

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-16
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Identifier de nouveaux médicaments pour traiter les épilepsies résistantes aux traitements actuels
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	18-03-2016
Durée du projet (date de début et de fin)	mars 2016 - mars 2021
Le projet fera l'objet d'une analyse rétrospective (oui/non) et dans quel délai	oui - 5 ans
Mots Clés (maximum 10 mots / 100 caractères)	épilepsie, pharmacorésistance, rongeurs
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>
Décrivez les objectifs du projet (par exemple, les inconnues scientifiques ou les nécessités scientifiques ou cliniques concernées) (1000 caractères maximum)	L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente après la migraine et touche environ 50 millions de personnes dans le monde. La recherche a permis de développer des antiépileptiques de mécanismes d'action différents mais ne répond pas encore à tous les besoins des patients, notamment les patients réfractaires aux traitements existants. Le projet vise à diminuer la proportion de ces patients afin d'améliorer leur qualité de vie.
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)	Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques permettrait de réduire la proportion de patients non répondeurs aux traitements existants en les combinant avec des molécules n'agissant pas uniquement sur les symptômes de la maladie. Identifier des biomarqueurs facilement mesurables dans le sang des animaux non répondeurs aux antiépileptiques permettrait une meilleure compréhension des mécanismes génétiques ou métaboliques contribuant à la perte d'efficacité des traitements. Détecter des biomarqueurs associés à cette résistance aux traitements serait un bon outil prédictif de la sensibilité de certains patients à devenir réfractaires et à y remédier anticipativement.

Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	3000
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 ?	Les animaux sont euthanasiés à la fin de l'expérience. Une perte de conscience se produit lors de la crise d'épilepsie, comme c'est le cas chez l'homme. L'inconfort est généré par le stimulus utilisé pour déclencher la crise, qui est de courte durée. Les crises d'épilepsie déclenchées dans ce projet sont de type partiel et la phase de récupération après la crise est courte (2 à 3 min maximum). L'injection de composés pour évaluer le degré de résistance aux traitements induit un inconfort modéré et limité dans le temps. Niveau de sévérité grave suite à l'induction de crises convulsives.
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 propriétés anticonvulsives ne peuvent être testées que sur un animal vivant qui intègre des fonctions de métabolisation, des fonctions circulatoires y compris les particularités d'échanges avec le cerveau, des fonctions motrices et un système nerveux central présentant toute sa structure. Ces caractéristiques ne sont intégrées dans aucun système in vitro. La proportion de souris ne répondant pas aux antiépileptiques dans le modèle utilisé est comparable à la proportion observée cliniquement chez l'homme.
2. Réduction (1000 caractères maximum) Expliquez comment l'utilisation d'un nombre minimum d'animaux est garantie	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. Les prélèvements de sang et biopsies nécessaires pour identifier des biomarqueurs sont effectués sur les mêmes animaux après évaluation du comportement de façon à limiter le nombre total d'animaux à tester.
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'identification de biomarqueurs impliqués dans la résistance aux traitements permettra de cibler les nouvelles molécules susceptibles de réduire cette insensibilité.
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 sont hébergées en groupe avec matériel d'enrichissement. Le test utilisé représente un modèle relevant de crises d'épilepsie partielles observées chez l'homme. Les crises partielles déclenchées sont de très courte durée et les souris sont euthanasiées dès que possible une fois les informations critiques récoltées.