

Titre du Projet	<b>PD2HP : Etude d'un produit de dégradation de pesticide, vecteur potentiel de la maladie de Parkinson</b>		
Mots Clés (Maximum 5)	Parkinson, 2-hydroxypyridine (2-HP), $\alpha$ -synucléine (aSyn), fibrilles		
But du projet	Recherche fondamentale	oui	
	Recherche translationnelle et appliquée	oui	
	Utilisation réglementaire et production de routine		non
	Protection de l'environnement naturel dans l'intérêt de la santé ou du bien être humain ou animal		non
	Préservation d'espèces		non
	Enseignement supérieur ou formation		non
	Requêtes légales		non
	Entretien des colonies d'animaux génétiquement modifiés, et non utilisés dans d'autres procédures		non
Décrire les objectifs du projet	Le but principal est d'étudier chez la souris l'effet de la molécule 2-HP sur la formation de fibrilles d' $\alpha$ -synucléine, qui est une des caractéristiques majeures de la maladie de Parkinson.		
Quels seront les avancées scientifiques qui pourront être tirées de ce projet ? (pour l'humain et pour l'animal)	Une formation de fibrilles de la protéine aSyn est une des caractéristiques connues de la maladie de Parkinson. Cependant le mécanisme d'apparition de la maladie reste inconnu. Notre étude aidera à mettre en évidence le rôle d'un facteur potentiel, la molécule 2-HP, dans ce processus.		
Quelles espèces seront utilisées ? Quel est le nombre approximatif d'animaux prévus ?	Un modèle transgénique de souris surexprimant l'aSyn, une protéine connue comme étant vecteur de la maladie de Parkinson. Nous utiliserons 208 souris.		
Dans le contexte des techniques mises en œuvre sur les animaux : quels sont les éventuels effets néfastes attendus ? quel est le niveau probable / attendu de gravité ? quel est le sort final des animaux ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les éventuels effets néfastes attendus sont des déficits moteurs dus au développement de symptômes parkinsoniens. L'effet de la molécule 2-HP dans le cerveau est inconnu.</li> <li>- Le taux de mortalité est de 26% chez les femelles transgéniques. Nous n'utiliserons ici que les mâles qui ne montrent pas de taux de mortalité significatif. L'effet et la toxicité d'une injection de 2-HP dans le cerveau sont inconnus, cela pourrait induire des effets délétères sévères après traitement. Ainsi le niveau de gravité de ce projet est sévère.</li> <li>- Les animaux seront euthanasiés par injection intrapéritonéale d'anesthésique suivi d'une perfusion intracardiaque.</li> </ul>		
<b>Application des trois R</b>			
<b>1. Remplacement</b> Indiquer pourquoi le recours à des animaux est nécessaire et pourquoi l'objectif poursuivi ne peut être atteint par des méthodes alternatives et pourquoi l'expérimentation sur l'animal ne peut pas être évité	Nous étudions les mécanismes complexes d'interactions entre différentes régions du cerveau, et comment un déséquilibre de ces interactions peut altérer la fonction motrice. Seul un modèle animal présente une complexité anatomique et physiologique indispensable pour cette approche expérimentale.		
<b>2. Réduction</b> Expliquer comment le nombre d'animaux utilisés est réduit au strict minimum indispensable (biostatistiques)	Sur la base de ressources mises en ligne par les Universités d'Harvard et de Münster de calculs d'effectifs pour assurer une puissance statistique de 0.8 au seuil $\alpha=5\%$ , nous avons déterminé que 8 à 14 animaux par groupe étaient nécessaires pour les études histologique et de comportement. En pratique, nous avons choisi un nombre d'animaux par groupe de 14. <i>In fine</i> , le nombre total de 208 animaux a été choisi pour correspondre à ces impératifs et permettra une interprétation statistique des données. Après vérification de leur normalité, les données paramétriques seront analysées par T-test, ou ANOVA suivie d'un post hoc. Les données non-paramétriques, quant-à-elles, seront analysées avec un U de Mann-Whitney ou bien un Kruskal-Wallis suivi d'un post hoc. Cette démarche basée sur la distribution des données est la plus formelle en termes d'analyse statistique.		
<b>3. Raffinement</b> Expliquer le choix des espèces et pourquoi le modèle animal utilisé (s) est/ont le plus raffiné(s). Expliquer les mesures générales mises en œuvre pour minimiser les répercussions négatives sur le bien-être des animaux.	Les souris constituent un modèle de choix pour la recherche biomédicale. L'architecture du cerveau entre la souris et l'humain est assez similaire pour une comparaison pertinente. Les souris transgéniques ont été utilisées depuis des décennies pour étudier les maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson. Les souris sont surveillées régulièrement, hébergées en cages ventilées avec eau de boisson et nourriture <i>ad libitum</i> . Si des variations de poids ( $\pm 20\%$ ) ou une souffrance sont observées, l'animal est euthanasié (anesthésie isoflurane suivie de cervical dislocation).		

Formatted: French (Switzerland)