

# CONSEIL DE L'EUROPE

## COMITE DES MINISTRES

### **Recommandation Rec(2003)10 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la xénotransplantation**

*(adoptée par le Comité des Ministres le 19 juin 2003,  
lors de la 844e réunion des Délégués des Ministres)*

#### **Préambule**

Le Comité des Ministres, en vertu de l'article 15.b du Statut du Conseil de l'Europe,

Considérant que le but du Conseil de l'Europe est de réaliser une union plus étroite entre ses membres;

Tenant compte de la Convention européenne pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine ainsi que de son Protocole additionnel relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine;

Tenant compte de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques;

Considérant la Résolution (78) 29 du Comité des Ministres sur l'harmonisation des législations des Etats membres relatives aux prélèvements, greffes et transplantations de substances d'origine humaine, le Texte final de la 3<sup>e</sup> Conférence des ministres européens de la Santé (Paris, 16-17 novembre 1987) et la Recommandation R (97) 15 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la xénotransplantation;

Ayant à l'esprit la Recommandation 1399 (1999) de l'Assemblée parlementaire relative à la xénotransplantation ;

Ayant à l'esprit des rapports récents émanant de l'OCDE, de l'OMS et d'autres organisations nationales et internationales ;

Prenant en compte l'insuffisance d'organes et de tissus d'origine humaine disponibles pour la transplantation ;

Considérant que la xénotransplantation pourrait être l'une des réponses thérapeutiques possibles à cette pénurie ;

Notant que la xénotransplantation reste une activité largement expérimentale et que la recherche est essentielle pour accomplir des progrès dans ce domaine ;

Conscient des risques de rejet et de maladie que peut comporter la xénotransplantation pour le patient receveur ;

Soucieux des risques considérables que peut poser la xénotransplantation en matière de santé publique et de transmission de maladies ;

Considérant qu'il est de la responsabilité de chaque Etat membre d'adopter des mesures adéquates pour y répondre et conscients que, dans certains Etats, il n'existe pas de réglementation appropriée ;

Considérant que le souci de protéger la santé publique requiert des dispositions communes applicables dans tous les Etats membres du Conseil de l'Europe dans lesquels la xénotransplantation est envisagée ;

Considérant qu'une coopération mondiale entre Etats est nécessaire dans ce domaine ;

Considérant qu'aucune recherche clinique de xénotransplantation ne devrait avoir lieu tant que des recherches pré-cliniques n'ont pas démontré une efficacité et une sécurité suffisantes ;

Conscient que la nécessité d'une telle démonstration limitera considérablement le nombre de xénotransplantations dans les années à venir, permettant ainsi une évaluation appropriée des risques ;

Considérant que la xénotransplantation de cellules et de tissus est déjà pratiquée dans un certain nombre d'Etats et qu'il est urgent d'adopter une réglementation rigoureuse ;

Soucieux des problèmes sociaux, éthiques, culturels, juridiques et psychologiques qui pourraient être associés à la xénotransplantation ;

Soucieux des questions éthiques et de bien-être liées à l'utilisation d'animaux pour la xénotransplantation et la recherche qui y est associée ;

Notant les inquiétudes du public concernant les questions relatives à la xénotransplantation et soulignant l'importance d'engager un débat public sur ce sujet,

A. Recommande aux gouvernements des Etats membres :

- de prendre les mesures nécessaires pour mettre leur réglementation et leur pratique dans le domaine de la xénotransplantation en conformité avec les principes et lignes directrices énoncés ci-après, en vue de réduire au minimum les risques de transmission à la population de maladies connues ou inconnues et d'infections ;
- de coopérer à l'établissement de procédures et d'accords de surveillance au niveau mondial ;
- d'assurer une large diffusion à la présente recommandation, en particulier auprès de toutes les personnes, instances et structures, publiques ou privées, responsables de l'organisation et de la mise en oeuvre de la xénotransplantation ;
- de prendre des mesures pour que les dispositions de cette recommandation fassent l'objet d'un débat public.

B. Décide que la présente recommandation sera réexaminée à intervalles appropriés et au plus tard dans un délai de trois ans.

C. Charge le Secrétaire Général de porter le contenu de la présente Recommandation à l'attention des Etats non membres et des organisations internationales qui ont pris part à sa préparation et de les inviter à participer à la mise en place d'un réseau international de surveillance.

## **LIGNES DIRECTRICES**

### **Chapitre I – Objet, champ d'application et définitions**

#### **Article 1 – Objet de la Recommandation**

Cette recommandation a pour but :

- de protéger, à long terme et à court terme, la santé publique, les patients, leurs proches et les professionnels impliqués dans la xénotransplantation, et
- d'assurer une protection adéquate des animaux utilisés dans la xénotransplantation.

## **Article 2 – Champ d’application de la Recommandation**

La présente recommandation couvre toute activité de xénotransplantation ayant un être humain comme receveur.

## **Article 3 - Définition**

Aux fins de la présente recommandation, est considérée comme xénotransplantation toute intervention impliquant la transplantation ou l’administration chez un receveur humain :

- de cellules, tissus ou organes, vivants, d’origine animale ou
- de fluides, cellules, tissus ou organes humains ayant eu un contact *ex vivo* avec des cellules, tissus ou organes, vivants, d’origine animale.

## **Chapitre II – Dispositions générales**

### **Article 4 – Xénotransplantation – le cadre**

Aucune xénotransplantation ne devrait avoir lieu dans un Etat membre qui ne dispose pas, en matière de xénotransplantation, d’une réglementation conforme aux dispositions de la présente recommandation.

### **Article 5 – Autorisation de la xénotransplantation**

Aucune activité de xénotransplantation ne devrait avoir lieu dans un Etat membre sans l’autorisation de l’instance reconnue officiellement comme compétente à cet effet, conformément aux dispositions contenues dans les deux paragraphes ci-après:

1. Une recherche clinique de xénotransplantation ne devrait être autorisée que si :
  - a. La recherche pré-clinique a démontré, conformément aux normes scientifiques internationales, que :
    - i. en l’état des connaissances scientifiques actuelles, il est hautement probable qu’il n’existe pas de risque pour la santé publique, en particulier d’infection;
    - ii le niveau attendu d’efficacité et de sécurité pour le patient peut justifier l’intervention au regard des risques encourus ;
  - b. toutes les conditions, aussi bien de fond que de procédure, généralement applicables à la recherche clinique sont remplies.
2. Une xénotransplantation ne devrait être autorisée en dehors d’une recherche clinique que si, sur la base des données cliniques :
  - i. l’on apporte des preuves suffisantes, conformément aux normes scientifiques internationales reconnues, qu’il n’existe pas de risque, notamment d’infection, pour la population, et
  - ii. le bénéfice thérapeutique de la xénotransplantation a été établi.

### **Article 6 – Les équipes et les centres de xénotransplantation**

Aucune xénotransplantation ne devrait avoir lieu si elle n’est pas pratiquée par une équipe accréditée, dans un centre autorisé.

a. Les équipes réalisant la xénotransplantation devraient posséder les qualifications appropriées et réunir toute l'expertise scientifique et médicale nécessaire.

b. Les centres devraient avoir reçu l'autorisation des instances compétentes avant le début de la xénotransplantation.

### **Chapitre III – Protection de la santé publique**

#### **Article 7 – Le plan de protection de la santé publique**

Les Etats membres devraient disposer d'un plan destiné à répondre à tout événement, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à la xénotransplantation et pouvant compromettre la santé publique.

En particulier, les autorités publiques devraient prendre, conformément aux principes de nécessité et de proportionnalité, des mesures appropriées afin de réagir à l'apparition de maladies transmissibles ou précédemment inconnues liée à la xénotransplantation. Ces mesures, si des circonstances exceptionnelles l'exigeaient, pourraient inclure l'isolement.

#### **Article 8 – Collecte et conservation des échantillons biologiques et de l'information**

Les échantillons biologiques et l'information concernant les animaux source utilisés dans la xénotransplantation, ainsi que ceux concernant les receveurs, devraient être collectés et conservés afin d'assurer la traçabilité et le suivi à long terme.

#### **Article 9 - Suivi médical**

1. Tout protocole de recherche clinique devrait s'accompagner d'un plan permettant de retrouver et de suivre les receveurs, leurs proches et les professionnels impliqués dans la xénotransplantation afin de détecter et traiter tout événement indésirable, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à la xénotransplantation.

Le plan devrait prévoir la communication sans délai de tout événement de cette nature à l'instance compétente de niveau national.

2. Toute xénotransplantation autre que celle effectuée dans le cadre d'une recherche clinique devrait être accompagnée d'un plan permettant :

- de retrouver le receveur et, selon les circonstances, les autres personnes mentionnées au paragraphe 1 ;
- d'assurer, chaque fois que cela est nécessaire, le suivi des personnes mentionnées au paragraphe 1.

Le plan devrait prévoir la communication sans délai aux autorités nationales de santé publique de tout événement, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à la xénotransplantation et pouvant avoir une incidence en matière de santé publique.

#### **Article 10 – Précautions concernant la transmission de maladies**

Toute mesure appropriée, conformément à des critères internationalement reconnus, devrait être prise pour prévenir le risque de transmission d'agents infectieux provenant d'animaux source.

Seuls des animaux spécialement élevés pour la xénotransplantation devraient être utilisés. Un système approprié d'assurance qualité couvrant toutes les étapes depuis la production des animaux source jusqu'à la collecte finale des greffons devrait être mis en place.

## **Article 11 – Interdiction relative à l'utilisation de primates non humains**

1. Les primates non humains ne devraient pas être utilisés comme animaux source pour la xénotransplantation.
2. A titre exceptionnel, la xénotransplantation de lignées de cellules provenant de primates non humains pourrait être autorisée, si :
  - les conditions prévues à l'article 5 sont remplies, et
  - des mesures spécifiques de protection pour ces animaux ont été observées. Ceci implique que les grands singes ne devraient pas être utilisés comme animaux source en xénotransplantation.

## **Chapitre IV – Protection des patients et des proches**

### **Article 12 – Conditions pour la participation des patients**

Aucune xénotransplantation ne devrait avoir lieu si les conditions spécifiques suivantes ne sont pas remplies :

- i. Aucune autre méthode thérapeutique appropriée d'efficacité comparable n'est disponible pour le patient.
- ii. Les données provenant de la recherche pré-clinique permettent d'attendre – ou, éventuellement, les données provenant de la recherche clinique antérieure indiquent – un bénéfice thérapeutique clair de la xénotransplantation pour le patient. Ces données devraient notamment :
  - démontrer que, sur des modèles pertinents et selon une méthodologie cliniquement applicable, la xénotransplantation fonctionne de manière satisfaisante pendant un laps de temps approprié,
  - apporter des raisons suffisantes pour penser que les problèmes de rejet peuvent être surmontés et que la xénotransplantation peut fonctionner chez l'humain d'une manière adéquate.
- iii. Les risques encourus par le patient ne sont pas disproportionnés par rapport au bénéfice thérapeutique potentiel de l'intervention.

En particulier, l'évaluation, au moyen de la recherche pré-clinique des risques d'événements indésirables et de transmission d'agents infectieux au receveur, conformément aux normes internationales concernant les résultats des laboratoires et les tests diagnostiques, devrait avoir démontré une sécurité suffisante.

### **Article 13 - Information à communiquer aux patients**

1. Les patients chez lesquels une xénotransplantation est envisagée, devraient être informés de manière appropriée et compréhensible de la nature, des objectifs, des bénéfices éventuels, des risques potentiels et des conséquences de l'intervention, ainsi que des contraintes qui peuvent être liées à celle-ci.
2. Les patients devraient en particulier être rendus attentifs également aux contraintes des mesures de suivi et de précaution qui peuvent s'avérer nécessaires consécutivement à la xénotransplantation. De telles mesures seront, conformément aux principes de nécessité et de proportionnalité, adaptées aux circonstances et modulées par l'appréciation, en fonction de l'état des connaissances scientifiques et médicales à la date de l'intervention, des risques générés par chacun des procédés utilisés, notamment:
  - a. la collecte de données personnelles et l'inscription dans un registre ;

- b. la délivrance par l'équipe médicale dans les conditions de l'article 14, des informations sur les risques d'infections et sur les contraintes qui y sont associées ;
  - c. un suivi médical à long terme, comportant des biopsies répétées et archivées ;
  - d. le signalement de tout symptôme ou maladie importants inexplicables pouvant survenir après la xénotransplantation ;
  - e. le maintien d'un contact avec l'équipe médicale ;
  - f. des précautions en matière d'activité sexuelle ;
  - g. la nécessité pour le patient d'accepter, conformément à l'article 14, qu'une information soit apportée par une équipe médicale à toutes les personnes devenant ultérieurement ses proches sur les risques d'infection et les contraintes qui y sont associées ;
  - h. d'autres contraintes pouvant être applicables lorsqu'elles sont requises par les circonstances, notamment la possibilité d'un isolement en cas de maladie contagieuse ou jusque-là inconnue.
3. Conformément à l'article 21, les patients devraient être informés que certaines contraintes mentionnées ci-dessus peuvent être appliquées d'office si la personne concernée refuse de s'y conformer.

#### **Article 14 - Information à communiquer aux proches du patient**

Afin de protéger les personnes proches du patient et de prévenir des risques qu'elles pourraient éventuellement présenter pour la population, les personnes proches du patient devraient, avec l'accord de ce dernier, être informées par l'équipe médicale de la participation envisagée du patient à une xénotransplantation ainsi que des risques d'infection et des conséquences de cette intervention pour elles-mêmes, notamment des contraintes qui pourraient être applicables.

Le patient devrait également veiller à ce qu'une telle information soit apportée à toutes les personnes devenant ultérieurement ses proches.

#### **Article 15 – Information à communiquer aux professionnels impliqués dans la xénotransplantation**

Les professionnels impliqués dans la xénotransplantation devraient être pleinement conscients des risques d'infection encourus ainsi que des conséquences et des contraintes éventuelles qui peuvent découler de leur participation à une xénotransplantation.

#### **Article 16 – Consentement à la xénotransplantation**

1. Aucune intervention de xénotransplantation ne devrait avoir lieu si le patient n'a pas:
  - i. donné, librement et en connaissance de cause, son consentement exprès, spécifique et consigné par écrit à l'intervention et à toute contrainte spécifique nécessaire ; et
  - ii. mis à la disposition de l'équipe médicale les informations nécessaires concernant ses proches actuels et accepté que ses proches actuels et futurs soient informés conformément à l'article 14.
2. Avant que la xénotransplantation n'ait eu lieu, le consentement à la réalisation de l'intervention devrait pouvoir être librement retiré à tout moment.

## **Article 17 - Accès au conseil et au soutien**

Les patients et leurs proches devraient être informés de façon appropriée et avoir accès, aussi bien avant qu'après la xénotransplantation, au conseil et au soutien d'experts n'appartenant pas à l'équipe. L'information et le conseil devraient porter notamment sur les aspects biomédicaux, éthiques, psychologiques et sociaux de la xénotransplantation.

## **Article 18 – Droit aux soins**

Le refus de participer à la xénotransplantation, ou le fait de revenir sur le consentement préalable, ne devrait pas porter préjudice au droit du patient de recevoir tout autre soin médical approprié en temps opportun. D'autre part, le fait que le patient consente à participer à une xénotransplantation ne devrait pas porter préjudice à son droit de bénéficier d'une allogreffe qui deviendrait disponible pendant son attente d'une xénotransplantation, si cette solution est médicalement indiquée.

## **Article 19 – Patients n'ayant pas la capacité de donner leur consentement**

1. Lorsque la xénotransplantation a été autorisée, conformément à l'article 5 paragraphe 2, à des fins autres que la recherche clinique, elle ne peut être effectuée sur une personne n'ayant pas la capacité de consentir que si les conditions suivantes sont remplies :

- aucune alternative thérapeutique d'une efficacité comparable n'est disponible pour le patient,
- tout en tenant compte des contraintes et des conditions auxquelles la personne sera ou pourra être soumise conformément aux articles 13 et 14, un bénéfice direct et important de l'intervention est attendu pour le patient, et
- le représentant ou une autorité ou une personne ou instance désignée par la loi a autorisé – après avoir reçu les informations précisées à l'article 13 – l'intervention ainsi que la communication des informations nécessaires aux proches actuels et futurs du patient.

2. Les patients n'ayant pas la capacité de consentir ne devraient pas participer à une recherche clinique de xénotransplantation telle que visée à l'article 5, paragraphe 1.

A titre exceptionnel, un patient n'ayant pas la capacité de consentir pourrait participer à une recherche clinique de xénotransplantation si les conditions spécifiques suivantes sont remplies:

- il existe des indications suffisantes, sur la base de recherches cliniques antérieures, que la xénotransplantation pourrait sauvegarder la vie,
- on ne dispose d'aucun autre moyen de sauver la vie de ce patient,
- tout en tenant compte des contraintes et des conditions auxquelles la personne sera ou pourra être soumise conformément aux articles 13 et 14, un bénéfice direct et important de l'intervention est attendu pour le patient, et
- le représentant ou une autorité ou une personne ou instance désignée par la loi a autorisé – après avoir reçu les informations précisées à l'article 13 – la participation du patient à la recherche clinique en xénotransplantation ainsi que la communication des informations nécessaires aux proches actuels et futurs du patient.

## **Article 20 - Confidentialité**

Toutes les données personnelles relatives au receveur et, le cas échéant, à ses proches devraient être considérées comme confidentielles.

Sans préjudice de la disposition de l'article 8, ces données devraient être recueillies, traitées et communiquées dans le respect des règles relatives au secret professionnel et à la protection des données à caractère personnel.

#### **Article 21 – Contraintes d'office**

Si, après la xénotransplantation, le receveur ou ses proches refusaient de se soumettre aux contraintes consécutives à une xénotransplantation, les pouvoirs publics devraient intervenir et prendre des mesures appropriées, si la protection de la santé publique l'exige et conformément aux principes de nécessité et de proportionnalité.

Si les circonstances l'exigent et conformément aux modalités prévues par le droit national, ces mesures pourraient comprendre l'enregistrement, l'obligation de suivi médical et de prélèvement d'échantillons.

### **Chapitre V – Protection des animaux**

#### **Article 22 – Conformité aux réglementations en matière de protection des animaux**

Toute utilisation d'animaux pour la xénotransplantation devrait être conforme aux dispositions de *la Convention européenne pour la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques*, y compris les principes de l'annexe A, et à la *Directive 86/609/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques*, y compris l'annexe II.

Ces dispositions devraient s'appliquer aux animaux source et à leurs géniteurs qui se trouvent dans des centres d'élevage d'animaux source, des locaux d'accueil avant transplantation, des centres de prélèvement de tissus, ainsi que pendant le transport.

#### **Article 23 – L'élevage, les soins, l'utilisation et les besoins des animaux**

L'élevage et la garde de tous les animaux utilisés pour la xénotransplantation devraient tenir compte de leurs besoins physiologiques, sociaux et comportementaux. Ils devraient être conçus de manière à assurer le bien-être des animaux, notamment lorsque des géniteurs sont gardés pendant de longues périodes. La douleur, la souffrance et la détresse devraient être réduits au minimum ainsi que le nombre d'animaux utilisés.

#### **Article 24 – Responsabilité pour l'élevage et les soins des animaux**

Les responsabilités en matière d'élevage et de soin des animaux utilisés pour la xénotransplantation, à tous les stades de leur vie, devraient être clairement définies et consignées par écrit. Un personnel compétent, formé de manière adéquate et en nombre suffisant devrait être disponible pour examiner les animaux et en prendre soin.

#### **Article 25 – La mise bas chirurgicale et le sevrage précoce**

Les techniques de mise bas chirurgicale et le sevrage précoce avec séparation/médication ne devraient être appliquées que lorsqu'elles sont indispensables pour obtenir un animal dont l'état de santé répond aux exigences d'une xénotransplantation.

#### **Article 26 – Transport des animaux**

Le transport d'animaux utilisés pour la xénotransplantation devrait être réduit au minimum. Lorsque le transport est nécessaire, des mesures appropriées devraient être prises en ce qui concerne l'expédition, la réception, l'acclimatation et la quarantaine, de manière à atténuer le plus possible le stress lié au transport. Les diverses législations et réglementations nationales et internationales (notamment la

*Directive 95/29/CEE* portant modification de la *Directive 91/628/CEE* de l'Union européenne relative à la protection des animaux en cours de transport et la Convention européenne sur la protection des animaux en transport international (révisé)) devraient être respectées.

#### **Article 27 - Prélèvement d'organes et de tissus animaux**

Le prélèvement d'organes, tissus et cellules pour la xénotransplantation devrait être effectué sous analgésie ou anesthésie, lorsque cela est nécessaire pour réduire au minimum la douleur, la souffrance et la détresse des animaux.

Dès lors que les conséquences du prélèvement seraient de nature à compromettre la santé et le bien-être ultérieurs des animaux, il devrait être mis fin à leur vie par une méthode appropriée.

Le prélèvement répété dans le temps d'organes solides sur un même animal devrait être interdit.

#### **Article 28 – Collecte des données relatives aux animaux**

Il conviendra de tenir un registre détaillé des mises bas, de la provenance, de l'utilisation et de l'élimination de tous les animaux élevés pour la xénotransplantation ou utilisés à cette fin. Tout élément ou événement inhabituel ou imprévu devrait y être inscrit.

#### **Article 29 - Recherche pré-clinique**

Les dispositions des articles 22 à 28 devraient également s'appliquer aux animaux utilisés dans la recherche pré-clinique réalisée pour soutenir la recherche clinique en xénotransplantation.

### **Chapitre VI – Dispositions relatives à l'acceptabilité éthique, sociale et psychologique de la xénotransplantation**

#### **Article 30 – Débat public**

Conformément aux principes énoncés à l'Article 28 de la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, les Etats membres devraient prendre des mesures actives pour veiller à ce que les questions fondamentales posées par la xénotransplantation fassent l'objet d'un débat public approprié, notamment à la lumière des implications médicales, psychologiques, culturelles, éthiques, juridiques, sociales et économiques pertinentes.

### **Chapitre VII – Coopération entre les parties**

#### **Article 31 – Coopération internationale en recherche médicale**

Les Etats membres devraient coopérer au moyen de procédures et d'accords de surveillance internationaux. Ils devraient également prendre les dispositions appropriées pour faciliter la coordination de la recherche dans le domaine de la xénotransplantation afin d'améliorer son efficacité et sa sécurité, d'éviter les doubles emplois inutiles et de réduire au minimum la souffrance des animaux utilisés et leur nombre.

#### **Article 32 – Coopération internationale en matière de santé publique**

Tout Etat membre devrait communiquer sans délai aux autorités nationales de santé publique des autres Etats membres et aux autres Etats concernés tout événement, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à la xénotransplantation et pouvant compromettre la santé publique.

## **Chapitre VIII – Réparation d'un dommage injustifié**

### **Article 33 – Réparation d'un dommage injustifié**

La personne ayant subi un dommage injustifié résultant d'une xénotransplantation a droit à une réparation équitable dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

## **Chapitre IX – Rapports sur l'application de la recommandation**

### **Article 34 – Application de la recommandation**

Tout Etat membre fournira, sur demande du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, les explications requises sur la manière dont sa législation et sa pratique dans le domaine de la xénotransplantation intègrent les principes et lignes directrices de la présente recommandation, sur toute activité de xénotransplantation, ainsi que tout événement indésirable tel que visé à l'Article 9.