

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-52
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Etude de malformations cardiaques d'origine génétique
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	06/01/2021
Durée du projet (date de début et de fin)	11 janvier 2021-28 février 2023
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Mars 2023
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Mutations, malformations cardiaques héréditaires, développement du cœur
Objectif du projet	<p>Recherche fondamentale : oui</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : non</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 : oui</p>
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	<p>L'objectif de ce projet est de comprendre l'origine des malformations cardiaques héréditaires associées à des mutations dans le gène HOXA1. En particulier la malformation de la valve qui sépare le ventricule gauche de l'artère aorte se trouve parmi les malformations du cœur les plus fréquentes. Cette malformation est héréditaire dans 9 cas sur 10. Les gènes dont la mutation se trouve à l'origine de cette malformation commencent à être identifiés. Parmi eux, le gène HOXA1 que nous étudions depuis plus de 20 ans. Nos études réalisées in vitro indiquent que les mutations d'HOXA1 associées à la malformation de la valve entraînent une perte d'activité de la protéine codée par ce gène. Nous souhaitons donc générer un modèle nouveau, unique et original pour comprendre la survenue de cette pathologie cardiaque.</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>Comprendre l'origine des malformations cardiaques associées à des mutations d'HOXA1 en relation avec ce qui est observé en clinique. Les malformations de la valve aortique sont, au départ, asymptomatiques mais avec le temps entraînent un dysfonctionnement de la valve et par voie de conséquence des complications apparaissent à la sortie du cœur pouvant aller jusqu'à la dissection de l'aorte. Comprendre comment ces malformations apparaissent au cours du développement embryonnaire, et quelles en sont les causes génétiques, pourrait assister le praticien pour le suivi de patients qui les présentent. Il est en effet envisageable que toutes les mutations à l'origine de ces malformations n'entraînent pas les mêmes effets en particulier en relation avec l'âge.</p>

Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	120 animaux à génotyper pour le maintien de la lignée, 38 femelles gestantes pour l'étude du matériel embryonnaire.
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?	Il n'y a pas d'expériences réalisées sur l'animal. Mais en raison de son patrimoine héréditaire modifié, l'animal est susceptible de développer des malformations du coeur. L'équivalent de ces mutations chez l'homme est asymptomatique jusqu'à un âge relativement avancé.
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	L'essentiel de nos expériences sont en fait opérées sur des cellules en culture, mais à un certain moment il devient difficile de tirer des conclusions qui aient un sens biologique sans aborder les questions posées chez un animal ou un animal en développement. Il n'est pas encore possible de réaliser le développement complet d'un embryon in vitro et en particulier de reproduire in vitro toutes les conditions et interactions entre cellules et systèmes en développement qui conduisent à la formation du coeur, de ses quatre chambres, ses valves et les gros vaisseaux qui y sont associés.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Nous utilisons le minimum d'animaux possible permettant somme toute d'obtenir des résultats reproductibles et significatifs. Les données à collecter sont essentiellement qualitatives (caractérisation d'un phénotype), ce qui requiert des cohortes à minima.
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	Pour avoir une pertinence s'appliquant éventuellement à l'espèce humaine et à la clinique, nos études doivent porter sur des mammifères. La souris est le mammifère modèle pour l'étude du développement embryonnaire.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	L'état général des animaux est surveillé quotidiennement.