

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-73
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Développement de nouvelles approches pour le traitement de l'épilepsie focale
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	29/06/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	29/06/20 – 29/06/25 Le début du projet pourrait-être postposé en raison des conditions de confinement liées à la crise sanitaire du COVID-19
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	Oui, dans le mois qui suit la fin de la période de validité du projet
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	Epilepsie focale, thérapie génique, souris, électroencéphalographie, vecteur viral
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>L'épilepsie est une maladie neurologique qui affecte 1% de la population mondiale. Elle affecte en particulier le lobe temporal du cerveau et se traduit par l'apparition soudaine de crises convulsives ou non convulsives accompagnées de perte de conscience. L'épilepsie focale (ou partielle) du lobe temporal se caractérise par une crise épileptique locale dont le point de départ est localisé dans un hémisphère cérébral. L'épilepsie focale est la plus fréquemment rencontrée et est également très résistante à la plupart des antiépileptiques disponibles sur le marché. Il en résulte, pour le patient, une mauvaise qualité de vie, le développement de troubles cognitifs et une stigmatisation sociale. Mieux comprendre les mécanismes initiant la maladie et contribuant à sa persistance permettra de développer un traitement approprié afin de réduire la fréquence et la sévérité des crises spontanées qui apparaissent au cours du temps. Ainsi, c'est pourquoi nous souhaitons développer un modèle animal de cette épilepsie focale afin de tester des approches curatives ou induisant une modification de la maladie et basées sur une modification permanente du fonctionnement cellulaire suite à une thérapie génique.</p>

Quels sont les avantages potentiels susceptibles de découler de ce projet (quelles avancées de la science pourraient être attendues ou comment les humains, les animaux ou les plantes pourraient-ils bénéficier du projet)? (1000 caractères maximum)	La première partie du projet consistera à mettre au point un modèle d'épilepsie focale chez la souris qui reproduit fidèlement la pathologie humaine pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. La deuxième partie consistera à tester une approche de thérapie génique dans le domaine de la recherche visant à réduire considérablement la fréquence et la sévérité des attaques de manière à offrir une meilleure qualité de vie aux patients souffrant d'épilepsie focale réfractaire aux traitements usuels.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	150
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 ?	Une perte de conscience se produit lors de la crise d'épilepsie, comme c'est le cas chez les patients. Les animaux subiront une douleur sévère, causée par les chirurgies cérébrales, qui sera allégée par l'utilisation d'analgésiques ainsi qu'un stress lié à l'hébergement isolé prolongé qui est nécessaire après induction de l'épilepsie pour éviter les conflits ou la détérioration des électrodes de mesure de l'électroencéphalogramme. Tout effet potentiellement négatif qui surviendrait à la suite d'un traitement avec les vecteurs viraux sera vérifié. Le niveau de gravité du projet est sévère. 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	Les construits contenant le gène d'intérêt à transférer et les assemblages construit-virus seront soigneusement sélectionnés pour leur efficacité et leur absence de toxicité, et sur base des informations existantes. Cependant, l'efficacité anticonvulsive dépend de l'aptitude du gène d'intérêt à être transféré dans les bonnes cellules, à être traduit en une protéine fonctionnelle et dans les bonnes quantités, ce qui ne peut être évalué que sur un animal vivant. De plus, le comportement de l'animal est indispensable pour s'assurer d'un effet protecteur du traitement par le construit viral sur les crises d'épilepsie.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	Ne seront testés sur animaux que les construits et vecteurs viraux ayant passé avec succès les tests préalables in vitro. Les groupes expérimentaux sont réduits au minimum en tenant compte de la variabilité du matériel biologique et de la robustesse souhaitable des résultats compte tenu de la sévérité de la pathologie. Une analyse statistique préalable établit le nombre d'animaux nécessaire pour garantir la validité scientifique des expériences.
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. Le modèle utilisé est représentatif et prédictif des épilepsies focales observées chez l'Homme.

Expliquez les mesures qui seront prises pour minimiser les effets négatifs sur le bien-être des animaux (douleur, souffrance, inconfort ou dommages permanents).	Les souris épileptiques sont hébergées seules avec matériel d'enrichissement afin d'éviter les conflits dus à la pathologie et la perte d'animaux à la suite de la dégradation des électrodes de mesure. Une analgésie pré- et post-opératoire et un suivi post-opératoire sont réalisés et des points limites sont fixés. Les souris sont surveillées par vidéo pendant plusieurs semaines afin d'évaluer la progression de la pathologie dans des cages individuelles permettant le mouvement.
--	--