

| | |
|---|---|
| Numéro d'agrément du laboratoire | |
| Numéro de projet de la commission d'éthique | 2020-75(6) |
| Titre scientifique du projet | |
| Titre non-technique du projet | Evaluation et développement d'un nouveau traitement contre l'épilepsie liée à la présence d'une tumeur cérébrale |
| Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique | 17/12/2020 |
| Durée du projet (date de début et de fin) | 01/01/2021 - 01/01/2026 |
| Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai | Oui – un mois après la fin de validité du projet |
| Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères) | gliome, épilepsie, tumeur cérébrale, souris transgénique, traitement médicamenteux |
| Objectif du projet | <p>Recherche fondamentale : non</p> <p>Recherches translationnelle ou appliquée : oui</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 : non</p> |
| Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum) | <p>Les gliomes sont des tumeurs cérébrales dont la croissance varie selon leur origine et leurs caractéristiques génétiques. L'un des symptômes fréquemment reportés chez les patients est le développement d'une épilepsie difficilement contrôlable, ce qui complique le traitement de la tumeur et empire l'état de santé du patient. Il n'y a pas de traitement efficace pour éradiquer complètement la tumeur, et la durée de vie des patients après diagnostic varie de 15 mois à quelques années selon le type de tumeur. Ainsi, le contrôle des crises d'épilepsie est primordial chez les patients présentant des tumeurs. Il a été démontré et publié que la présence anormalement élevée d'une protéine transmembranaire particulière dans certaines tumeurs facilite le développement de l'épilepsie et la survenue des crises. Nous cherchons à développer un composé ciblant cette protéine, dans le but de contrôler et de modifier le développement des crises. Nous avons maintenant des composés qui présentent des caractéristiques physico-chimiques et pharmacocinétiques permettant de les tester dans des modèles animaux de crises épileptiques. Nous proposons de tester ces composés dans un modèle de gliome et dans des modèles qui surexpriment la protéine d'intérêt.</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) | Si nos composés sont efficaces dans les modèles de gliome que nous proposons, ils suivront le processus de développement d'un médicament pour traiter les crises d'épilepsie induites par les tumeurs. Nous testerons plusieurs composés dans des animaux porteurs de gliome, afin d'identifier le ou les meilleurs composés. Dans une deuxième partie, nous testerons les composés chez des animaux transgéniques qui surexpriment la protéine mais qui n'ont pas de tumeur. Les résultats de ces études pourraient indiquer que nos composés sont efficaces dans d'autres indications que les épilepsies tumorales, ce qui serait bénéfique à d'autres types de patients atteints d'épilepsie. |
| Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ? | Souris |
| Quel est le nombre maximal d'animaux ? | 3794 souris pour la première partie du projet. Après chaque expérience, nous analyserons les résultats afin d'optimiser l'expérience suivante. |
| Dans le contexte de ce qui est fait aux animaux, quels sont les effets <u>négatifs attendus</u> sur les animaux, <u>le niveau de gravité</u> probable ou attendu et <u>le sort</u> des animaux? | Une perte de conscience se produit lors de la crise d'épilepsie, comme c'est le cas chez les patients. Les animaux porteurs de tumeurs cérébrales seront utilisés au stade précoce de la tumeur afin d'éviter les effets négatifs liés à la croissance importante de la tumeur. Tout effet potentiellement négatif qui surviendrait à la suite de l'implantation de la tumeur sera vérifié par la prise de poids et l'observation du score neurologique. Ainsi, l'implantation orthotopique de cellules cancéreuses ne qualifie pas le modèle de sévère car les animaux seront utilisés et sacrifiés avant l'apparition de morbidité liée à la croissance de la tumeur. Le niveau de gravité du projet est sévère car nous utiliserons également des animaux sans tumeur qui présentent une épilepsie chronique. Les animaux sont euthanasiés à la fin de l'expérience. |
| 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 | A ce stade du projet, l'efficacité et la sélectivité des composés ont déjà été testées dans de nombreux essais n'utilisant pas d'animaux (in vitro), afin de sélectionner les meilleurs pour les études sur animaux. Nous les testons également in vivo pour déterminer leur pharmacocinétique et seuls les composés déjà optimisés seront testés dans les modèles de crises proposés ici. Les tests in vitro ne reproduisent pas forcément la situation in vivo, ainsi il est essentiel de vérifier l'efficacité d'un nombre limité de ces composés sur des animaux avant de les tester chez l'homme. |
| 2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie | Seuls les composés déjà optimisés pour leur efficacité in vitro, et leurs bonnes propriétés pharmacocinétiques seront testés. Les groupes expérimentaux sont réduits au minimum en tenant compte de la variabilité biologique tout en visant une bonne robustesse des résultats, plus difficile à atteindre dans des modèles de pathologie sévère. Une analyse statistique préalable établit le nombre d'animaux nécessaires pour garantir la validité scientifique des expériences. De plus, nous suivrons un arbre décisionnel pour la mise en place de chaque expérience. Le projet progresse étape par étape, le plus souvent sur des groupes limités de souris au départ afin de tester la réponse des animaux et puis, sur des cohortes plus larges afin de pouvoir répondre aux contraintes statistiques. |
| 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 | La souris est une espèce fréquemment utilisée en recherche sur l'épilepsie et les données récoltées sont transposables à l'Homme. Les modèles utilisés sont représentatifs et prédictifs des épilepsies induites par des tumeurs cérébrales chez l'Homme. La souris permet d'obtenir facilement des modèles transgéniques. |

| | |
|---|--|
| <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>Utilisation d'un nombre minimal d'animaux par groupe en s'appuyant sur des données statistiques.</p> <p>Les souris avec tumeurs seront hébergées en groupe, avec du matériel d'enrichissement.</p> <p>Afin d'éviter les conflits dus à l'agressivité, les souris épileptiques seront hébergées seules, mais avec du matériel d'enrichissement. La majorité des animaux seront également surveillés temporairement avec un système d'accélérométrie à l'aide d'un détecteur de mouvements miniaturisé fixé sur le dos de l'animal qui s'active au cours d'une crise convulsive. Cette méthode est moins invasive que l'électroencéphalographie par implantation d'électrodes cérébrales.</p> <p>La formation continue du personnel scientifique et de soins permet de repérer immédiatement les premiers signes cliniques d'inconfort chez les animaux. La mise en place d'une grille de scorage et de suivi, ainsi que la prévision d'actions spécifiques dès les premiers signes de douleur ou d'inconfort complètent le dispositif.</p> |
|---|--|