

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-100
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Protection contre l'ototoxicité des aminoglycosides chez le zebrafish
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	18/05/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	18/05/20-18/06/23
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Non
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Zebrafish, neuromast, cellule ciliée
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>Ce projet a pour objectif de tester l'effet protecteur de nouvelles molécules contre la toxicité des aminoglycosides sur les cellules ciliées de l'oreille interne. Pour cela nous utilisons le modèle du poisson zèbre et de sa ligne latérale qui est composée de cellules ciliées et cellules de soutien, de la même façon que la portion auditive de l'oreille interne. La découverte de telles molécules pourrait permettre à terme de protéger les nombreux patients traités par aminoglycosides, des antibiotiques encore largement utilisés en pratique clinique, notamment pour les affections pulmonaires.</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>Ce projet pourrait mener à la découverte de molécules otoprotectrices grandement utiles chez l'homme dans le cadre de l'administration d'antibiotiques de la famille des aminoglycosides.</p>

Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Zebrafish (Danio rerio)
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	1134 (embryons âgés de 5 jours)
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?	Nous testerons l'effet de molécules toxiques pour l'oreille interne mais sans effet sur le pronostic vital des animaux. Le risque est que les embryons présentent une diminution du nombre de cellules ciliées dans l'oreille interne. Nous surveillerons l'état général des embryons en suivant leur rythme cardiaque. Tout embryon présentant des malformations ou un rythme cardiaque faible (réduction de plus de 50%) sera euthanasié.
Application des 3Rs	
1. Remplacement (1000 caractères maximum)	Il n'existe pas d'alternative au modèle de poisson zèbre qui présenterait une fiabilité équivalente
Indiquez pourquoi des animaux doivent être utilisés et pourquoi des alternatives n'utilisant pas d'animaux ne peuvent être utilisées	Nous avons déjà testé l'efficacité de notre molécule sur des cultures d'organe de Corti (portion auditive de l'oreille interne). Ceci doit être confirmé in vivo et le modèle de larve de poisson zèbre constitue un modèle de choix pour étudier une otoprotection in vivo.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Le nombre d'animaux nécessaires pour réaliser l'étude a été calculé avec le logiciel G*power en tenant compte de l'effet de taille et de l'écart-type (en fonction d'expériences similaires déjà réalisées dans la littérature)
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	L'embryon de zebrafish est un modèle de choix pour les études d'ototoxicité in vivo. Son oreille interne présente une physiologie proche de l'oreille interne des mammifères. Contrairement aux modèles mammifères, le développement embryonnaire du poisson zèbre est externe. De plus, ses embryons sont transparents, ce qui facilite grandement la manipulation de ce modèle animal et un suivi spatiotemporel non invasif du processus d'ototoxicité.
Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Tout embryon présentant des malformations sera euthanasié. Grâce à leur transparence, les battements du cœur et la circulation sanguine peuvent être aisément contrôlés. Le rythme cardiaque d'un embryon de 4 jours est d'environ 200 battements/min. Afin de garantir l'alimentation des tissus en nutriments (l'oxygène pouvant être transporté passivement à partir de l'eau à travers la peau à ces stades) des embryons, ceux présentant un rythme cardiaque réduit de plus de 50% seront euthanasiés.