surface, il est nécessaire de considérer l'organisme en entier, et ce, au travers de diverses approches (survie, comportement, métabolisme). De plus, ce projet se base sur les protocoles établis par l'OCDE.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	<p>Le nombre total d'individus utilisés dans ce protocole tient compte de calculs statistiques (pour optimiser les résultats tout en limitant le nombre d'animaux d'expérience), du respect du bien-être de l'animal et des règles définies par l'OCDE pour ce type de protocole.</p> <p>Le protocole de l'OCDE 210 prévoit l'utilisation, par traitement, de 4 unités expérimentales identiques contenant chacune au minimum 20 individus (augmentation possible selon l'espèce étudiée et les besoins de cette dernière). En tenant compte du comportement grégaire de l'espèce et des analyses comportementales et moléculaires, 50 larves seront placées dans chaque unité expérimentale de 1,5 L afin d'assurer le développement normal des individus. Etant donné que l'expérimentation vise à étudier les effets de 5 molécules ou mixtures pharmaceutiques, et ce, à 5 concentrations, 108 unités expérimentales seront employées ($108 * 50 = 5400$ individus).</p>
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 projet propose d'utiliser un test toxicologique standardisé pour évaluer les effets de stéroïdes oestrogènes et progestagènes sur le développement précoce du zebrafish, espèce modèle en toxicologie et écotoxicologie. Cette espèce modèle est également proposée pour la réalisation de divers protocoles à but réglementaire visant à la réalisation de tests de toxicité : OCDE 236, 210 et 240. En outre, les approches des différentes analyses prévues sont facilitées par une connaissance approfondie existant pour ce modèle poisson.</p> <p>Par ailleurs, un autre avantage de l'utilisation de ce modèle poisson est qu'il possède des conditions d'hébergement efficaces, faciles et maîtrisées en laboratoire. Cette espèce est déjà étudiée depuis plusieurs années, et son élevage est actuellement optimisé et maîtrisé.</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>Les poissons seront maintenus dans des conditions conformes au bien-être des animaux et en fonction des besoins spécifiques de l'espèce (critères standardisés définis par les protocoles OCDE) : température, oxygène dissous, densité, lumière, photopériode, aliments...</p> <p>Le contrôle des animaux et le nourrissage se fera 2 fois par jour.</p> <p>Une grille de score a été créée. Des comportement ou apparences physiques anormaux entraîneront une euthanasie.</p> <p>Les prélèvements se feront sur des individus préalablement euthanasiés, ce qui leur évitera souffrance et inconfort.</p>
---	---