

Potentiel et enjeux de la chirurgie du génome avec CRISPR-Cas9 1

Editorial 2

Publication des directives «Mesures de contrainte en médecine» 6

La recherche avec l'être humain – guide pratique 6

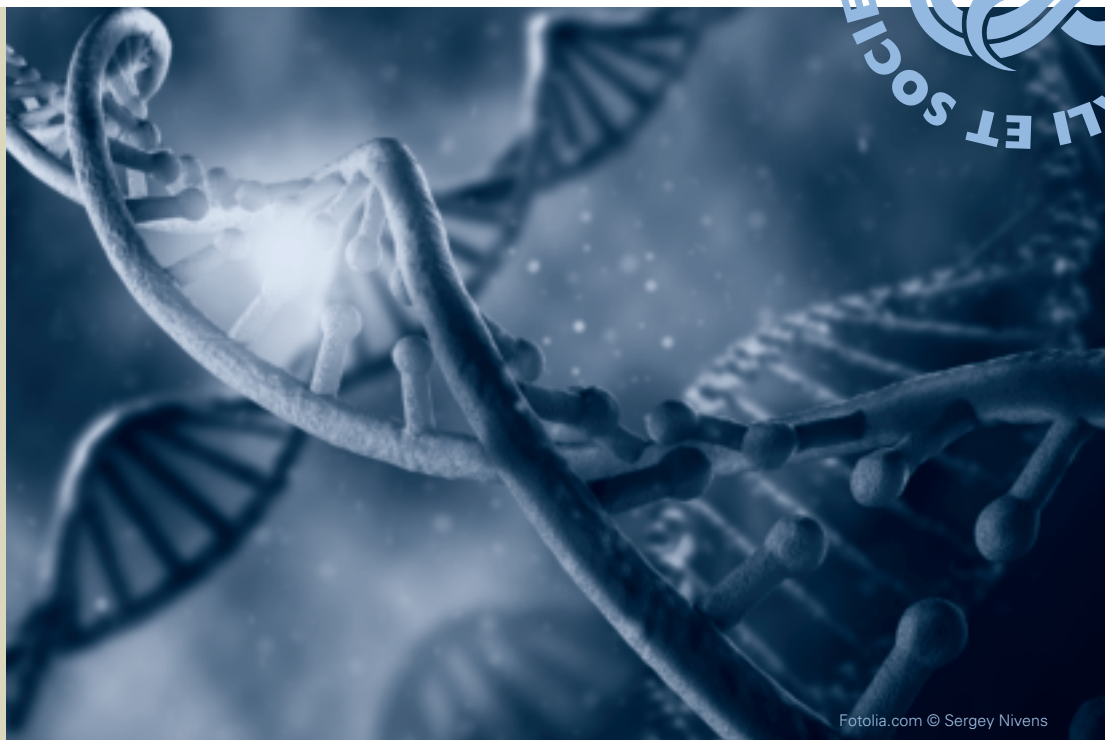
Des recommandations pour la formation en éthique dès 2016 6

Maurice Campagna Président a+ 7

Compétences en matière de santé en Suisse 7

«Recherche en soins palliatifs»: cinq projets ont été sélectionnés 7

Nouveaux membres du Sénat de l'ASSM 8



Fotolia.com © Sergey Nivens

Potentiel et enjeux de la chirurgie du génome avec CRISPR-Cas9

Il y a quinze ans, le premier séquençage du génome humain a été réalisé et, depuis, les progrès technologiques sont fulgurants. Grâce à CRISPR-Cas9, la «chirurgie du génome» ouvre à présent de grands potentiels: elle laisse entrevoir l'espoir de corriger et de traiter efficacement des mutations génétiques pathogènes. CRISPR-Cas9 facilite la recherche sur la pathogenèse de nombreuses maladies et promet de nouvelles approches thérapeutiques, pour le traitement des cancers par exemple. Est-ce un bond en avant pour la médecine? Les auteurs, Prof. Anita Rauch et Dr Ruxandra Bachmann-Gagescu de l'Institut de médecine génétique de l'Université de Zurich décrivent, dans cet article, la technique CRISPR et son énorme potentiel, tout en abordant ses limites actuelles et les enjeux éthiques.

La «chirurgie du génome» – également appelée «gene editing» – consiste en la modification ciblée de la séquence du génome. Pour procéder à cette modification, plusieurs étapes sont nécessaires: il s'agit en premier lieu de couper la séquence de l'ADN qui doit être modifiée, ce qui est effectué à l'aide d'enzymes spéciaux, les nucléases. L'endroit précis de la coupure par la nucléase dans le génome est défini par divers mécanismes qui dépendent de la nucléase spécifique; ceci confère la spécificité indispensable à la modification ou la correction ciblée. La nucléase peut couper soit un seul, soit les deux brins de l'ADN dans la cible.

Dès qu'une séquence d'ADN est interrompue, la cellule essaie de la corriger. En général, les paires de base d'ADN sont complétées selon le principe du pochoir: les enzymes qui intègrent des nouvelles paires de base utilisent un des

brins d'ADN comme modèle pour établir la séquence correcte du brin complémentaire. Lorsque les deux brins sont coupés, il n'y a plus de modèle et le système de réparation de la cellule est sujet à erreurs (Non Homologous End Joining; NHEJ). Il arrive alors souvent que certaines paires de base soient omises ou mal insérées. Celles-ci provoquent de nouvelles mutations sous forme d'insertions ou de délétions (cf. graphique 1). Afin d'éviter ces erreurs, il importe de proposer à la cellule la séquence correcte comme modèle. Celle-ci peut alors être utilisée comme modèle et la modification souhaitée ou la réparation est correcte (Homology Directed Repair; HDR).

Depuis des années, diverses nucléases sont utilisées dans la recherche génétique. Tout particulièrement les nucléases à doigts de zinc et les TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) ont permis d'acquérir



Prof. Peter Meier-Abt,
Président

«Hypes and Hopes» de la chirurgie du génome

Les progrès fulgurants réalisés ces dernières années dans la recherche sur les génomes éveillent d'immenses espoirs de nouvelles thérapies, mais également de nombreuses craintes d'applications abusives de ces nouvelles possibilités. Dès le début des années 90, la thérapie génique somatique a posé un jalon dans les «Hypes and Hopes», avec l'espoir de guérir non seulement des maladies génétiques primaires, mais également de nombreuses maladies provoquées par des dommages génétiques secondaires. Bien que les possibilités d'alors étaient loin de permettre la reconstruction de gènes, les attentes étaient démesurées. Certes, il était possible d'introduire des gènes fonctionnels dans des cellules et de remplacer ainsi les gènes manquants ou défectueux, mais les défauts génétiques initiaux demeuraient dans le génome des noyaux cellulaires. Les méthodes d'introduction des séquences de gènes dans les cellules par transduction (virus modifié comme vecteur) ou par trans-

fection (chimique, physique, micro-injection) sont longtemps restées insuffisantes. Et leurs effets secondaires pouvaient être indésirables voire quelquefois mortels. Rappelons-nous les cas de décès dus à des vecteurs adénoviraux dans le cadre d'études de thérapie génique réalisées aux États-Unis au début du siècle. Pensons également aux leucémies provoquées par des vecteurs rétroviraux après des corrections génétiques d'immunodéficiences combinées sévères chez des enfants. Après ces revers majeurs, la thérapie génique offre à présent de nouveaux espoirs. Depuis quelques années, on dispose de vecteurs améliorés et plus fiables pour l'intégration de gènes dans des cellules – par exemple des lentivirus. L'article principal de ce bulletin est consacré à une nouvelle avancée dans la recherche sur les génomes, qui permet une chirurgie ciblée et précise du génome: CRISPR-Cas9. Grâce à CRISPR-Cas9, des séquences spécifiques d'ADN peuvent être traitées et des mutations corrigées à leur place physiologique. Ces possibilités d'application sont prometteuses et ont suscité un vif enthousiasme dans le domaine de la recherche biomédicale. De plus, la technologie est relativement simple à appliquer, permettant ainsi de plus larges applications. Cependant, nous ne savons que peu de choses sur les risques réels de cette nouvelle méthode. Son énorme potentiel comporte de grands enjeux sociaux et éthiques, comme le soulignent à juste titre les auteurs de l'article principal, A. Rauch et R. Bachmann-Gagescu.

Génome synthétique et cellules design
Les enjeux éthiques et moraux sont encore amplifiés lorsque la chirurgie du génome est associée à la biologie synthétique. Au-delà du génie génétique, celle-ci tente de créer des systèmes biologiques synthétiques complets. On a d'ores et déjà réussi à produire synthétiquement le génome d'une bactérie et à l'introduire dans une autre cellule bactérienne libre d'ADN. L'organisme hybride se reproduit normalement et fonctionne comme prévu sous le contrôle du génome synthétique. On peut dès lors envisager de manière réaliste de produire des «cellules design de mammifères» dans un avenir plus ou moins proche. Des bio-ingénieurs ont développé des puces génétiques télécommandées et des prothèses contrôlables par la pensée, donnant ainsi un nouvel élan au débat sur la génétique concernant l'être artificiel. L'évolution de la recherche biomédicale se poursuit et est irréversible, que nous le voulions ou non. L'ASSM veut et doit s'engager activement pour relever les défis liés à cette évolution. Son autorité professionnelle réside dans l'expertise scientifique de ses membres. Dans ce sens, je souhaite également la bienvenue aux nouveaux membres de l'Académie présentés dans ce bulletin. J'espère qu'ils se sentiront à l'aise au sein de l'ASSM et qu'avec leur esprit critique ils contribueront à relever les défis posés par la recherche sur les génomes dans les sciences biomédicales.

des connaissances importantes et de réaliser des progrès dans le domaine de la chirurgie du génome.¹ Ces deux nucléases contiennent dans la même protéine un élément qui lie l'ADN et lui confère ainsi sa spécificité et un autre élément qui coupe l'ADN. Toutes deux coupent l'ADN avec une efficacité élevée, mais leur production est relativement complexe, car une toute nouvelle protéine avec le motif de reconnaissance spécifique à la séquence d'ADN doit être produite pour chaque application.

CRISPR-Cas9: plus simple, moins onéreuse et ciblée

Le nouveau système CRISPR-Cas présente des avantages indéniables par rapport aux méthodes antérieures: la spécificité de la séquence d'ADN est définie par une courte molécule d'ARN, tandis que la nucléase qui coupe la séquence d'ADN avec une efficacité élevée reste toujours la même. La production d'une molécule d'ARN étant beaucoup moins complexe et moins onéreuse que la production d'une protéine, CRISPR permet de modifier à volonté, en moins de temps et à moindre coût, des éléments du génome. Ainsi, il est possible de réaliser, soit de petites insertions ou délétions dans le génome à l'aide du «Non Homologous End Joining», soit des modifications

spécifiques de certaines paires de base par l'attribution d'une molécule d'ARN modèle qui permet une réparation dirigée par homologie («Homology-directed Repair») de la coupe.

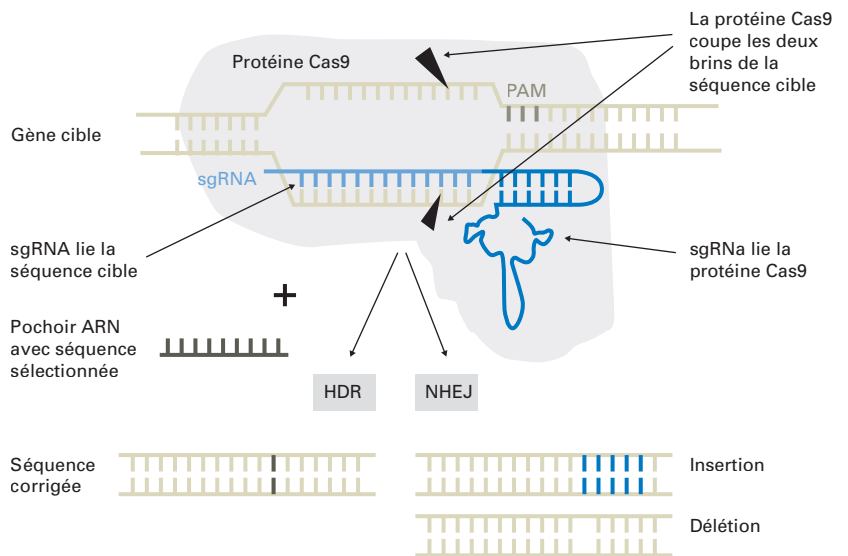


Figure 1: Principe de la chirurgie du génome par CRISPR-Cas9.

sgRNA: small guide RNA (ARN guide);
HDR: Homology-Directed-Repair;
NHEJ: Non-Homologous-End-Joining;
PAM: Protospacer Adjacent Motif.

1 Jabalameli, H. R. Zahednasab, H. Karimi-Moghaddam, A. & Jabalameli, M. R. Zinc finger nuclease technology: Advances and obstacles in modelling and treating genetic disorders. Gene 558, 1–5 (2015).

Que signifie CRISPR-Cas9?

Le terme «CRISPR» signifie «Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats». Ainsi sont décrites des régions répétitives de génomes bactériens qui jouent un rôle important dans la défense des cellules bactériennes contre les infections. Des particules infectieuses (virus), insérées dans cette région répétitive du génome bactérien lors de la première infection, permettent à la cellule bactérienne, lors du prochain contact avec le pathogène, de couper l'ADN du pathogène grâce à leur nucléase. La découverte et le développement de la technologie CRISPR illustrent donc de manière remarquable le fait que la recherche fondamentale peut générer des connaissances, dont l'utilité et la signification peuvent avoir des répercussions de longue portée.

Ces trois dernières années, la recherche active sur cette technologie a d'ores et déjà permis de développer plusieurs «générations» de systèmes CRISPR.² La technique la plus récente repose sur la combinaison des nucléases Cas9 avec un brin d'ARN court, dont la moitié invariable sert à la liaison de la protéine Cas9 et dont l'autre moitié reconnaît une séquence d'ADN spécifique. Cette moitié variable est réajustée à chaque application et définie comme «ARN guide» (small guide-RNA), car il permet à la nucléase Cas9 de cibler la position spécifique dans le génome. Les avantages de CRISPR Cas9 résident, d'une part, dans la production simple et peu onéreuse de l'ARN guide qui définit la spécificité de l'interface dans le génome et, d'autre part, dans l'efficacité élevée de la nucléase Cas9 qui coupe les deux brins d'ADN. Cette technique permet même de modifier simultanément, en une seule étape, plusieurs régions du génome.

Limites et questions en suspens

Comme dans toute nouvelle technologie, de nombreuses questions concernant le système CRISPR-Cas9 demeurent en suspens. Il reste, par exemple, à savoir comment et dans quelle mesure des effets peuvent être déclenchés en dehors de la région ciblée. Bien que l'ARN guide oriente la nucléase Cas9 vers une séquence de gène spécifique, celle-ci pourrait également couper d'autres régions du génome. Ces effets non ciblés (effets «Off-Target») sont actuellement difficiles à évaluer.³ Les recherches doivent être poursuivies pour déterminer si la prévalence des effets Off-Target de différents ARN guides dépend de la séquence du gène, du type de cellule ou d'autres facteurs. En aucun cas, il ne serait souhaitable d'introduire de nouvelles mutations imprévisibles dans un génome, dans lequel on souhaite corriger une mutation connue.

De plus, on ne connaît pas encore suffisamment les répercussions de certaines corrections spécifiques sur la cible. On peut imaginer, par exemple, des influences négatives sur la régulation épigénétique de l'ADN de la cible. Des problèmes peuvent également surgir lorsque, malgré son efficacité élevée, la nucléase Cas9 ne coupe pas la séquence d'ADN dans toutes les cellules et génère ainsi une mosaïque de population cellulaire, dans laquelle certaines cellules gardent la séquence initiale alors que d'autres cellules sont modifiées. Pour finir, il reste un problème pratique, tout particulièrement dans le cadre d'une thérapie génique dans un organisme vivant: comment le

système CRISPR-Cas9 peut-il être introduit efficacement dans les cellules dans lesquelles la modification génétique doit avoir lieu?

Applications actuelles dans la recherche fondamentale

Grâce à son efficacité et ses avantages pratiques, le système CRISPR-Cas9 a rapidement investi les domaines les plus divers de la recherche fondamentale⁴: pour l'élaboration de modèles de maladies, dans la recherche portant sur la thérapie génique et aux nombreuses interfaces entre la biologie et la médecine.

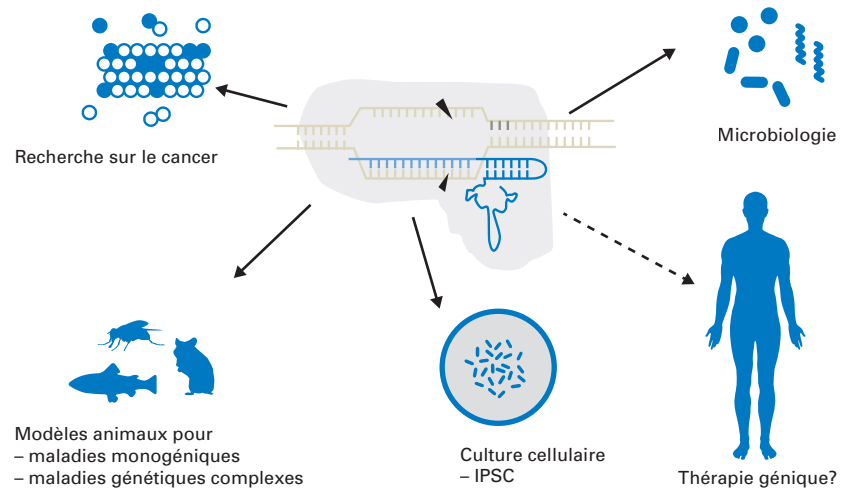


Figure 2: Quelques applications de la chirurgie du génome. iPSC induced pluripotent stem cells.

Modèles de maladies pour la recherche pathogénèse

La technique CRISPR-Cas9 a d'ores et déjà pu être appliquée avec succès dans de nombreux organismes modèles: drosophiles, souris, poissons zèbres, primates. Pour élaborer des modèles de maladies, on insère dans les gènes des mutations qui provoquent des maladies monogéniques chez l'être humain. Ceci permet d'analyser le fonctionnement des gènes ainsi que les conséquences de leur dysfonctionnement et de comprendre ainsi la pathophysiologie de la maladie. Par ailleurs, ces modèles de maladies servent à développer et à tester de nouvelles thérapies. Grâce à sa simplicité et à son efficacité, de nombreux laboratoires de biologie moléculaire peuvent appliquer la technologie CRISPR-Cas9; il est, en outre, possible de modifier simultanément plusieurs gènes, ce qui permet de faire des recherches sur des maladies génétiques complexes.

Les cultures cellulaires, dans lesquelles des cellules humaines – de sujets sains ou de patients atteints de maladies génétiques – sont cultivées *in vitro* et analysées, sont également considérées comme modèles de maladies. Le génome de ces cellules peut être travaillé tout aussi facilement avec la technique CRISPR-Cas9, afin d'introduire des mutations et d'analyser la fonction de gènes spécifiques ou de corriger des mutations. En combinaison avec la possibilité de déprogrammer des cellules différenciées pour produire des cellules souches (iPSC), le CRISPR-Cas9 permet d'étudier le fonctionnement des gènes responsables de maladies dans des types de cellules difficilement accessibles autrement.⁵

2 Doudna, J. A. & Charpentier, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346, 1077 (2014).

3 Taeyoung Koo, Jungjoon Lee & Jin-Soo Kim. Measuring and Reducing Off-Target Activities of Programmable Nucleases Including CRISPR-Cas9. *Mol. Cells* 38, 475–481 (2015).

4 Charpentier, E. & Doudna, J. A. Biotechnology: Rewriting a genome. *Nature* 495, 50–51 (2013).

5 Du, X. & Parent, J. Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells to Model and Treat Epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 15, 1–9 (2015).

Recherche portant sur la thérapie génique: premiers succès in vivo

Dans le cadre de la thérapie génique, la correction de mutations dans des cellules cultivées – cellules différenciées ou cellules souches – a été réalisée avec succès à l'aide du système CRISPR-Cas9.⁶ Les cellules ainsi corrigées peuvent ensuite être réintroduites dans l'organisme. De plus, la technique a pu être utilisée dans un modèle murin de tyrosinémie pour traiter la maladie directement chez l'animal adulte.⁷ Dans le cas de cette maladie métabolique, le gène muté code pour un enzyme hépatique qui est nécessaire au traitement de l'acide aminé tyrosine. L'injection d'un ARN guide spécifique avec la protéine Cas9 et d'un modèle ARN avec la séquence de gène normale a permis de corriger le gène in vivo. Ainsi, l'enzyme fonctionnel a pu être rétabli dans un nombre restreint de cellules hépatiques. On a ainsi pu démontrer pour la première fois qu'il est possible de corriger un gène in vivo dans des cellules somatiques.

Modèles de maladies pour les cancers

Même dans le cas de maladies, dont les causes ne peuvent pas être imputées aux mutations d'un seul gène dans tout l'organisme, des modifications des séquences géniques peuvent être présentes. Les cancers, par exemple, présentent des mutations dans de nombreux gènes différents dans les cellules somatiques d'un tissu, favorisant ainsi le développement de la tumeur. Des progrès remarquables ont déjà été réalisés dans la recherche sur le cancer pour caractériser les modifications génétiques dans de nombreux types de tumeurs. Le système CRISPR-Cas9 offre à présent la possibilité d'introduire ces modifications in vitro dans la culture cellulaire ou in vivo dans des modèles animaux, afin de mieux comprendre la pathophysiologie, de développer et de tester des thérapies.⁸

Interaction au-delà des disciplines

La technologie CRISPR-Cas9 peut, en principe, être appliquée à tous les domaines de la biologie, car toutes les espèces ont un code génétique identique – y compris les procaryotes, les virus et les plantes. Dès lors, la recherche sur le traitement des génomes des plantes ou des animaux d'élevage a connu un développement considérable – susceptible d'influencer directement l'agriculture et la biosphère.⁹ En influençant le génome d'organismes pathogènes ou de leurs vecteurs, un lien entre la biologie et la santé de l'être humain peut être établi. Ainsi, la malaria par exemple est provoquée par le parasite plasmodium et son vecteur, le moustique. CRISPR-Cas9 permet d'approfondir les recherches concernant ce parasite, en introduisant in vitro des mutations dans son génome pour mieux comprendre le fonctionnement des gènes en question.¹⁰ Il permet également de développer et de tester des nouveaux médicaments anti-parasitaires. En théorie, le génome du parasite ou de son vecteur peut aussi être traité in vivo, par exemple pour freiner la reproduction des moustiques. Toutefois, les possibles conséquences sur l'ensemble de l'écosystème

doivent être évaluées avec prudence avant de procéder à de telles modifications dans le génome de la population de moustiques, car ils font partie de la chaîne alimentaire.

Possibles applications médicales

L'efficacité et la simplicité du système CRISPR-Cas9 permettent d'envisager des traitements plus efficaces ou innovateurs. Avant d'être en mesure d'appliquer en toute sécurité les différentes possibilités thérapeutiques en milieu clinique, de nombreux défis pratiques doivent toutefois encore être relevés. CRISPR Cas9 semble disposer du potentiel nécessaire à un réel bond en avant en médecine.

Limites de l'actuelle thérapie génique

La condition requise pour une thérapie génique est de connaître la mutation précise dans un gène; grâce aux progrès remarquables dans le domaine du séquençage des génomes, ceci est devenu possible pour de nombreuses maladies monogéniques. Le principe de la thérapie génique consiste à échanger le gène défectueux contre un gène fonctionnel. Dans les approches antérieures, l'ensemble du gène fonctionnel était inséré dans le noyau cellulaire sans que le gène initial portant la mutation soit modifié dans le génome. Cette technique a déjà permis d'obtenir des premiers résultats satisfaisants, surtout dans le cas de maladies, dans lesquelles le gène défectueux devait fonctionner uniquement dans des cellules spécifiques du corps, par exemple dans les yeux.

L'efficacité de la méthode actuelle est limitée lorsqu'il s'agit d'insérer l'ensemble du gène fonctionnel dans la cellule, ce qui est particulièrement problématique avec les grands gènes. De plus, la régulation du gène introduit n'est pas physiologique, car ce nouveau gène n'occupe pas la place «normale» dans le génome de la cellule. Enfin, l'implantation aléatoire du nouveau gène risque d'endommager un autre gène, ce qui pourrait favoriser d'autres problèmes de santé, comme par exemple l'apparition d'un cancer.

Une véritable «réparation des gènes» grâce à CRISPR

La nouvelle technologie CRISPR-Cas9 reposerait sur un principe fondamentalement différent: la nucléase Cas9 serait insérée avec l'ARN guide spécifique à la mutation à corriger et avec une molécule d'ARN avec la séquence correcte servant de modèle. La correction aurait lieu directement dans le génome des cellules malades, de telle manière que le gène réparé ne pourrait pas être différencié de celui d'une personne en bonne santé. La régulation du gène serait physiologique et aucun autre matériel génétique ne serait inséré. Il s'agirait donc effectivement d'une «réparation» du gène. La taille du gène à traiter n'aurait alors aucune importance. Les cellules germinales du patient n'étant pas concernées, cette réparation ne serait pas transmise aux descendants. Comme mentionné ci-dessus, une telle expérience a déjà été réalisée avec un succès partiel dans un modèle murin de tyrosinémie.

Le défi consiste à introduire le système CRISPR-Cas9 dans les cellules cibles avec une efficacité assez élevée pour que la correction soit réalisée dans un nombre suffisant de cellules, permettant ainsi de rétablir la fonction physiologique et de guérir la maladie. De plus, une introduction du système dans un nombre limité de cellules d'un tissu donné mène à une mosaïque comportant d'une part des cellules avec des gènes défectueux et d'autre part des cellules avec des copies fonctionnelles de gènes, ce qui pourrait poser problème dans certaines situations.

6 Mali, P. et al. RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9. *Science* 339, 823–6 (2013).

7 Yin, H. et al. Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nat Biotech* 32, 551–3 (2014).

8 Sanchez-Rivera, F. J. & Jacks, T. Applications of the CRISPR-Cas9 system in cancer biology. *Nat Rev Cancer* 15, 387–95 (2015).

9 Mahfouz, M. M. Piatek, A. & Stewart, C. N. Genome engineering via TALENs and CRISPR/Cas9 systems: challenges and perspectives. *Plant Biotechnol J* 12, 1006–14 (2014).

10 de Koning-Ward, Tania F. Gilson, P. R. & Crabb, B. S. Advances in molecular genetic systems in malaria. *Nat Rev Micro* 13, 373–87 (2015).

Les effets Off-Target de la nucléase constituent un deuxième problème sérieux: ils sont, pour le moment, loin d'être clairs et pourraient provoquer de nouvelles mutations. La durée de vie des cellules corrigées constitue un défi de plus: si la correction a lieu dans des cellules différenciées, elle devrait être régulièrement renouvelée à leur mort. Ceci pourrait probablement être évité si la correction était effectuée directement dans les cellules souches. Enfin, des recherches sur les possibles conséquences sur la cible devraient encore être menées.

Pour dépasser certaines de ces limites, la chirurgie du génome pourrait être réalisée en-dehors du corps dans des cellules souches cultivées du patient et seules les cellules souches corrigées avec succès seraient ensuite réimplantées.

Technologie des possibilités illimitées?

Théoriquement, le système CRISPR-Cas9 permet de traiter toute séquence d'ADN. Les applications possibles de cette technologie sont alors presque illimitées. Les gènes des cellules tumorales chez des patients atteints de cancers par exemple pourraient être modifiés pour corriger l'une des mutations et reprendre le contrôle des cellules ou pour éliminer ces cellules cancéreuses. Les génomes de parasites ou de bactéries pathogènes pourraient être traités pour pallier les résistances aux médicaments ou réduire leur pathogénicité. Il ne s'agit là que d'exemples qui illustrent à quel point le système CRISPR-Cas9 pourrait représenter un bond en avant pour de nombreux domaines de la médecine. Malgré les barrières pratiques qui subsistent, l'énorme potentiel de cette nouvelle technique renforce la motivation de poursuivre une activité de recherche intense et à la progression incomparable, dans les domaines de la biologie et de la génétique. Grâce à l'enthousiasme des chercheurs du monde entier pour le système CRISPR-Cas9, ses domaines d'application connaissent une expansion rapide. Une discussion portant sur les enjeux éthiques associés à cette nouvelle technologie est par conséquent nécessaire pour parvenir à une réglementation consensuelle.

Large débat autour des aspects éthiques

La possibilité de modifier le génome de tous les organismes vivants dans le but de traiter et guérir les maladies va de pair avec le développement d'outils permettant de procéder à des manipulations moins souhaitables. La réflexion au sujet des aspects éthiques des applications médicales soulève tout particulièrement la délicate question de savoir si le traitement du génome des cellules germinales humaines ou de l'embryon humain est défendable du point de vue de l'éthique. Toutes les possibles applications thérapeutiques mentionnées dans cet article ne concernent que les cellules somatiques. Dans ce cas, les modifications introduites ne sont pas transmises aux descendants. En revanche, si le génome de cellules germinales ou d'un embryon était modifié, ces modifications concerneraient toutes les cellules de l'enfant à naître et seraient transmises aux descendants; un tabou serait alors transgressé.

Nombreux sont ceux qui considéreraient une telle intervention comme justifiée s'il s'agissait de corriger une maladie génétique grave chez un enfant. Toutefois, lorsqu'il s'agit de maladies plus bénignes, la justification est moins évidente et si l'on poursuit dans cette logique, la technologie pourrait permettre de développer l'enfant idéal in vitro. Bien que notre compréhension actuelle

du génome humain soit encore très éloignée de la possibilité d'influencer des caractéristiques comme l'intelligence et le physique, il est maintenant possible, en théorie, de modifier le génome d'un enfant à naître. Au regard de cette évolution, un large débat portant sur les aspects éthiques doit être amorcé.

Recommandations de la communauté scientifique

Ce sera finalement à la société de définir quelles interventions doivent être encouragées et autorisées – ou non. Dès lors, il est indispensable que les différents interlocuteurs soient bien informés. Il est du devoir des chercheurs de transmettre clairement ces informations. Actuellement, au regard des risques incertains et des possibles abus, une intervention sur la lignée germinale d'un être humain n'est ni justifiée ni nécessaire: lorsqu'une mutation génétique est identifiée dans une famille, il est possible, dans la plupart des cas – si cela est souhaité – d'éviter la naissance d'un enfant malade grâce au diagnostic préimplantatoire ou prénatal. Dans ce sens, un groupe de chercheurs de pointe en chirurgie du génome s'est rencontré au début de l'année dans la Nappa Valley (CA) pour élaborer des recommandations spécifiques, dans le but de décourager la recherche fondamentale dans le domaine de la lignée germinale humaine et d'encourager la création de groupes de travail et de manifestations publiques pour la discussion des aspects éthiques de la chirurgie du génome.¹¹ Plusieurs académies allemandes et la communauté scientifique allemande (Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG) ont élaboré des recommandations communes qui soutiennent un moratoire international pour l'application de la chirurgie du génome à la lignée germinale de l'être humain. La DFG et les académies soulignent par ailleurs «qu'en tant que méthode, le genome editing comporte un potentiel scientifique élevé, qu'il ne pose aucun problème éthique et juridique dans de nombreux domaines et que la technique elle-même ne doit en aucun cas être assimilée à des applications devant encore faire l'objet d'une évaluation éthique et juridique».¹² C'est à nous, en tant que communauté internationale, qu'il appartient à présent de veiller à l'application correcte de ces nouvelles possibilités afin de permettre à la médecine de faire ce bond en avant d'une manière responsable.

Prof. Dr méd. Anita Rauch

Dr méd. Ruxandra Bachmann-Gagescu



Prof. Dr méd. Anita Rauch est directrice et professeur ordinaire à l'Institut de médecine génétique de l'université de Zurich et membre du Comité de direction de l'ASSM.



Dr méd. Ruxandra Bachmann-Gagescu est médecin spécialiste à l'Institut de médecine génétique de l'université de Zurich et boursière Ambizione SCORE du FNS.

11 Baltimore, D. et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 348, 36–8 (2015).

12 Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2015): Chancen und Grenzen des genome editing/The opportunities and limits of genome editing. Halle (Saale), 30 Seiten. ISBN: 978-3-8047-3493-7.

Publication des directives «Mesures de contrainte en médecine»

Les patients doivent, en principe, pouvoir décider de manière autonome des mesures médicales. Dans le domaine de la médecine, il existe néanmoins des situations, dans lesquelles la contrainte ne peut être évitée. Face à ce dilemme, les nouvelles directives «Mesures de contrainte en médecine» se veulent une aide à l'orientation.

Les directives ont été élaborées par une sous-commission interdisciplinaire, dirigée par le Prof. Paul Hoff. Elles décrivent les conditions éthiques et juridiques requises pour l'application de mesures de contrainte dans différents domaines de la médecine. Elles clarifient, d'une part, les rôles et les responsabilités des médecins, infirmiers et thérapeutes et précisent les obligations de documentation et les devoirs de diligence lors de leur application; d'autre part, elles abordent les mesures de prévention. L'objectif des directives est d'encourager une réflexion continue et ouverte, au-delà des groupes professionnels, sur le thème des «Mesures de contrainte en médecine».

Le projet de texte a bénéficié d'un accueil très favorable lors de la consultation. La sous-commission a examiné plus de 60 prises de position, puis clarifié et précisé les points en suspens. Certaines prises de position ont critiqué la définition large de la «contrainte» utilisée dans ces directives: «application d'une mesure contre la volonté du patient ou en dépit de son opposition». La sous-commission maintient cette définition. En revanche, suite à plusieurs demandes, l'annexe «La contrainte – un concept pluridimensionnel» a été intégrée dans les directives. La structure des directives reste inchangée; elle présente quelques redondances, mais permet ainsi d'accéder rapidement aux éléments essentiels.

Les directives seront soumises à l'approbation définitive du Sénat lors de sa séance du 19 novembre 2015. Elles peuvent être téléchargées sur le site internet de l'ASSM sous «Ethique» dans le menu «Directives». Des brochures imprimées peuvent être commandées par e-mail en français et en allemand: mail@samw.ch.

La recherche avec l'être humain – guide pratique

La version actualisée du guide pratique «La recherche avec l'être humain» est disponible. La révision a notamment tenu compte des nouvelles conditions juridiques en vigueur depuis l'introduction de la nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain, le 1^{er} janvier 2014.

Le guide pratique offre un soutien concret lors de la planification, de la réalisation et de l'évaluation de projets de recherche avec des êtres humains dans le domaine de la santé et de la maladie. Il donne un aperçu schématique des notions de base de la recherche et des conditions cadres juridiques. Par ailleurs, les nombreuses questions éthiques soulevées par la recherche avec les êtres humains et l'utilisation de leurs données personnelles, sont abordées dans ce document.

Il s'adresse au premier chef aux chercheurs et aux membres des commissions d'éthique de la recherche ainsi qu'aux médecins et aux professionnels de la santé qui ne mènent pas eux-mêmes des projets de recherche, mais sont en charge de patients participant à des études. Les politiciens, les collaborateurs des médias ou toutes les personnes intéressées par la médecine et la recherche sont également ciblés.

La Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO), en tant que plateforme centrale de coopération de la recherche clinique orientée vers le patient en Suisse, et l'organisation faitière des commissions d'éthique suisses (swissethics) soutiennent le guide pratique et le recommandent comme outil de travail. Il est disponible sur le site internet de l'ASSM en français, allemand et anglais sous «Publications» dans le menu «Guides pratiques». Des exemplaires imprimés en français ou en allemand peuvent être commandés au secrétariat général de l'ASSM: mail@samw.ch.

Des recommandations pour la formation en éthique dès 2016

La pratique médicale quotidienne est jalonnée de questions éthiques. Dès lors, l'enseignement de l'éthique revêt une importance capitale dans la formation des médecins et des autres professionnels de la santé. L'ASSM a réalisé un état des lieux des offres d'enseignement et a constaté, à cette occasion, qu'il n'existait pas de standards clairement définis pour l'enseignement de l'éthique. Les enseignants de diverses institutions ont manifesté leur intérêt à concrétiser l'importance, les contenus et le caractère obligatoire de l'enseignement en éthique.

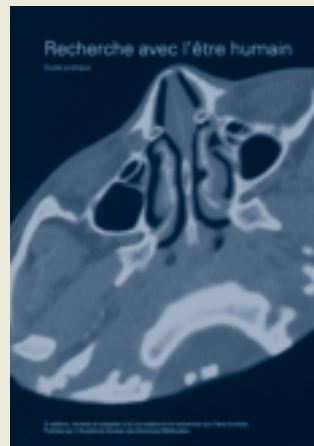
La Commission Centrale d'Éthique (CCE) de l'ASSM a décidé d'introduire une sous-commission «Formation en éthique», chargée d'élaborer des recommandations pour l'enseignement de l'éthique dans les facultés de médecine, les hautes écoles de la santé et les instituts de formations continue. La mise en place et la continuité de la formation, les objectifs d'enseignement et l'évaluation et la qualification des enseignants constituent les principaux thèmes abordés dans ces recommandations. La sous-commission débutera ses travaux en janvier 2016. Vous trouvez des informations détaillées sur le site internet de l'ASSM sous «Ethique» dans le menu «Directives en cours d'élaboration».



Prof. Arnaud Perrier,
Président, membre du
Comité de direction de l'ASSM.

Membres de la sous-commission:

Prof. Dr méd. Arnaud Perrier, Genève (Président)
lic. théol., dipl. biol. Sibylle Ackermann, Berne (ex officio)
Prof. Dr méd. Dr phil. Lazare Benaroyo, Lausanne
Prof. Dr méd. Dr phil. Nikola Biller-Andorno, Zurich
Prof. Christine Bongard Felix, infirmière, MAE, Lausanne
Prof. Dr méd., dipl. théol. Bernice Elger, Genève/Bâle
Prof. Dr méd. Samia Hurst, Genève
Prof. Jonathan Klein, infirmier et psychologue FSP, Fribourg
Dr sc. méd., lic. théol. Settimio Monteverde, Zurich/Berne
PD Dr phil. Rouven Porz, Berne
Doris Ruhmann, pédagogue professionnelle, MAE, St-Gall
Tiziana Sala Defilippis BScN, MScN, Manno
Prof. Dr phil. Alexandre Wenger, Fribourg



Maurice Campagna Président a+

Dès le 1^{er} janvier 2016, Maurice Campagna assurera la présidence des Académies suisses des sciences. Il a été élu, en septembre dernier, par l'assemblée des délégués pour un mandat de quatre ans. Qui est l'homme qui succède à Thierry Courvoisier, professeur d'astrophysique à l'université de Genève, en tant que Président des Académies?

Après un doctorat en physique à l'EPF Zurich, Maurice Campagna a exercé son activité de chercheur en Grande-Bretagne et aux États-Unis. Dans les années 70 et 80, il fut Professeur ordinaire de physique à l'université de Cologne, Directeur du centre de recherche Jülich et Professeur ordinaire de physique à l'EPF Zurich. En 1988, Campagna se dirigea vers le secteur privé et devint Directeur de la recherche et du développement chez ABB. Depuis 2003, il dirige l'Enterprise Consulting (technologie et médiation) à Ennetbaden/Aarau et Lugano.

Grâce à sa longue expérience dans le domaine académique et dans la gestion d'entreprise, Maurice Campagna a toutes les qualifications requises pour renforcer et développer la coopération au sein des Académies suisses des sciences. L'ASSM lui souhaite plein succès et remercie Thierry Courvoisier pour son engagement en tant que Président des Académies depuis 2013.



Maurice Campagna,
Président a+ à partir de 2016



Publication du rapport «Compétences en matière de santé en Suisse»

Les compétences en matière de santé représentent une ressource importante pour la gestion de la santé et de la maladie au quotidien et pour l'utilisation ciblée des offres de soins. Qu'en est-il des compétences de la population suisse en matière de santé? Existe-t-il des données parlantes à ce sujet? Le rapport «Compétences en matière de santé en Suisse – situation actuelle et perspectives», élaboré par l'ASSM en collaboration avec l'Alliance compétence en santé, offre un aperçu global de la situation.

Ce rapport représente un nouveau jalon sur la voie amorcée à la fin des années 90: l'ASSM avait alors lancé son projet «Nouvelle orientation de la médecine». L'Académie s'est peu à peu éloignée d'une compréhension paternaliste de la médecine pour s'approcher prudemment d'un modèle de médecine basé sur le

partenariat. Depuis, une importance croissante est accordée à la promotion des compétences en matière de santé; elle est devenue, également dans la feuille de route «Un système de santé durable pour la Suisse», un objectif déclaré: «Planification et réalisation d'interventions destinées à améliorer les compétences de la population suisse en matière de santé». Le rapport publié propose diverses orientations sur le thème des compétences en matière de santé: il clarifie non seulement les principales notions, mais également les rôles et les missions des différents acteurs. Il évalue les compétences en matière de santé de la population suisse et recherche des solutions concrètes pour les promouvoir. Il offre, en outre, un aperçu de l'activité de recherche en Suisse. Il en ressort clairement qu'à ce jour, dans toutes les études menées en Suisse, une partie des personnes interrogées évaluent leurs compétences en matière de santé comme faibles ou sont incapables de répondre correctement à des questions d'ordre général. Cette proportion varie entre un quart et plus de la moitié des personnes sondées. Ce résultat montre par lui-même à quel point le potentiel de développement est important dans le domaine des compétences en matière de santé. Le rapport (en allemand) peut être téléchargé sur le site internet de l'ASSM sous «Publications» dans le menu «Feuilles de route».

PROMOTION DE LA RECHERCHE

«Recherche en soins palliatifs»: cinq projets ont été sélectionnés

23 requêtes – s'élevant à 3 millions de francs au total – ont été soumises lors de la deuxième mise au concours du programme de soutien «Recherche en soins palliatifs». La commission d'experts a procédé à une évaluation minutieuse et a sélectionné cinq projets de grande qualité qui remplissaient au mieux les critères. Les conseillers des fondations Gottfried et Julia Bangarter et Stanley Thomas Johnson ont suivi les recommandations de la commission et octroyé des soutiens pour un montant total de CHF 658 761.–.

Prof. Gian Domenico Borasio, Lausanne

Service des soins palliatifs, CHUV
French validation of the Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)
CHF 114 350.–

Dr André Fringer, St-Gall

Institut für Angewandte Pflegewissenschaft, FHS
Voluntary Stopping of Eating and Drinking (VSED)
in Switzerland from different points of view.
CHF 128 300.–

Dr Claudia Gamondi, Bellinzona

Servizio Cure Palliative, Ospedale San Giovanni
Palliative ch members' attitudes towards assisted suicide:
a mixed methods study
CHF 83 500.–

Prof. Andrea Koppitz, Winterthur

Departement Gesundheit, ZHAW
Pain Intervention for people with Dementia in nursing homes (PID)
CHF 114 775.–

Dr Manuel Trchsel, Zurich

Institut für Biomedizinische Ethik und Medizingeschichte, Universität Zürich
Palliative Care for Patients with Severe Persistent Mental Illness
CHF 217 836.–

La prochaine mise au concours est prévue pour le printemps 2016 avec un délai de remise des projets fixé au 1^{er} juin 2016.



Nouveaux membres du Sénat de l'ASSM

Lors de sa séance de fin mai 2015, le Sénat de l'ASSM a nommé Prof. Alexander A. Borbély de Zurich, Prof. Claude Le Coultre de Genève, Dr méd. Etzel Gysling de Wil et Prof. Bernard Hirschel de Genève membres d'honneur de l'ASSM.

Les personnes suivantes ont été nommées membres individuels en raison de leur excellence scientifique:

- Prof. Henri Bounameaux, Genève
- Prof. Mirjam Christ-Crain, Bâle
- Prof. Urs Frey, Bâle
- Prof. Denis Hochstrasser, Genève
- Prof. Samia Hurst, Genève
- Prof. Christian Lüscher, Genève
- Prof. Holger Moch, Zurich

Le Sénat a nommé les personnes suivantes membres correspondants:

- Prof. Eberhard Renner, Toronto
- Prof. Guido Sauter, Hambourg

Les certificats sont remis aux nouveaux membres du Sénat dans le cadre d'une petite cérémonie le 19 novembre 2015.

SAMW

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

ASSM

Académie Suisse des Sciences Médicales

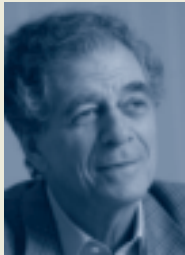
ASSM

Accademia Svizzera delle Scienze Mediche

SAMS

Swiss Academy of Medical Sciences

Membres d'honneur



Prof. **Alexander A. Borbély**



Prof. **Claude Le Coultre**



Dr med. **Etzel Gysling**



Prof. **Bernard Hirschel**

Membres individuels



Prof. **Henri Bounameaux**



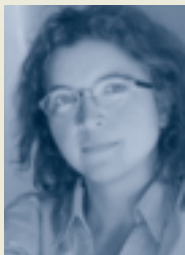
Prof. **Mirjam Christ-Crain**



Prof. **Urs Frey**



Prof. **Denis Hochstrasser**



Prof. **Samia Hurst**



Prof. **Christian Lüscher**



Prof. **Holger Moch**

Membres correspondants



Prof. **Eberhard Renner**



Prof. **Guido Sauter**

Le bulletin de l'ASSM paraît 4 fois par an en 3500 exemplaires (2600 en allemand et 900 en français).

Editeur:
Académie Suisse des Sciences Médicales
Maison des Académies
Laupenstrasse 7
CH-3001 Berne
Tél. +41 31 306 92 70
mail@samw.ch
www.assm.ch

Rédaction:
lic. phil. Franziska Egli
Dr Hermann Amstad

Traduction:
Dominique Nickel

Présentation:
Howald Fosco, Bâle

Imprimé par:
Kreis Druck AG, Bâle

ISSN 1662-6036



Membre des Académies suisses des sciences