

Numéro d'agrément du laboratoire	
Numéro de projet de la commission d'éthique	2020-75
Titre scientifique du projet	
Titre non-technique du projet	Développement de traitements contre l'épilepsie du lobe temporal
Date d'autorisation du projet par la commission d'éthique	31/07/2020
Durée du projet (date de début et de fin)	01/08/2020 – 01/08/2025
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 du lobe temporal, souris, électroencéphalographie, vecteur viral, pilocarpine
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 médicolégale : 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 et se traduit par l'apparition soudaine de crises convulsives ou non convulsives accompagnées de perte de conscience. L'épilepsie du lobe temporal est la plus fréquemment rencontrée et est dans 30% des cas 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 réduisant la fréquence et la sévérité des crises spontanées qui apparaissent au cours du temps. C'est pourquoi nous souhaitons utiliser un modèle animal reproduisant cette épilepsie du lobe temporal afin de tester des approches curatives ou induisant une amélioration permanente de la maladie basée sur une modification permanente du fonctionnement cellulaire à la suite d'un traitement pharmacologique.</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)	Le projet consiste à utiliser un modèle d'épilepsie du lobe temporal chez la souris qui reproduit fidèlement la pathologie humaine pour identifier et valider de nouvelles cibles thérapeutiques par des approches pharmacologiques ou génétiques utilisant des vecteurs viraux. Il permettra de développer et de tester des composés pharmacologiques 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 du lobe temporal réfractaire aux traitements usuels.
Quelles sont les espèces animales qui seront utilisées ?	Souris
Quel est le nombre maximal d'animaux ?	10500
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 l'état de mal épileptique ( <i>status epilepticus</i> ) induit par l'injection de pilocarpine puis au cours de la crise d'épilepsie récurrente spontanée qui s'en suit, comme c'est le cas chez les patients. En raison de la sévérité des effets au moment de l'induction de l'état de mal épileptique, un nursing adapté sera réalisé après administration et dans les jours qui suivent afin de permettre aux animaux de récupérer dans de meilleures conditions et afin d'éviter au maximum d'éventuelles létalités secondaires. Les animaux subiront une douleur modérée causée par les chirurgies cérébrales bien que des analgésiques seront utilisés. Un stress lié à l'hébergement isolé prolongé qui est inévitable après induction de l'épilepsie pour empêcher les conflits ou la détérioration des électrodes de mesure de l'électroencéphalogramme. Tout effet potentiellement négatif qui surviendrait à la suite d'un traitement pharmacologique ou avec les vecteurs viraux sera systématiquement 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 composés pharmacologiques et constructions virales contenant un gène à incorporer seront méticuleusement sélectionnés sur base de données <i>in vitro</i> . Cependant, les propriétés anticonvulsives ne peuvent être testées que sur un animal vivant qui intègre diverses fonctions : métabolisation, circulation sanguine, des échanges avec le cerveau, motricité ainsi qu'un système nerveux central complet et fonctionnel. Le comportement de l'animal doit être évalué pour s'assurer d'un effet protecteur des molécules sur les crises d'épilepsie et sur les troubles comportementaux associés. Pour les traitements géniques à base de virus, des considérations supplémentaires comme l'incorporation du gène dans les bonnes cellules et la production en quantités efficaces de la protéine codée sans effets indésirables nécessitent une évaluation sur animal vivant. De plus, l'observation du comportement de l'animal est indispensable pour s'assurer d'un effet protecteur du transfert du gène d'intérêt 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 composés et les construits et vecteurs viraux ayant passé avec succès les tests préalables <i>in vitro</i> . 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 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 du lobe temporal 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, mais avec du matériel d'enrichissement, afin d'éviter les conflits dus à la pathologie et la perte éventuelle 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 les déplacements. La majorité des animaux seront également surveillés avec un système d'accélérométrie basé sur l'existence 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. L'électroencéphalographie sera utilisée uniquement pour l'évaluation de l'efficacité du composé ou du vecteur viral le plus prometteur sur les différents types de crises d'épilepsie convulsives et non convulsives, ces dernières n'étant détectables que par l'électroencéphalographie.