

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-19
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Rôle de l'inflammation pendant la gestation sur le développement du cerveau de la progéniture et l'étiologie de l'autisme.
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	10-04-2020
Durée du projet (date de début et de fin)	10-04-2020 – 10-04-2021
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	oui – 1 mois après la fin de validité
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Neuroinflammation, Troubles du spectre de l'autisme, Troubles neurodéveloppementaux, Inflammation prénatale
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)	<p>Il n'existe actuellement aucun traitement qui s'attaque aux causes principales de l'autisme en raison d'un manque de compréhension des mécanismes qui déclenchent la maladie. Il existe donc un grand besoin non satisfait de thérapies modificatrices de la maladie qui puissent démontrer leur efficacité pour améliorer la communication sociale et/ou réduire les comportements restreints et répétitifs.</p> <p>Un pourcentage élevé de patients autistes (~70 %) présente une neuroinflammation encéphalique sévère et une activation microgliale dans le système nerveux central ainsi qu'une immunité périphérique renforcée. Par conséquent, l'objectif de ce projet est d'améliorer notre compréhension de l'étiologie de l'autisme et du rôle que la neuroinflammation pourrait jouer dans la maladie.</p> <p>Ce travail jettera les bases de la découverte et de la validation de cibles médicamenteuses dans des modèles animaux. Si un signal positif est émis,</p>

	il y a de grandes chances que l'on parvienne à mettre au point des traitements novateurs pour des populations de patients spécifiques.
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>Ce projet va :</p> <ul style="list-style-type: none"> - établir le lien entre une réaction inflammatoire pendant la grossesse et le développement de l'autisme chez la progéniture en améliorant notre compréhension des mécanismes biologiques et moléculaires sous-jacents. - identifier et tester de nouvelles cibles médicamenteuses qui puissent corriger les principales pathologies de la maladie et, par conséquent, arrêter la maladie et/ou atténuer les symptômes.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	272 (80 femelles gestantes + 192 petits)
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>Un état inflammatoire sera induit chez les souris femelles gestantes qui induira un état grippal qui devrait durer 2 à 3 jours maximum. Les effets négatifs temporaires attendus comprennent des variations de la température corporelle, une réduction de l'activité, une diminution de la prise de poids. Nous estimons que le niveau de gravité est modéré. La progéniture devrait développer des comportements semblables à ceux de l'autisme, notamment une diminution des interactions sociales et la présence de comportements répétitifs. Le niveau de gravité pour les petits est considéré comme léger.</p> <p>À la fin des expériences, les animaux seront sacrifiés à différents stades de développement allant de l'âge néonatal à l'adolescence et leurs organes seront prélevés pour des analyses histologiques, cellulaires et moléculaires.</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	Afin d'imiter des conditions neuropsychiatriques complexes telles que les troubles du spectre autistique, il est nécessaire d'utiliser des espèces de mammifères dont le développement cérébral partage de nombreux mécanismes biologiques et moléculaires avec l'espèce humaine. Dans ce cas, l'utilisation de modèles de souris est nécessaire pour pouvoir récapituler à la fois la biologie et le comportement pertinents pour la maladie et pour étudier les interactions complexes entre les différents types de cellules qui résident dans le système nerveux central pendant le développement du cerveau.
2. Réduction (1000 caractères maximum)	Nous allons commencer par une étude pilote sur un petit nombre d'animaux pour calculer la variabilité des résultats. Sur la base des

Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	données recueillies lors de l'étude pilote, nous estimerons le nombre d'animaux nécessaire pour obtenir la puissance statistique nécessaire pour les expériences futures.
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	Le développement du système nerveux de la souris est très proche du développement du cerveau humain. En outre, tous les symptômes principaux des troubles du spectre autistique ainsi que les comorbidités telles que l'épilepsie, la dépression et l'anxiété ont été largement reproduites avec succès chez la souris.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	<p>A partir du jour de l'induction de l'état inflammatoire jusqu'à la fin de l'expérience, les animaux seront surveillés de près, minimum une fois par jour, et leur apparence et comportement spontané seront observés pour détecter des signes de souffrance ou inconfort.</p> <p>En outre, un suivi particulier sera effectué comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pendant les premiers 4 jours (incluant le jour de l'induction) le poids et la température des animaux seront mesurés. Si l'animal montre une variation de température importante ($\geq 5^{\circ}\text{C}$) par rapport à la température de base (mesurée avant l'induction), une deuxième prise de température sera effectuée après 4 heures. Si la variation de température reste importante ($\geq 5^{\circ}\text{C}$), l'animal sera sacrifié pour mettre fin à ses souffrances. La même décision sera prise si l'animal montre un manque de gain du poids pendant 3 jours consécutifs. - à partir de la veille de la date d'accouchement prévue jusqu'au troisième jour postnatal, une attention particulière sera portée pour surveiller les soins maternels. Un type d'enrichissement particulier sera utilisé pour surveiller la capacité de la mère de construire proprement un nid. - à partir de la date d'accouchement jusqu'à la fin de l'expérience les soins maternels seront contrôlés en faisant attention à que les petits soient à côté de la mère et non pas isolés. Une attention particulière sera portée aussi à la présence de comportement stéréotypés chez les jeunes.