



COUNCIL OF EUROPE CONSEIL DE L'EUROPE

Committee of Ministers
Comité des Ministres

Délégués des Ministres

Documents CM

CM(2002)132 Addendum révisé (restreint) 5 juin 2003

844 Réunion, 19 juin 2003

4 Droits de l'Homme

4.3 Projet de Recommandation Rec(2003)... du Comité des Ministres aux Etats membres sur la xénotransplantation

Exposé des motifs

SOMMAIRE

	Page
Introduction	3
Elaboration de la Recommandation.....	3
Préambule	4
Chapitre I – Objet, champ d’application et définitions.....	4
Chapitre II – Dispositions générales	5
Chapitre III – Protection de la santé publique	8
Chapitre IV – Protection des patients et des proches.....	13
Chapitre V – Protection des animaux	23
Chapitre VI – Dispositions relatives à l’acceptabilité éthique, sociale et psychologique de la xénotransplantation	30
Chapitre VII – Coopération entre les parties.....	30
Chapitre VIII – Réparation d’un dommage injustifié	30
Chapitre IX – Rapports sur l’application de la Recommandation	31
 ANNEXE	
Résumé des discussions avec les représentants de la Cour Européenne des Droits de l’Homme relatives aux questions juridiques concernant la xénotransplantation	32

Introduction

La transplantation d'organes, tissus ou cellules d'un être humain à un autre est reconnue comme étant une solution thérapeutique efficace à l'égard de différentes maladies auparavant incurables, liées à des troubles cardiaques, hépatiques, pulmonaires et rénaux. Ce procédé pourrait éventuellement répondre aussi aux besoins d'autres troubles médicaux, tels que les maladies neurologiques incurables (maladies de Parkinson et d'Alzheimer), la paraplégie due à des lésions de la moelle épinière ou encore la transplantation d'îlots pancréatiques ou de cellules bêta pour le traitement du diabète.

En ce moment, la plupart des greffons proviennent de donneurs humains décédés. Toutefois, les besoins dépassent plusieurs fois l'offre, et de nombreux patients meurent dans l'attente d'un greffon. En raison de cette grave pénurie, certains scientifiques ont étudié ce que l'on désigne par la xénotransplantation, c'est à dire la possibilité de transplanter sur des êtres humains des organes provenant d'animaux.

Toutefois, étant donné la spécificité de ces organes animaux et parce que la xénotransplantation comporte certains dangers qui n'existent pas, ou sont moins prononcés, dans l'allogreffe (entre êtres humains), des précautions supplémentaires sont nécessaires s'agissant de cette activité. C'est notamment le cas concernant les difficultés immunologiques, la menace potentielle d'agents pathogènes animaux chez les humains et les questions complexes liées à la qualité des xéno greffons, au bien-être des animaux¹ et l'acceptabilité éthique de l'utilisation des animaux à cette fin. Bien qu'il soit possible que certaines de ces difficultés puissent être surmontées, les connaissances en matière de risques potentiels impliqués dans la plupart des interventions tels que la transmission d'agents pathogènes animaux chez les êtres humains, sont encore insuffisantes.

En raison des risques soulevés, la Recommandation sur la xénotransplantation impose des conditions très rigoureuses parmi lesquelles aucune xénotransplantation de l'animal vers l'humain ne devrait avoir lieu dans un Etat membre qui ne dispose pas d'une réglementation pour une telle intervention. Cette condition est très importante pour protéger les patients, la santé publique et les animaux utilisés. Ainsi, si un Etat ne dispose pas d'une réglementation en matière de xénotransplantation de l'animal vers l'humain, il ne devrait pas être permis de procéder à une intervention clinique qu'elle soit à des fins de recherche ou pour toute autre raison.

Pendant les trois ans d'existence du Groupe de travail, des biotechnologies concurrentes sont apparues, telle que la technologie relative aux cellules souches qui pourrait éventuellement répondre aux besoins de transplantation de cellules et de tissus (mais pas d'un organe entier). Actuellement, on ne sait avec précision dans quelle mesure ces nouvelles découvertes auront des perspectives similaires voire meilleures que la xénotransplantation, notamment en ce qui concerne les applications cliniques.

Elaboration de la Recommandation

L'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe, ayant évalué les risques que pourrait représenter la xénotransplantation pour la santé publique, a demandé au Comité des Ministres, le 29 janvier 1999 (Recommandation 1399 (1999) relative à la xénotransplantation), d'entreprendre une étude sur les différents aspects des questions relatives à la xénotransplantation prenant en compte la Convention 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 (Série des traités européens : STE - n° 164) .

La même année, le Comité des Ministres a créé un Groupe de travail (CDBI/CDSP-XENO) sous l'autorité conjointe du Comité directeur pour la bioéthique (CDBI) et du Comité européen de la santé (CDSP) pour évaluer les risques relatifs à la xénotransplantation et établir des sauvegardes appropriées.

Présidé par M. Bart Wijnberg (Pays-Bas), le Groupe de travail était constitué par le Prof. Didier Houssin (Vice-Président, France), le Prof. Annika Tibell (Vice-Président, Suède), le Prof. Pekka Häyry (Finlande), le Prof. Karin Ulrichs (Allemagne), le Dr. Marialuisa Lavitrano (Italie), le Dr. Dag Sorensen (Norvège), le Prof. Alexander Tonevitsky (Fédération de Russie), le Dr. Rafael Mañez (Espagne), le Dr. Theodor Weber (Suisse), le Dr. David Cook (Royaume-Uni), le Dr. Maggy Jennings (Royaume-Uni) et le Dr. Line Matthiessen (Communauté Européenne).

¹ Une discussion plus détaillée de ces préoccupations peut être retrouvée dans le rapport sur l'état actuel des connaissances dans le domaine de la xénotransplantation élaboré par le Groupe de travail CDBI/CDSP-XENO.

Il convient de noter que des représentants de certains Etats non-membres (le Prof. Eda Bloom (Etats-Unis) et le Dr. Larry Whitehouse (Canada)) et de certaines organisations (International Xenotransplantation Association (IXA), OCDE, Office International des Epizooties (OIE) et OMS) ont participé activement aux travaux en tant qu'observateurs. Il a été considéré, en effet, qu'une coopération mondiale entre Etats était nécessaire dans ce domaine et que la participation de représentants de ces Etats non-membres ainsi que d'organisations internationales était de nature à faciliter l'élaboration de normes communes, notamment concernant la protection de la santé publique.

Le Groupe de travail a présenté, en septembre 2001, un projet de Recommandation relatif à la xénotransplantation. Dans cette Recommandation, le Groupe de travail a élaboré des dispositions très rigoureuses et prudentes pour répondre aux préoccupations exprimées par l'Assemblée parlementaire. Ainsi, le texte indique qu'aucune xénotransplantation de l'animal vers l'humain ne devrait avoir lieu si une efficacité et une sécurité suffisantes n'ont pas été démontrées. Par ailleurs, la Recommandation reconnaît que la xénotransplantation de cellules et de tissus est déjà pratiquée dans un certain nombre de pays. En conséquence, des dispositions encourageant la coopération internationale dans le domaine de la santé publique, y compris avec des pays où la xénotransplantation est interdite, sont incorporées.

La Recommandation est accompagnée du présent rapport explicatif établi sous la responsabilité du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe. Le rapport explicatif tient compte des discussions au sein du Groupe de travail chargé de l'élaboration de la Recommandation, ainsi qu'au sein du CDBI et du CDSP ; il tient compte également des remarques et des propositions suggérées par les délégations. Le rapport explicatif n'est pas un instrument d'interprétation authentique de la Recommandation. Il couvre cependant l'essentiel des travaux préparatoires et fournit une information permettant d'éclairer l'objet et la finalité de la Recommandation et de mieux appréhender la portée de ses dispositions.

Préambule

Une protection et des garanties dans le domaine de la biologie et de la médecine sont apportées par la Convention européenne pour la protection des Droits de l'Homme et la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. Dans le domaine particulier de la transplantation, une protection complémentaire pour les patients est également apportée par le Protocole additionnel à la Convention relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine mentionné précédemment.

Par ailleurs, la Convention européenne pour la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques garantit la protection des animaux impliqués dans des procédures d'investigation, y compris ceux utilisés dans la xénotransplantation.

Le préambule souligne l'importance de la 3^e Conférence des Ministres européens de la Santé, tenue à Paris en novembre 1987 et consacrée à la transplantation d'organes et rappelle également les travaux antérieurs du Comité des Ministres et de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe dans le domaine de la transplantation et de la xénotransplantation.

De plus, le préambule souligne l'importance d'une prise en compte des travaux d'autres organisations nationales et internationales relatifs à la xénotransplantation, une approche commune étant reconnue comme étant essentielle pour répondre aux questions pertinentes.

CHAPITRE I – OBJET, CHAMP D'APPLICATION ET DEFINITIONS

Article 1 - Objet de la Recommandation

1. Le but de cette Recommandation est de protéger toutes les personnes impliquées dans la xénotransplantation (les patients, leurs proches, les professionnels impliqués dans la xénotransplantation), ainsi que la santé publique à long terme et à court terme. Les dispositions ont pour but, également, de garantir une protection adéquate du bien-être des animaux utilisés dans la xénotransplantation. Cela comprend la garantie, pour les animaux source, d'un élevage et de soins appropriés à leurs besoins et la garantie d'une collecte d'organes, de tissus et de cellules effectuée d'une façon humaine.

Article 2 – Champ d'application de la Recommandation

2. Au sens large, la xénotransplantation couvre les animaux source, le prélèvement d'organes, de tissus et de cellules, le consentement éclairé, les opérations chirurgicales, le suivi médical post-opératoire et toute autre activité impliquée dans la transplantation sur des receveurs humains d'éléments animaux ou de matériaux humains ayant été en contact avec des éléments animaux.

Article 3 – Définition

3. Concernant la définition de la xénotransplantation :

- Le premier alinéa concerne la transplantation d'organes parenchymateux (par ex. rein, cœur, foie, pancréas, poumons) et l'implantation ou l'injection de tissus et de cellules (par ex. peau, moelle osseuse, sang, îlots pancréatiques ou cellules bêta) provenant d'animaux chez un receveur humain.

- Le deuxième alinéa couvre l'exposition d'une personne à du sang ou des composants sanguins humains ayant eux-mêmes été en contact avec des tissus animaux vivants (par ex. au moyen d'une perfusion), ou à des organes, des cellules ou des tissus humains mis en culture sur, ou en contact avec, des cellules d'animaux vivantes (qu'elles soient vivantes ou mortellement irradiées, mais métaboliquement actives) ou implantées (stockées) dans des animaux.

4. Cette définition de la xénotransplantation comprend ainsi la transplantation de lignées de cellules souches et de cellules de peau humaines cultivées sur des substrats de cellules d'origine animale, mais ne comprend pas les produits animaux non vivants, dont beaucoup sont réglementés comme des dispositifs (par ex. les valves cardiaques du porc), des médicaments (par ex. l'insuline de porc) et autres produits biologiques (par ex. la thymoglobuline, les vaccins préparés à partir de source animale ou de sérum animal utilisé pour la culture de cellules humaines).

CHAPITRE II – DISPOSITIONS GENERALES

Article 4 – Xénotransplantation – le cadre

5. Cet article établit des conditions très rigoureuses selon lesquelles aucune xénotransplantation ne devrait avoir lieu dans un Etat membre qui ne dispose pas d'une réglementation pour des procédures de cette nature.

6. Une telle réglementation devrait appliquer les principes pertinents de la *Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine*², et notamment les principes visant la recherche biomédicale. Elle devrait, également, tenir compte des principes et des règles spécifiques à la transplantation énoncés dans le Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine (STE - n° 186) et dans la *Recommandation de l'Association de transplantation sur la législation relative à la transplantation (The Transplantation Society Recommendation for Legislation in Transplantation)*³. Par ailleurs, des recommandations concernant la xénotransplantation peuvent être trouvées dans la *Recommandation sur la xénotransplantation (Recommendation on Xenotransplantation)* de la Transplantation Society⁴, dans la recommandation de l'OMS sur la prévention des maladies infectieuses en xénotransplantation⁵, des recommandations de la FDA⁶ et du Service de santé publique⁷ des USA ainsi que d'autres pays^{8,9}.

² Conseil de l'Europe, 1997, Convention 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 (STE - n° : 164)

³ Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine (STE - n° 186).
Santiago-Delpin, EA for the Ethics Committee of The Transplantation Society: Guidelines to Assist Authorities in Each Country with regards to Transplantation. The Transplantation Society Bulletin 1997 (ISSN 1070-0676)

⁴ Sheil EGR for the Ethics Committee of The Transplantation Society: The Transplantation Society and Xenotransplantation. The Transplantation Society Bulletin 1997 (ISSN 1070-0676)

⁵ Conseils sur la prévention et le traitement des maladies infectieuses (Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management). WHO/EMC/ZOO/98.1

⁶ US FDA Draft Guidance for Industry: Source Animal, Product, Pre-clinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

7. Etant donné l'extrême importance d'assurer une protection adéquate des patients, de leurs proches, de la santé publique et des animaux utilisés, le terme « réglementation » dans cet article comprend l'exigence qu'une « autorisation » soit donnée par une instance reconnue officiellement comme compétente à cet effet avant qu'une xénotransplantation puisse avoir lieu.

8. La réglementation devrait couvrir tous les aspects de la procédure proposée, tels que :

- la collecte et la conservation des données animales et les programmes de surveillance de la santé des animaux source ;
- la manipulation génétique des animaux ou des tissus (le cas échéant) ;
- l'obtention de xénogreffons et la procédure de xénotransplantation ;
- les données concernant les qualifications et l'expertise scientifique et médicale nécessaire de l'ensemble des professionnels impliqués dans la xénotransplantation ;
- la prise en charge du receveur et de ses proches ;
- les critères de sélection du receveur et les détails du document de consentement éclairé ;
- les programmes d'information pour le receveur, ses proches, les professionnels impliqués dans la xénotransplantation et le public ;
- les méthodologies de contrôle de l'infection ;
- les traitements immunosuppresseurs ;
- le format et le calendrier du suivi, l'archivage des dossiers médicaux et des échantillons du donneur et du receveur.

9. La réglementation devrait, également, envisager l'éventuelle application des contraintes visées à l'article 13.

Article 5 – Autorisation de la xénotransplantation

Paragraphe 1 : Recherche clinique en xénotransplantation

10. Pour accroître le plus possible la sécurité de la xénotransplantation dans le cadre de la recherche clinique, chaque intervention devrait non seulement remplir les conditions générales applicables à la recherche biomédicale et être autorisée par une instance reconnue officiellement comme compétente à cet effet, mais remplir également les conditions spécifiques, à savoir que **l'intervention peut se justifier au regard des risques encourus et le niveau attendu d'efficacité et de sécurité pour le patient est acceptable et que, en l'état des connaissances scientifiques actuelles, qu'il est hautement probable qu'il n'existe pas de risque pour la santé publique, en particulier d'infection.** Conformément à l'article 12, les résultats provenant de la recherche pré-clinique devraient également permettre d'attendre ou, éventuellement, les résultats provenant de la recherche clinique antérieure indiquent, qu'un bénéfice thérapeutique clair de la xénotransplantation existe pour le patient.

11. Tant que la xénotransplantation reste une procédure expérimentale, les interventions de derniers recours ne devraient pas être considérées comme des exceptions possibles aux conditions applicables à la recherche clinique.

Paragraphe 2 : Xénotransplantation autre que celle effectuée dans le cadre d'une recherche clinique

⁷ Conseils du Service de santé publique sur les questions de maladies infectieuses en xénotransplantation (Public Health Service Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation), February 7, 2001.
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno0201.pdf>.

⁸ Tel que le United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority (UKXIRA) intitulé : Infection Risks in Xenotransplantation (Risques d'infection en xénotransplantation), Department of Health, April 2001.

⁹ En outre, la *Déclaration d'Helsinki* de l'Association Médicale Mondiale, ainsi que ses différentes révisions pourraient également être consultées à cet égard. Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale: Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains : Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par la 29e Assemblée générale, Tokyo, Japon, Octobre 1975, la 35e Assemblée générale, Venise, Italie, Octobre 1983, la 41e Assemblée générale, Hongkong, septembre 1989, la 48e Assemblée générale, Somerset West, République d'Afrique du Sud, octobre 1996 et la 52e Assemblée générale, Edimbourg, Ecosse, octobre 2000.

12. Quand une activité de xénotransplantation n'est plus considérée comme étant une recherche **médicale clinique**, une autorisation pour cette activité ne devrait être donnée que par une instance reconnue officiellement comme compétente à cet effet, si on apporte des preuves suffisantes qu'il n'y a pas de risque, notamment d'infection, pour la population et que son utilité thérapeutique a été établie. Un exemple d'une xénotransplantation qui ne peut pas être considérée comme de la recherche, étant en utilisation clinique depuis plus de 10 ans, est l'utilisation dans le traitement des patients brûlés de cellules de peau humaine cultivées sur des substrats composés de cellules provenant de souris. Des techniques similaires peuvent être utilisées pour cultiver des cellules du limbe cornéen pour réparer des cornées endommagées. De telles techniques ont une efficacité clinique démontrée, mais présente un très petit risque de transmission de rétrovirus provenant de souris et devraient donc faire l'objet d'une évaluation du risque ainsi que d'une information et une surveillance proportionnelle du patient (voir article 9, paragraphe 2).

13. Il convient de noter que les paragraphes 1.a.i et 2.i utilisent deux expressions différentes concernant l'inexistence de risque pour la santé publique. Le paragraphe 1.a.i utilise l'expression « hautement probable » dans la mesure où les indications sur l'inexistence d'un tel risque proviennent d'études réalisées sur modèle animal ; le second paragraphe utilise l'expression « preuves suffisantes, conformément aux normes scientifiques internationales reconnues » car il s'agit de preuves basées sur des recherches effectuées sur l'homme. Le fait d'exiger qu'il soit hautement probable qu'il n'existe pas de risque pour la santé publique, garantit un niveau élevé de protection. La formulation dans les paragraphes 1.a.i et 2.i. est censée impliquer que, conformément à l'état actuel des connaissances, il n'y a aucun risque prévisible. En science, néanmoins, une certitude absolue ne peut être donnée et un risque inconnu est toujours possible.

Article 6 – Les équipes et les centres de xénotransplantation

14. Cet article établit des conditions très rigoureuses selon lesquelles aucune xénotransplantation ne devrait avoir lieu dans un Etat membre si elle n'est pas réalisée par une équipe accréditée et dans un centre autorisé.

Alinéa a. (l'équipe de xénotransplantation) :

15. La détection, le diagnostic et le traitement efficace d'un receveur sujet à une infection, ainsi que l'élaboration et la mise en œuvre de mesures appropriées pour limiter la dissémination d'une xénose dès qu'elle survient, sont uniquement possibles au sein d'une équipe de xénotransplantation bien coordonnée. Par ailleurs, pour répondre à toute difficulté éventuelle survenant chez les animaux, cette équipe de xénotransplantation devrait coopérer efficacement avec l'équipe responsable de l'élevage de l'animal source.

16. Outre les cliniciens de transplantation et le personnel associé, l'équipe de xénotransplantation devrait être composée d'un médecin spécialiste des maladies infectieuses compétent en matière de zoonoses, de transplantation et de microbiologie, d'un vétérinaire spécialisé spécifiquement dans l'élevage d'animaux et de leurs soins ainsi que dans les maladies infectieuses des animaux source et d'un épidémiologiste hospitalier/spécialiste dans le contrôle d'infection, ou avoir accès à ces personnes (pour incorporer l'expertise nécessaire, une équipe pourrait être composée d'un nombre de personnes supérieures à celui indiqué). Par ailleurs, le terme « appropriée » dans l'alinéa a) implique également que d'autres disciplines telles que la psychologie ou le conseil peuvent être comprises. L'équipe ne peut être officiellement admise comme étant compétente que lorsqu'elle est composée d'experts ayant des qualifications reconnues ainsi que la compétence et l'expérience nécessaires dans toutes les disciplines requises. Plusieurs lignes directrices, en particulier aux Etats-Unis¹⁰ et au Canada¹¹, décrivent la composition nécessaire de l'équipe de xénotransplantation. Chaque Etat membre devrait spécifier sous quelles conditions une équipe peut être accréditée.

17. L'équipe de xénotransplantation devrait être en mesure d'étudier en détail le projet proposé avec les administrations hospitalières et universitaires en ce qui concerne les ressources physiques, l'ampleur des essais initiaux et le programme clinique qui en découle. Par ailleurs, les implications juridiques et financières de cette activité, y compris les méthodes de remboursement, les coûts de conservation des échantillons et l'impact général sur les dépenses de santé publique, devraient être considérées.

¹⁰ Projet de Conseils du Service de santé publique sur les questions de maladies infectieuses en xénotransplantation (Draft Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation), August 1996. Federal register 1996; 61(185): 49919-32.

¹¹ Projet sur les xéno-greffes de sang, de tissus et d'organes, Division des politiques, Programme des produits thérapeutiques, Direction de la protection de la santé ; Santé Canada : Proposition d'une norme canadienne pour la xénotransplantation, Ebauche 14, juillet 1999.

Alinéa b. (le centre de xénotransplantation) :

18. Etant donné qu'une xénotransplantation devrait uniquement s'effectuer dans des centres disposant d'une expérience et d'un équipement appropriés, cela peut signifier en pratique, notamment dans le cas d'organes solides, que seuls les centres déjà autorisés à effectuer des allotransplantations correspondant à la procédure de xénotransplantation à tester pourraient participer à une xénotransplantation (sous réserve que les autres conditions soient remplies).

CHAPITRE III – PROTECTION DE LA SANTE PUBLIQUE

Article 7 – Le plan de protection de la santé publique

19. Aucune place ne devrait être laissée à l'improvisation en matière de risques de xénose ; par conséquent, un plan de xénotransplantation devrait prévoir toutes les dispositions et procédures visant à répondre à tout événement, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à la xénotransplantation et le cas échéant à réagir sans délai à un événement. Ces dispositions et procédures devraient comprendre les mesures devant être prises par les autorités publiques afin de répondre à l'apparition de maladies transmissibles ou précédemment inconnues, susceptible d'être liée à la xénotransplantation. Ces mesures, si des circonstances exceptionnelles l'exigent, pourraient même inclure l'isolement du patient pour prévenir toute infection supplémentaire.

20. Il convient également de noter que, conformément à l'article 32, les Etats membres devraient communiquer sans délai aux autorités nationales de santé publique des autres Etats membres et des autres Etats concernés, tout événement, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à la xénotransplantation et pouvant compromettre la santé publique.

21. Une information supplémentaire concernant la mise en place d'un cadre de surveillance peut être trouvée dans le rapport de consultation sur la surveillance relatif à la xénotransplantation de l'OCDE/OMS¹² et dans d'autres rapports de l'OMS^{13,14}.

22. Les procédures de surveillance relatives à la xénotransplantation ne sont efficaces que si elles sont respectées à la lettre. Les contraintes à vie qui peuvent être imposées à certains receveurs de xénogreffe et leurs proches sont telles qu'elles peuvent entrer en conflit avec des dispositions nationales et internationales en matière de droits de l'homme. Ces conflits ont été évoqués dans la discussion avec les représentants de la Cour Européenne des Droits de l'Homme (voir annexe), dont le compte-rendu indique que « [p]lusieurs droits énoncés dans la Convention [sur les Droits de l'Homme] étaient également sujets à des restrictions possibles visant à l'établissement d'un équilibre approprié entre des intérêts en opposition. » En particulier, les contraintes peuvent entrer en conflit avec le droit à la confidentialité d'un dossier médical, le droit à la mobilité et la liberté ainsi que le droit de refuser les contraintes qui peuvent résulter d'une xénotransplantation¹⁵.

Article 8 - Collection et conservation des échantillons biologiques et de l'information

Echantillons biologiques

23. Afin d'assurer la traçabilité et le suivi à long terme, un certain nombre d'échantillons biologiques devraient être prélevés sur l'animal source utilisé dans la xénotransplantation et sur le receveur afin d'être analysés immédiatement ou pour servir de référence ultérieurement.

a) En ce qui concerne l'animal et le troupeau source, les lignes directrices relatives aux conditions d'élevage des animaux source prévoient le prélèvement régulier d'échantillons afin de permettre un suivi du statut microbiologique du troupeau. Cela entre dans le cadre de procédures de routine afin de garantir que le matériel de xénotransplantation provienne d'animaux exempts d'agents pathogènes Spécifiés / Désignés / Qualifiés.

¹² OECD/WHO Consultation on xenotransplantation surveillance: Summary Report, DSTI/BIO(2001)11/FINAL

¹³ Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management, WHO/EMC/ZOO/98.1

¹⁴ Report of WHO Consultation on Xenotransplantation, WHO/EMC/ZOO/98.2

¹⁵ Florencio PS, Caulfield T: Xenotransplantation and Public Health: Identifying the Legal Issues. Canadian Journal of Public Health 1999;90(4): 282-4.

b) Des échantillons de sang / tissu des animaux source devraient également être conservés indéfiniment pour servir de référence ultérieurement. Le document intitulé « Lignes directrices du Service de santé publique américain relatives aux maladies infectieuses en xénotransplantation » (*United States PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation*)¹⁶ décrit dans un paragraphe spécifique « Archives ou dossier médicaux et échantillons des animaux source » (Archives or Source Animal Medical Records and Specimens) les échantillons considérés comme étant intéressants et les conditions de conservation.

c) Des dispositions devraient être prises pour permettre un suivi du personnel prenant soin des animaux, du patient, de ses proches et du personnel médical et non médical responsable des soins du patient. Par rapport à l'intervention spécifique de xénotransplantation à tester, les données concernant les personnes pouvant faire l'objet d'un suivi, la fréquence de tels suivis et les tests à effectuer, devraient être établis au préalable.

d) En outre, plusieurs échantillons devraient être prélevés et archivés afin de servir éventuellement de référence à l'avenir. Un programme de prélèvement d'échantillons sur les patients est proposé dans la ligne directrice des Etats-Unis¹⁷. Selon ce document, des échantillons adaptés à la situation spécifique du xéno greffon, et comprenant systématiquement du sang, du plasma et des cellules mononucléaires périphériques, devraient être prélevés :

- a. à un mois d'intervalle (ou le plus espacé possible) avant la xénotransplantation,
- b. immédiatement après la période de xénotransplantation,
- c. environ un et six mois après la xénotransplantation, puis
- d. une fois par an pendant les deux années qui suivent et, finalement,
- e. tous les cinq ans tout au long de la vie du receveur.

24. Des échantillons de chaque xéno greffon qui est retiré (par ex. après un rejet) devraient être conservés. En outre, il est recommandé que les échantillons de xéno greffon, de sérum, de sang, de globules blancs, ainsi que les échantillons du patient soient conservés après sa mort. Ces échantillons devraient faire l'objet d'analyses histologiques, microbiologiques et virales. Des échantillons de tissus congelés sur l'instant, des tissus inclus en paraffine et des tissus utilisables pour la microscopie électronique provenant du xéno greffon et de tous les organes majeurs devraient être conservés.

Dossiers sur les soins de santé :

25. Les informations suivantes devraient être établies et archivées :

- un dossier de xénotransplantation de l'établissement ;
- un registre concernant les infections acquises en milieu hospitalier susceptibles d'être liées à la xénotransplantation ;
- les dossiers médicaux individuels des receveurs de xéno greffons.

Registre national

26. Tout pays effectuant des xénotransplantations devrait établir un registre national. L'archivage des échantillons de sérum, plasma, leucocytes et tissus de l'animal source et du receveur devrait être inclus dans toutes les lignes directrices nationales relatives à la xénotransplantation.

Article 9 – Suivi médical

Paragraphe 1 : Recherche clinique en xénotransplantation

¹⁶ Conseils du Service de santé publique sur les questions de maladies infectieuses en xénotransplantation (Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation). January 19, 2001. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm> also see Draft Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation (August 1996). Federal register 1996; 61(185): 49919-32.

¹⁷ Conseils du Service de santé publique sur les questions de maladies infectieuses en xénotransplantation (Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation). January 19, 2001. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm> also see Draft Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation (August 1996). Federal register 1996; 61(185): 49919-32.

27. Un plan assurant la traçabilité et le suivi des receveurs, de leurs proches et des professionnels impliqués dans la xénotransplantation devrait être mis en place. Ce plan devrait comprendre, conformément à l'article 8, la collecte et la conservation des informations et des échantillons biologiques provenant des receveurs. L'existence d'un tel plan est important afin de détecter et traiter toute infection susceptible d'être liée à la xénotransplantation et toute autre complication pouvant avoir une incidence en matière de santé publique. En raison des éventuelles implications sérieuses **notamment** en matière de contagion, le plan devrait également assurer que les autorités publiques sont alertées sans délai de tout événement, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à la xénotransplantation, qui pourrait compromettre la santé publique.

28. L'article ne définit pas le terme « événement **indésirable** » en tant que tel, mais ce terme est censé impliquer tout incident ou circonstance **indésirable**, ~~en rapport avec~~ **qui est susceptible d'être lié à la xénotransplantation, susceptible de compromettre la santé publique.** Un événement **indésirable** ne correspond pas uniquement aux infections, mais peut également couvrir des incidents telle que l'apparition d'une maladie à prion. ~~Il convient de noter, par ailleurs, que l'importance de l'incident ou de la circonstance pour l'équipe médicale peut évoluer avec le temps lorsque des connaissances supplémentaires sur les conséquences d'un événement sont acquises.~~ **L'exigence de la communication de tout événement de cette nature aux autorités nationales de santé publique garantit que ces autorités pourront juger de la pertinence éventuelle pour la santé publique de cet événement, plutôt que de laisser à l'équipe de recherche la responsabilité d'un tel jugement.**

Paragraphe 2 : La xénotransplantation autre que celle effectuée dans le cadre d'une recherche clinique

29. Etant donné que certaines procédures de xénotransplantation sont déjà utilisées depuis de nombreuses années sans qu'il y ait eu de preuves de complication de type infectieux, comme par exemple l'utilisation de cellules de peau humaine cultivées sur des substrats de cellules d'origine animale dans le traitement de patients brûlés, les contraintes associées à ces interventions ne devraient être requises que dans la mesure où elles s'avèrent nécessaires et conformément au principe de proportionnalité. Il a été reconnu que l'utilisation de ces cellules ne présente pas les mêmes risques potentiels que certaines autres interventions de xénotransplantation et n'a donc pas besoin d'être assujettie à toutes les précautions liées aux autres interventions de xénotransplantation, mais que certaines précautions sont toujours appropriées (par exemple : l'information du receveur quant à l'utilisation de cellules provenant de souris, l'archivage initial des échantillons du receveur, le suivi passif, la conservation d'échantillons, la conservation de données relatives au receveur ...). Cependant, étant donné qu'il est impossible de prévoir toutes les conséquences d'une intervention, un plan devrait également être mis en place pour la xénotransplantation autre que celle effectuée dans le cadre d'une recherche clinique, afin de veiller à ce que les autorités publiques soient alertées sans délais de tout événement, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à une telle procédure et pouvant avoir une incidence en matière de santé publique.

Article 10 – Précautions concernant la transmission de maladies

Considérations générales

30. Il est reconnu que l'une des principales questions de sécurité relatives à la xénotransplantation concerne le risque de xénose pour le receveur, avec la possibilité théorique d'une nouvelle maladie contagieuse apparaissant chez l'espèce humaine. Un tel scénario n'est possible que si :

- un micro-organisme potentiellement pathogène est transmis au receveur ;
- ce micro-organisme est adapté ou s'adapte à son nouvel environnement (le receveur) ;
- le micro-organisme se multiplie chez le receveur ;
- le micro-organisme provoque une maladie ;
- le micro-organisme se transmet entre humains ;
- le micro-organisme (éventuellement nouveau) est également infectieux et pathogène pour une partie de la population suffisamment importante pour permettre sa propagation.

31. Les actions possibles pour réduire autant que possible un tel risque sont les suivantes :

- le choix de l'espèce de l'animal source, afin de réduire au minimum le risque de xénose;
- le contrôle de la qualité microbiologique du xénogreffon ;
- la prévention de l'infection chez le receveur du xénogreffon ;
- la détection, le diagnostic et le traitement efficace d'une éventuelle infection chez le receveur ;

- la limitation d'une infection au travers d'une éducation et d'une surveillance du receveur, de ses proches ainsi que de toute personne potentiellement infectée ;
- une mise en garde sans délai dans le cas où un risque important pour le public est identifié, afin que des mesures appropriées puissent être prises au niveau mondial.

32. De nombreux micro-organismes connus, susceptibles de provoquer une xénose, peuvent être éliminés du xénogreffe grâce à des conditions d'élevage appropriées des animaux source, un dépistage microbiologique et une procédure de prélèvement d'organes, de cellules ou de tissus. C'est pourquoi, avant toute autorisation de xénotransplantation, les conditions et les procédures d'élevage, de dépistage des animaux source ainsi que de prélèvement et de préparation du xénogreffe, devraient être soigneusement consignées par écrit et vérifiées quant à leur conformité avec les exigences de qualité microbiologique appropriées (par ex. exempts d'agents pathogènes qualifiés). De plus, un système de contrôle et de surveillance microbiologique comprenant toutes les étapes depuis la production des animaux source jusqu'à la collecte finale des xénogreffes devrait être maintenu en permanence.

Assurance Qualité

Un système d'Assurance Qualité devrait être mis en place comprenant :

1. Toutes les étapes d'élevage des animaux source :

33. Il est important d'élever des animaux source exempts d'un certain nombre de micro-organismes pré-définis (animaux dits exempts d'agents pathogènes Spécifiés / Désignés / Qualifiés) et de réduire, autant que possible, le risque de contamination externe des animaux source ou du xénogreffe. Des recommandations techniques complexes ont été ou sont en cours d'élaboration, par exemple au Canada (Proposition d'une norme canadienne pour la xénotransplantation¹⁸), aux Etats-Unis (Conseils du Service de santé publique sur les questions de maladies infectieuses en xénotransplantation (PHS Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation)¹⁹) et au Royaume-Uni²⁰.

34. Les animaux source devraient provenir de lignées maintenues pendant plusieurs générations dans des installations répondant aux normes de sécurité biologique. Le statut sanitaire (animaux dits exempts d'agents pathogènes Spécifiés / Désignés / Qualifiés) devrait être maintenu pendant le déplacement et le transport.

35. Le dépistage pré-clinique des animaux source devrait comprendre les méthodes les plus élaborées pour la détection d'agents infectieux potentiels (bactéries, virus, prions, parasites et champignons). Le dépistage microbiologique devrait être spécifique à l'espèce et définir les agents infectieux potentiels pour les humains. Le dépistage de rétrovirus endogènes, d'infections virales persistantes et de prions devrait être envisagé sur la base de la technologie disponible pour de telles études.

36. Les animaux source devraient provenir de troupeaux ou de colonies fermés, maintenues dans des installations répondant aux normes de sécurité biologique sous la surveillance d'un vétérinaire expérimenté assurant la plus haute qualité de soins vétérinaires. Ces animaux devraient faire l'objet de dépistage, être qualifiés comme étant exempts d'agents pathogènes quant aux agents spécifiques lorsque cela est approprié pour une application clinique et être maintenus dans un environnement qui réduit, autant que possible, le contact aux agents infectieux et leurs vecteurs, tout en tenant compte de leurs besoins en matière d'élevage et de soins conformément à l'article 23.

¹⁸ Projet sur les xénogreffes de sang, de tissus et d'organes ; Division des politiques; Programme des produits thérapeutiques ; Direction de la protection de la santé ; Santé Canada : Proposition d'une norme canadienne pour la xénotransplantation ; Ebauche 14, juillet 1999..

¹⁹ Conseils du Service de santé publique sur les questions de maladies infectieuses en xénotransplantation (Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation). January 19, 2001. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>. See also Draft Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation (August 1996). Federal register 1996; 61(185): 49919-32.

²⁰ Infectious Risks in Xenotransplantation, Department of Health, April 2001.

2. La collecte finale des xénogreffons

37. Les cellules, tissus ou organes utilisés pour la xénotransplantation devraient être prélevés au moyen d'une méthodologie aseptique documentée, dans des locaux conformes aux normes chirurgicales les plus avancées. Si possible, les xénogreffons devraient faire l'objet d'analyses répétées, avant et pendant la xénotransplantation, afin de dépister une éventuelle contamination par des agents infectieux à l'aide de dosages standards et en co-culture, ces derniers comprenant des cellules indicatrices appropriées et des lignées de cellules dérivées des cellules mononucléaires du sang périphérique humain et les cellules du site de xénotransplantation (par ex. le système nerveux central, la moelle osseuse, etc).

Contrôle d'infection en milieu hospitalier

38. Les normes de précaution relatives au risque biologique devraient être maintenues. Lorsque l'origine d'une maladie importante chez un receveur reste non-identifiée en dépit d'examen diagnostiques standards, il devrait être nécessaire d'effectuer des analyses détaillées des échantillons de liquides physiologiques et de tissus à l'aide de systèmes de culture validés, de méthodologies de détection génomique et d'autres techniques de pointe. La conservation de sérum et de cellules sanguines pris au cours de la maladie et pendant la convalescence est également importante. Un programme des services d'hygiène du travail pour les professionnels impliqués dans la xénotransplantation devrait inclure un cycle de formation, ainsi que des protocoles de surveillance des employés. Des protocoles devraient être établis quant à l'examen et la prise en charge après un contact infectieux (par ex. piqûre d'aiguille, éclaboussure ou exposition muqueuse).

39. En cas d'infection xénogénique potentielle liée à un épisode clinique, une enquête épidémiologique pour évaluer l'importance de l'infection pour la santé publique devrait être ouverte sans délai en coordination avec les autorités compétentes de la santé publique.

Article 11 - Interdiction relative à l'utilisation de primates non humains

Paragraphe 1

40. Il est actuellement admis au niveau mondial que les primates non-humains (macaques, babouins, etc.) ne devraient pas être utilisés comme animaux source pour la xénotransplantation humaine jusqu'à ce que de plus amples informations soient obtenues, permettant une meilleure évaluation des risques infectieux. Cette position est développée dans une recommandation spécifique américaine du 'Food and Drug Administration Guidance Document' intitulée « Questions de santé publique soulevées par l'utilisation de xénogreffons de primates non humains chez les humains » (*Public Health issues posed by the use of non-human primate xenografts in humans*)²¹. Des raisons supplémentaires pour interdire l'utilisation des primates non humains comme espèces source concernent les implications importantes pour leur bien-être liées au maintien de ces primates dans des conditions de biosécurité, ainsi que les implications éthiques plus générales de leur utilisation.

En Suède, par exemple, étant donné les préoccupations relatives à l'implication de primates non humains dans la xénotransplantation, le comité suédois sur la xénotransplantation, dans son rapport de 1999, interdit formellement leur utilisation comme espèces source²². De même, les normes canadiennes proposées sur la xénotransplantation (*Canadian Standard for Xenotransplantation*) stipulent que malgré la plus grande proximité immunologique entre les humains et les primates (absence d'anticorps préformés et, par conséquent, de rejet suraigu du xénogreffon) il est impossible d'utiliser ces derniers comme animaux source. La proximité phylogénétique des humains avec les autres primates étant soupçonnée d'augmenter la probabilité de xénose.

²¹ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): Guidance For Industry: Public Health Issues Posed by the Use of Nonhuman Primate Xenografts in Humans, April 1999.

²² Le comité suédois sur la xénotransplantation, dans son rapport de 1999, affirme que : « Le comité considère qu'il est inacceptable d'utiliser des primates non humains comme animaux source, à la fois pour des raisons d'éthique et de protection de l'animal, et également au regard des risques d'infection. Toutefois, les primates non humains peuvent, d'une façon limitée, être utilisés comme animaux receveurs pendant la phase de recherche pré-clinique. » (traduction non officielle).
Swedish Committee on Xenotransplantation: From one species to another - transplantation from animals to humans. Swedish Government Official Report No 1999:120, 1999.

Paragraphe 2

41. Toutefois, bien que les primates non humains ne devraient pas être utilisés comme animaux source, les publications^{23,24} indiquent que des cellules Vero (prélevées il y a longtemps sur un rein de singe vert africain) ont déjà été utilisées en Suisse comme véhicule de transfert d'un gène (interleukine 2) chez des patients atteints de cancer. En outre, il existe une technique de fécondation *in vitro* utilisée en France dans laquelle un substrat de culture comprenant des cellules Vero est utilisé^{25,26,27}. Dans cette technique, des co-cultures d'embryons humains, en particulier avec des cellules Vero, sont utilisées principalement en cas d'échecs répétés d'implantation. Par conséquent, l'utilisation dans la xénotransplantation de lignées cellulaires obtenues à partir de primates non humains pourrait être autorisée si des preuves substantielles concernant les risques de maladies infectieuses, les questions éthiques et les préoccupations relatives au bien-être des animaux sont présentées à l'instance appropriée (voir article 5) et si l'instance en question décide que ces éléments sont suffisants. Cependant, pour certains types de primates non humains, tels que les grands singes, il est attendu qu'aucune autorisation pour leur utilisation comme animaux source ne devrait être donnée en raison des sérieuses préoccupations éthiques et de bien-être animal.

CHAPITRE IV – PROTECTION DES PATIENTS ET DES PROCHES

Article 12 – Conditions pour la participation des patients

42. Cet article se base sur les conditions précédentes très rigoureuses selon lesquelles aucune xénotransplantation ne devrait avoir lieu dans un Etat membre à moins qu'une réglementation visant les activités de xénotransplantation existe et qu'une efficacité ainsi qu'une sécurité suffisantes n'aient été démontrées au moyen de recherches pré-cliniques.

43. La nécessité d'une démonstration pré-clinique d'efficacité et de sécurité de l'intervention thérapeutique prévue n'est pas spécifique à la xénotransplantation. Ces conditions sont applicables, de manière générale, à toute nouvelle procédure thérapeutique soumise à une évaluation clinique qui devrait établir que les bénéfices escomptés se révèlent l'emporter sur les risques de la procédure.

44. Ce principe est énoncé dans la Convention européenne sur les Droits de l'Homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe (STE - n° 164) qui stipule, dans le Chapitre V (Recherche scientifique) Article 16, alinéas i et ii que : « *Aucune recherche ne peut être entreprise sur une personne à moins que les conditions suivantes ne soient réunies : (i) il n'existe pas de méthode alternative à la recherche sur des êtres humains, d'efficacité comparable (ii) les risques qui peuvent être encourus par la personne ne sont pas disproportionnés par rapport aux bénéfices potentiels de la recherche.* »

45. Le but de la recherche pré-clinique est de quantifier, autant que possible, les bénéfices escomptés ainsi que les risques potentiels pour le sujet, de telle façon que les médecins responsables des patients, les comités d'éthique et les patients eux-mêmes soient en mesure de prendre une décision aussi rationnelle que possible. Les bénéfices escomptés devraient être soigneusement soupesés face aux risques potentiels, quantifiables ou pas, (c'est-à-dire qu'un risque donné peut être prévisible, mais pas quantifiable) car la nature et le niveau des risques acceptables dépendront de la nature et de l'ampleur des bénéfices escomptés.

²³ Jantscheff et al, Gene therapy with cytokine-transfected xenogenic cells (Vero-IL-2) in patients with metastatic solid tumors: mechanism(s) of elimination of the transgene-carrying cells. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 48:321-330, 1999

²⁴ Rochlitz et al, Gene therapy study of cytokine-transfected xenogenic cells (Vero-interleukin-2) in patients with metastatic solid tumors. *Cancer Gene Therapy* 6:271-281, 1999.

²⁵ Veiga A, Torello MJ, Menezo Y, Busquets A, Sarrias O, Coroleu B, Barri PN. Use of co-culture of human embryos on Vero cells to improve clinical implantation rate. *Hum Reprod.* 1999 Dec;14 Suppl 2:112-20.

²⁶ Lapree-Delage G, Volante M, Frydman R, Chaouat G. Interleukin-6 levels in co-culture of human in vitro fertilization embryos with Vero cells are not predictive of future successful development. *Am J Reprod Immunol.* 1999 Feb;41(2):164-7.

²⁷ Guerin JF, Nicollet B; Interest of co-cultures for embryos obtained by in-vitro fertilization: a French collaborative study. *Hum. Reprod* 1997 May;12(5):1043-6

Aspects spécifiques relatifs à la xénotransplantation

46. Dans la disposition susmentionnée de la Convention européenne sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, il est considéré, de manière générale, que les bénéfices potentiels de la recherche clinique peuvent soit bénéficier à la personne participant à la recherche, soit bénéficier à d'autres personnes (par ex. de futurs patients), ou les deux à la fois, mais que tout risque ne peut concerner que la personne participant à la recherche.

47. Toutefois, dans le domaine de la xénotransplantation, une autre dimension dans le processus de décision devrait être considérée, à savoir les risques potentiels pour des personnes autres que le patient en traitement. Ces risques potentiels sont principalement de nature infectieuse et, à ce jour, ne sont pas quantifiés de manière satisfaisante. Ils concernent (a) les proches du receveur du xéno greffon et (b) l'ensemble de la population, avec la possibilité théorique de l'apparition d'une nouvelle maladie suite à la xénotransplantation. Un tel scénario ne peut survenir que si un micro-organisme transmis devient capable de provoquer une maladie humaine (même s'il pourrait y avoir une longue période de latence entre l'infection et les symptômes de la maladie). En conséquence, aucune activité de xénotransplantation ne devrait avoir lieu si des preuves suffisantes, conformément aux normes scientifiques internationales reconnues, qu'il n'existe pas de risque, notamment d'infection, pour la population, ne sont pas apportées.

Perspective des résultats thérapeutiques

48. Les évaluations pré-cliniques de l'efficacité et de la sécurité de la xénotransplantation proposée doivent être traitées séparément. Toutefois, il est souligné que toute décision pour procéder ou non à une xénotransplantation donnée devrait être fondée sur l'évaluation non seulement de l'efficacité et de la sécurité, mais également sur une évaluation détaillée de l'acceptabilité d'un certain niveau de risques potentiels, tant pour les patients que pour les autres, étant donné le niveau des bénéfices escomptés pour les patients de l'étude prévue.

Alinéa i. Absence d'alternatives appropriées

49. La xénotransplantation ne devrait pas avoir lieu si l'on dispose pour ce patient de procédures thérapeutiques alternatives d'efficacité comparable. En effet, étant donné le risque que comporte la xénotransplantation, il ne serait pas justifié d'utiliser cette procédure si une autre méthode appropriée pouvait apporter un bénéfice semblable au receveur, par exemple un traitement "classique", ou bien des tissus d'origine humaine, des tissus de culture ou provenant de l'autotransplantation. Quand un organe ou un tissu approprié d'origine humaine (allotransplantation) devient indispensable pour le patient, le manque d'un tel élément peut justifier le recours à la xénotransplantation si toutes les autres conditions sont remplies.

50. Pour les patients souffrant d'une déficience aiguë d'organe, il est souvent difficile d'obtenir un allogreffe satisfaisant. La xénotransplantation pourrait être, dans ce cas, la meilleure thérapie disponible. Le xéno greffon pourrait ainsi être une solution permanente ou provisoire en attendant qu'un greffe humain devienne disponible.

51. En cas d'intervention d'une importance non vitale, telle que la transplantation rénale, les xéno greffons pourraient augmenter le nombre d'organes disponibles pour la transplantation et pourraient éventuellement multiplier les possibilités de transplantation des patients fortement immunisés contre le tissu humain et ayant développé des anticorps contre la majorité des antigènes HLA humains.

52. Certaines maladies provoquant une déficience d'organes risquent de réapparaître dans l'organe humain transplanté. Le recours à un xéno greffon pourrait, dans certains cas, réduire ce risque, car une résistance aux maladies dites spécifiques d'espèce pourrait exister.

53. La xénotransplantation est également proposée pour les pathologies qui ne sont que très rarement traitées par allotransplantation. Les essais de traitement de ces maladies pourraient utiliser, par exemple, des cellules neuronales de tissu fœtal qui devraient être prélevées sur des tissus de fœtus au cours d'un stade de développement très spécifique. Dans certains pays, l'utilisation de produits de fœtus humain est à l'étude tandis que dans d'autres elle n'est pas considérée comme acceptable. Outre les problèmes éthiques, la qualité du tissu avorté n'est souvent pas optimale.

54. En revanche, l'utilisation de produits xénogéniques pourrait permettre d'optimiser la technique de prélèvement qui devrait améliorer la qualité des cellules. Elle pourrait également améliorer les capacités de préparation et de programmation des procédures de xénotransplantation du personnel médical tout en apportant une plus grande accessibilité aux xénogreffons. En outre, la xénotransplantation évite certains des problèmes éthiques liés à l'utilisation de tissus de fœtus humains avortés.

55. Comme dans toute autre intervention clinique, les patients devraient être sélectionnés parmi ceux pour lesquels les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels. Considérant la nécessité d'une surveillance à vie et des restrictions du mode de vie qui pourraient devenir nécessaires dans la xénotransplantation, il est raisonnable de réserver la xénotransplantation à des désordres graves ou menaçant le pronostic vital. Une autre condition préalable serait que des traitements alternatifs, efficaces et sûrs, n'aient pas été développés ou ne soient pas disponibles pour l'ensemble des patients en attente. La Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (International Society for Heart and Lung Transplantation), lors de son congrès en avril 2000 à Osaka, Japon²⁸, a rendu public un ensemble de recommandations sur les critères de sélection des patients et les conditions expérimentales préalables pour la xénotransplantation cardiaque. Celles-ci peuvent également servir de base pour établir des exigences de pré-requis.

56. Il convient de noter qu'un examen d'une procédure de xénotransplantation peut évoluer avec le temps et que cela devrait être pris en compte dans l'alinéa i. En effet, avec l'expérience, certaines procédures pourraient finalement être considérées comme sûres, tandis que d'autres sont écartées.

Alinéa ii. Données indiquant une efficacité appropriée

57. L'expression « bénéfice thérapeutique clair » devrait être définie à l'égard de chaque xénotransplantation proposée et le terme devrait être interprété de manière à couvrir un certain nombre de bénéfices dans différents domaines. Toutefois, l'importance de ces bénéfices devrait toujours être soupesée par rapport aux risques pour les patients et la société.

Premier alinéa :

58. Les conditions techniques précises pour démontrer une efficacité suffisante de la xénotransplantation proposée ne devraient être étudiées qu'au cas par cas. Des conditions précises n'ont pas été définies dans chaque pays. Toutefois, la commission de xénotransplantation du Comité espagnol des greffons, dans sa recommandation de 1998²⁹, a proposé que les conditions indispensables en terme d'efficacité pré-clinique soient la survie et le bon fonctionnement des cellules, tissus ou organes greffés pendant une période minimum de 6 mois. Cette déclaration peut servir de base générale pour une étude plus détaillée, car elle indique qu'une période pré-clinique suffisante pour démontrer l'efficacité devrait être requise. Toutefois, les éléments suivants devraient également être pris en compte :

- la nature du xénogreffon (par ex. un organe entier tel qu'un cœur, des cellules isolées telles que des neurones dopaminergiques, des tissus tels que des îlots pancréatiques, etc.) ;
- le niveau de performance du xénogreffon requis pour obtenir le bénéfice escompté (stade de différenciation ou de croissance, fonctions métaboliques, sécrétions, capacité à proliférer, régulations physiologiques, etc.) ;
- l'état de santé des receveurs humains potentiels ;
- le pronostic de l'affection à traiter en l'absence de xénotransplantation (c'est-à-dire avec des traitements traditionnels) ;
- l'espèce de l'animal source ;
- l'espèce de l'animal receveur et son importance pour la future xénotransplantation ;
- les données relatives à la qualité de vie des animaux receveurs et leur importance pour la xénotransplantation (par ex. niveau de l'immunosuppression, effets secondaires des traitements concomitants, physiologie générale du receveur....).

²⁸ International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Annual Meeting and Scientific Sessions. Osaka, April 5-8, 2000.

²⁹ Commission Espagnole pour la Xénotransplantation (Spanish Xenotransplantation Commission): Recommendations for the regulation of xenotransplantation activities in Spain, 1998.

59. L'utilisation de modèles animaux est importante dans toute démonstration de fonctionnement adéquat d'une xénogreffe et il est reconnu que l'utilisation de primates non humains est probablement nécessaire au cours d'une des étapes du programme de développement, avant que les procédures soient approuvées pour utilisation chez l'humain. Cependant, conformément aux dispositions de la Convention STE - n° 123 du Conseil de l'Europe et de la Directive 86/609/CEE de l'Union européenne, il est attendu que les animaux ne seront utilisés que si aucune alternative existe, et que les primates non humains en particulier, ne seront utilisés que si aucune autre espèce adéquate n'est appropriée. D'une façon générale, le passage aux études sur les primates non humains ne devrait être effectué qu'après une évaluation critique et complète de la nécessité d'utiliser ces espèces, y compris une évaluation détaillée des travaux de développement *in vitro* et, lorsque cela est approprié, des travaux de développement sur d'autres modèles animaux. Tout devrait être mis en œuvre pour limiter la duplication de la recherche sur toute espèce animale, et améliorer les conditions d'utilisation des animaux en faisant évoluer, par exemple, les pratiques d'élevage et de soins. Le programme devrait faire l'objet d'un examen continu afin de veiller à ce que la souffrance et l'utilisation des animaux soient réduites au minimum. Dans ce contexte, il est généralement admis que les primates non humains ne devraient pas être utilisés comme animaux source, en raison des risques d'infection inter-espèces et des implications sérieuses pour leur bien-être liées au maintien de ces animaux dans des locaux garantissant la biosécurité (voire article 11). Toutefois, il est admis que l'utilisation de primates non humains comme modèles est nécessaire pour l'évaluation pré-clinique de l'efficacité de la xénotransplantation, notamment en ce qui concerne la transplantation d'organes entiers. L'utilisation pré-clinique d'animaux comme receveurs, et notamment de primates non humains, est un autre élément à prendre en compte lors de l'évaluation du laps de temps nécessaire pour démontrer la sécurité et l'efficacité. Cette période devrait être suffisante pour permettre une évaluation à la fois démonstrative et convaincante tout en étant calculée pour réduire, autant que possible, la souffrance infligée aux animaux.

60. La Société américaine pour les tests et les matériaux (American Society for Testing and Materials) a également publié pour discussion un projet de lignes directrices³⁰, dans lequel les conditions pré-cliniques pour les produits cellulaires et tissulaires, qu'ils soient allogéniques ou xénogéniques, sont présentées. Les trois aspects classiques des produits thérapeutiques, à savoir la qualité, la sécurité et l'efficacité, sont étudiés. Ces lignes directrices peuvent également servir de base pour une étude plus approfondie.

Second alinéa :

61. Une greffe d'une espèce éloignée, telle que le porc, chez une personne humaine donne lieu à une très forte réaction, nommée rejet suraigu où l'organe se transforme en une masse noire, dilatée et inutile en l'espace de quelques minutes ou de quelques heures. Par ailleurs d'autres rejets existent tels que les rejets vasculaires et cellulaires aigus qui peuvent survenir dans les jours suivant la transplantation et le rejet chronique qui peut apparaître soudainement des mois ou même des années après l'opération. C'est pourquoi cette disposition prévoit que la recherche pré-clinique devrait apporter des raisons suffisantes pour penser que les problèmes liés au rejet peuvent être surmontés.

Alinéa iii. Les risques relatifs à la xénotransplantation

62. Dans toute intervention comme la xénotransplantation, les risques pour le patient devraient être évalués de façon appropriée et devraient être soupesés vis-à-vis des bénéfices thérapeutiques potentiels qui pourraient en résulter (principe de proportionnalité).

63. Par ailleurs, la xénotransplantation devrait seulement avoir lieu si on en attend de meilleurs résultats que des autres thérapies disponibles pour le patient. Dans ce contexte, l'expression « meilleurs résultats » devrait être interprétée comme étant applicable à plusieurs possibilités, par exemple, on ne peut attendre des xénogreffons qu'ils donnent de meilleurs résultats que les taux de survie actuellement obtenus avec les greffons humains.

Risques infectieux de xénotransplantation

64. La xénotransplantation crée des conditions particulières dans lesquelles la transmission d'agents pathogènes connus ou inconnus d'un animal source à un receveur humain devient une possibilité et pourrait, à terme, présenter un risque pour la santé publique. Un certain nombre de facteurs contribuent à cette situation dans la mesure où :

³⁰ Living Cells Task Group, Committee F04, American society for Testing and Materials (ASTM). Draft Standard: Standard Guide for the Development of Tissue-Engineered Medical Products with Living Cells, 1999.

- la transplantation contourne les barrières physiques protectrices habituelles du receveur ;
- le receveur, dans de nombreux cas, sera en état d'immunodépression afin de favoriser l'acceptation du xéno greffon ;
- le receveur sera exposé de façon continue à un xéno greffon dans lequel des agents pathogènes potentiels pourraient éventuellement être présents, augmentant ainsi les risques d'adaptation des micro-organismes à l'espèce humaine ;
- la reconnaissance clinique d'une maladie jusque-là inconnue, éventuellement à développement lent, peut être difficile ;
- les analyses en laboratoire peuvent être inadéquates voire totalement inexistantes.

Nécessité de données expérimentales pour évaluer le risque de xénose

65. Même sous les conditions les plus rigoureuses, un certain nombre d'agents pathogènes potentiels, notamment certains virus, ne peuvent être éliminés. Les plus préoccupants sont (a) les rétrovirus, notamment les rétrovirus endogènes, qui constituent une part du génome des animaux source et (b) les maladies à prion. Par conséquent, les risques infectieux ne pouvant être, à présent, complètement éliminés au moyen des techniques d'élevage, de dépistage des animaux source et des procédures de prélèvement des xéno greffons, il est nécessaire que la xénotransplantation programmée fasse l'objet de tests expérimentaux approfondis. Ainsi, des tests étudiant la possibilité qu'une xénotransplantation provoque des maladies infectieuses chez les receveurs devraient être pratiqués pendant une période suffisamment longue sans observer une indication de risque accru. A cet égard, toute recherche impliquant des animaux devrait répondre pleinement aux préoccupations éthiques et de bien-être animal pertinentes et se conformer à la réglementation (telle que la Convention STE – n° 123). Ces questions sont examinées plus en détails au Chapitre V de la Recommandation relatif à la protection des animaux.

66. En cas de transmission d'un agent infectieux, une période de temps permettant un suivi approprié devrait être requise pour évaluer les conséquences. Par exemple, la commission espagnole sur la xénotransplantation, dans sa Recommandation de 1998³¹, a proposé les trois conditions indispensables suivantes pour démontrer la sécurité pré-clinique :

- Démontrer une absence de transmission d'agents infectieux à l'animal receveur pendant une période de 6 mois au minimum.
- Démontrer une absence de toute transmission non-accidentelle d'agents infectieux au personnel s'occupant des animaux et tout personnel impliqué dans le programme de recherche.
- Démontrer, en cas de transmission d'un quelconque agent infectieux, qu'un suivi minimum d'un an a été réalisé pour évaluer les conséquences tant pour le receveur que pour les autres animaux en contact avec l'animal source.

Toutefois, en raison du nombre limité de tests pré-cliniques recommandés par les bonnes pratiques de recherche lors de l'utilisation des animaux, et notamment les primates non-humains, l'absence de transmission de maladie infectieuse d'un animal source au receveur ne peut complètement exclure le risque de xénose. Ainsi, les conséquences pour le receveur d'agents infectieux connus comme étant présents chez l'animal source et qui ne peuvent être exclus par la qualification « exempt d'agent pathogène » devraient faire l'objet d'une étude spécifique.

Risques non-infectieux

67. Les risques non-infectieux devraient faire l'objet d'études pré-cliniques de xénotransplantation. Les détails devraient être examinés au cas par cas. Des données appropriées devraient être fournies pour évaluer en particulier :

- les risques liés à la manipulation immunologique du receveur et/ou du xéno greffon ;
- les risques liés à l'adaptation physiologique du xéno greffon envers son nouvel environnement ;
- les éventuels risques psychologiques ou sociologiques pour le receveur et/ou ses proches.

³¹ Commission Espagnole pour la xénotransplantation : Recommandations pour la réglementation des activités de xénotransplantation en Espagne (Spanish Xenotransplantation Commission: Recommendations for the regulation of xenotransplantation activities in Spain), 1998.

Article 13 – Information à communiquer aux patients

68. L'information donnée à un patient est un élément essentiel à l'égard de la validité de son consentement. Le paragraphe 1 de cet article énonce le contenu général de l'information devant être fournie. Le paragraphe 2 se réfère aux conditions spécifiques à l'information s'agissant de procédures de xénotransplantation.

Paragraphe 1.

69. Les patients participant à une xénotransplantation devraient être informés d'une manière adéquate 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.**

70. Il est important de s'assurer que les patients reçoivent toute information appropriée, laquelle devrait être présentée de façon objective et facilement compréhensible pour les non professionnels. Lors du processus de prise de décision, le patient devrait pouvoir discuter aussi bien avec des experts indépendants non impliqués dans la xénotransplantation proposée qu'avec des membres de l'équipe.

Paragraphe 2.

Alinéa i.

71. Le patient devrait être informé des contraintes liées à la procédure spécifique de xénotransplantation qui lui est proposée.

72. Ce paragraphe énumère les contraintes personnelles les plus pertinentes qui pourraient directement affecter le patient. Les contraintes seront différentes, conformément aux principes de nécessité et de proportionnalité, en fonction de la nature et des circonstances de l'intervention. Si une procédure spécifique de xénotransplantation a déjà été utilisée en tant que traitement clinique pour une durée de temps suffisamment longue et que des preuves suffisantes existent démontrant qu'elle est sûre, les contraintes seront proportionnelles aux risques perçus. Un exemple serait l'utilisation de cellules de peau humaines cultivées sur des substrats de cellules d'origine animale lors du traitement des patients brûlés. Si, d'autre part, une procédure spécifique de xénotransplantation reste une activité expérimentale ou est dans la pratique clinique, mais continue d'être perçue comme étant porteuse de risques importants, le patient devrait alors être informé des contraintes plus rigoureuses liées à cette procédure.

Alinéa ii.

73. ~~Cette disposition~~ **Paragraphe 2b)** prévoit l'obligation pour le patient de renseigner l'équipe médicale au sujet de ses proches afin qu'ils soient également informés, quand cela est nécessaire, des risques d'infection et des contraintes liées à la xénotransplantation.

Si un patient refuse de ~~consentir~~ **accepter** à l'information de ses proches, alors que cela est considéré nécessaire, la xénotransplantation ne devrait pas avoir lieu.

Alinéa iii.

74. En raison des risques d'infection et des contraintes éventuelles découlant de tels risques, **paragraphe 2g) précise que** le patient devrait également être informé, quand cela est nécessaire, **et accepte de son** l'obligation **d'une équipe médicale** de veiller à ce que les personnes devenant ultérieurement ses proches reçoivent une information qui pourrait les aider à répondre aux préoccupations liées à la xénotransplantation. Ainsi, le receveur aurait la responsabilité de mettre les personnes devenant ultérieurement ses proches, en relation avec une équipe médicale appropriée ayant une expérience dans la xénotransplantation, afin qu'elles puissent recevoir cette information. La nécessité, pour les patients, ~~de veiller~~ **d'accepter** à ce qu'une information appropriée est apportée aux personnes devenant ultérieurement leurs proches est importante étant donné que l'équipe de xénotransplantation pourrait ne pas connaître l'existence de ces proches (voir article 14).

Alinéa iv.

75. Outre les contraintes énoncées au paragraphe 2.i. de l'article 13, l'information et le document écrit en vue du consentement éclairé du receveur devraient expliciter les éléments suivants :

- le potentiel connu et inconnu d'infection par des agents zoonotiques et le risque inconnu de transmission d'agents infectieux xénogéniques aux proches du receveur ;
- la nécessité de procédures d'isolement pendant l'hospitalisation et leur nature ;
- la possibilité qu'un isolement futur devienne nécessaire en cas de maladie contagieuse ou jusque-là inconnue ;
- le fait que la personne immuno-déprimée puisse présenter des risques accrus d'infections xénogéniques et que des précautions spécifiques (par ex. en ce qui concerne l'alimentation, la vie personnelle et les voyages) puissent être requises après la sortie d'hôpital ;
- la nécessité, pour le patient, de se conformer à un suivi à long terme (éventuellement à vie) nécessitant des examens physiques réguliers avec conservation d'échantillons de tissus et/ou de sérum comprenant le programme de suivi en clinique et en laboratoire ;
- la nécessité de signaler sans délai à un médecin tout trouble important ou inexplicable chez le receveur ou ses proches ;
- l'impact inconnu d'éventuels problèmes psychologiques ou sociaux sur les receveurs de xénogreffes, leurs proches ou d'autres personnes de la société ;
- la possibilité qu'il puisse exister, en cas de décès, une nécessité d'autopsie complète ;
- l'interdiction pour le receveur de donner son sang, ou tout composant sanguin ou autre liquide physiologique, tissu ou partie de son corps pour une utilisation chez l'humain.

Paragraphe 3.

76. Les contraintes spécifiques éventuellement liées à la xénotransplantation devraient être expliquées à plusieurs reprises et en détail, car elles pourraient entrer en conflit avec certaines dispositions nationales et internationales en matière de droits de l'homme. Ces conflits ont été évoqués lors de la discussion avec les représentants de la Cour Européenne des Droits de l'Homme (voir annexe) dont le compte-rendu indique que « [p]lusieurs droits relatifs à la Convention [sur les Droits de l'Homme] sont également sujets à des restrictions possibles ayant pour but d'établir un équilibre approprié entre des intérêts en opposition. » On notera aussi que des mesures restrictives, telles que les procédures de quarantaine, ne sont pas spécifiques à la xénotransplantation, mais sont également appliquées pour certaines maladies contagieuses quand elles surviennent. La possibilité pour l'Etat d'intervenir et de prendre des mesures contraignantes devrait faire l'objet de discussion et d'évaluation en ce qui concerne la situation juridique nationale.

Article 14 – Information à communiquer aux proches du patient

77. Contrairement à la plupart des autres procédures thérapeutiques, la xénotransplantation a des conséquences directes sur le mode de vie des proches du patient. Ainsi, conformément à l'article 16, paragraphe 1, alinéa ii, le patient devrait être conscient qu'il devrait, lorsque cela est requis, mettre à la disposition de l'équipe médicale les informations nécessaires concernant ses proches actuels. En outre, le patient devrait accepter que ses proches actuels et futurs puissent avoir besoin d'être informés de la xénotransplantation envisagée ainsi que des risques et des contraintes susceptibles d'être liés à une telle procédure. Cela est particulièrement important en ce qui concerne les mesures à prendre pour réduire au minimum les infections éventuelles (Espagne³², Canada³³, Royaume Uni³⁴, Etats-Unis³⁵). Cependant, cette information ne devrait être communiquée aux proches par l'équipe médicale que si le patient a donné son consentement éclairé à une telle procédure ; si le patient refuse d'autoriser la communication d'une telle information, la xénotransplantation ne devrait pas avoir lieu. (Voir commentaires concernant l'article 16, paragraphe 1, alinéa ii) .

78. Dans cet article, les proches peuvent être décrits comme étant des personnes avec lesquelles le receveur pratique des activités qui pourraient donner lieu à des échanges de liquides physiologiques³⁶. Par exemple, les proches pourraient comprendre :

³² Commission Espagnole pour la Xénotransplantation (Spanish Xenotransplantation Commission): Recommendations for the regulation of xenotransplantation activities in Spain, 1998.

³³ Projet sur les xénogreffes de sang, de tissus et d'organes; Division des politiques; Programme des produits thérapeutiques, Direction de la protection de la santé, Santé Canada: Proposition d'une norme canadienne sur la xénotransplantation; Ebauche 14, juillet 1999.

³⁴ Draft Report of the Infection Surveillance Steering Group: Future guidance on infection surveillance aspects of xenotransplantation (www.doh.gov.uk/ukxira/index).

³⁵ Projet de Conseils du Service de santé publique sur les questions de maladies infectieuses en xénotransplantation (Draft Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation), August 1996. Federal register 1996; 61(185): 49919-32.

- les personnes avec lesquelles le receveur a des contacts sexuels sans protection,
- les personnes avec lesquelles le receveur échange du sang ou de la salive,
- les enfants qui sont allaités par une personne ayant reçue un xénogreffe,
- les personnes vivant sous le même toit qui partagent des rasoirs ou des brosses à dents³⁶, et
- les professionnels de santé ou personnel de laboratoire exposés de façon répétée à des contacts percutanés, muqueux ou à d'autres expositions directes³⁶.

De plus, le projet de ligne directrice de la FDA intitulé « Mesures de précautions pour réduire le risque éventuel de transmission de zoonose par le sang et les produits sanguins des receveurs de produits de xénotransplantation et leurs proches » (Precautionary Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Zoonoses by Blood and Blood Products from Xenotransplantation Product Recipients and their Intimate Contacts)³⁶, indique que le partage d'une maison ou des contacts occasionnels, tel qu'une étreinte ou un baiser sans échange de salive, ne serait pas interprété comme étant un contact intime.

79. Il est également souhaitable que le receveur, ainsi que ses proches, ne fassent jamais don de leurs liquides physiologiques ou d'une partie de leur corps pour une utilisation chez l'humain après une xénotransplantation. Cette condition est explicite dans les documents des Etats-Unis et du Canada^{37,38}.

80. Si un proche refuse d'écouter l'information fournie par l'équipe médicale ou de s'y conformer, l'équipe médicale devra examiner, dans chaque cas, si la xénotransplantation doit avoir lieu ou non. Il convient de noter, cependant, qu'en ce qui concerne la recherche dans le domaine de la xénotransplantation, il n'y a pas de droit spécifique à participer dans une telle procédure.

81. Si le patient commençait une relation avec une autre personne après la xénotransplantation, le patient devrait prendre la responsabilité de fournir à la personne proche une information ou de veiller à ce que cette information est fournie d'une autre manière. Par exemple, le patient devrait informer toute personne devenant ultérieurement un proche, de la possibilité d'obtenir une information supplémentaire de l'équipe médicale.

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

82. Etant donné que les professionnels impliqués dans la xénotransplantation pourraient également être exposés à des complications de type infectieux, on devra veiller à ce que ces professionnels soient pleinement conscients des risques et des conséquences potentiels liés à un tel procédé, y compris des contraintes éventuelles qui peuvent découler de leur participation à l'intervention.

Article 16 – Consentement à la xénotransplantation

Paragraphe 1.

Alinea i.

³⁶ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research: Draft Guidance for Industry: Precautionary Measures to Reduce the Possible Risk of transmission of Zoonoses by Blood and Blood Products from Xenotransplantation Product Recipients and their Intimate Contacts, December 1999.

³⁷ Projet sur les xénogreffes de sang, de tissus et d'organes; Division des politiques; Programmes des produits thérapeutiques; Direction de la protection de la santé; Santé Canada: Proposition d'une norme canadienne sur la xénotransplantation, Ebauche 14, juillet 1999.

³⁸ Projet de Conseils du Service de santé publique sur les questions de maladies infectieuses en xénotransplantation (Draft Public Health Service Guideline on Infectious Diseases Issues in Xenotransplantation), August 1996. Federal register 1996; 61(185): 49919-32.

83. Aucune personne ne devrait participer à une xénotransplantation sans son consentement libre et éclairé. Le consentement d'un patient est considéré comme étant libre et éclairé s'il est donné sur la base d'informations objectives quant à la nature et aux conséquences potentielles (**y compris toute contrainte spécifique nécessaire**) de la xénotransplantation et de ses alternatives, en l'absence de toute pression extérieure. L'information relative aux risques liés à la xénotransplantation et à d'autres procédures alternatives devrait couvrir non seulement les risques inhérents à la xénotransplantation, mais également tous les risques liés aux caractéristiques individuelles de chaque patient, telles que l'âge ou l'existence d'autres pathologies.

84. Souvent, la décision de consentir à une intervention aura une influence sur le mode de vie du patient et de ses proches comprenant la nécessité d'un suivi à vie et la possibilité de mesures contraignantes étendues. Les bases juridiques pour effectuer un suivi à vie des patients seront probablement différentes d'un pays à l'autre, mais dans la plupart des cas, il est probable qu'une forte suspicion ou une démonstration claire de risque potentiel soit nécessaire.

85. Les informations pertinentes pour le consentement devraient être présentées et expliquées au patient ou, s'il n'a pas la capacité de consentir, au parent le plus proche (ou personne(s) responsable(s)) par une personne indépendante telle qu'un représentant du patient (assisté, si nécessaire d'un interprète) qui n'est pas membre de l'équipe de xénotransplantation. Le receveur ou le parent le plus proche (ou la/les personne(s) responsable(s)) devrait disposer d'un temps suffisant pour examiner les informations et dans tous les cas plus de 24 heures avant la xénotransplantation envisagée.

Alinéa ii.

86. La xénotransplantation ne devrait pas avoir lieu sans que le patient mette à la disposition de l'équipe médicale les informations nécessaires concernant ses proches actuels. Le patient devrait également accepter que ses proches actuels et futurs puissent avoir besoin de recevoir de la part de l'équipe médicale pertinente, les informations précisées à l'article 14 afin qu'ils prennent également conscience des risques d'infection et des contraintes liés à la xénotransplantation.

Paragraphe 2.

87. La liberté de consentement implique que ce dernier peut être retiré à tout moment avant qu'une xénotransplantation n'ait lieu et que la décision de la personne doit être respectée une fois que celle-ci a été entièrement informée des conséquences. Toutefois, ce principe ne signifie pas que, par exemple, le retrait du consentement d'un patient, après que celui-ci ait été en contact avec le matériel d'origine animale, entraîne toujours une suspension des contraintes éventuelles visées à l'article 13. Etant donné les risques d'infection, un Etat peut, en effet, imposer des contraintes pour protéger la santé publique.

Article 17 – Accès au conseil et au soutien

88. La xénotransplantation est un procédé très complexe impliquant non seulement des aspects médicaux, mais également éthiques, psychologiques et sociaux. De ce fait, les patients et leurs proches devraient recevoir une information appropriée et avoir accès à un conseil et à un soutien adaptée individuellement aux origines et aux expériences passées du patient et de ses proches. Il est également important que les patients et leurs proches soient informés d'une façon appropriée de l'évolution des développements dans le domaine de la xénotransplantation et puissent bénéficier à long terme d'un conseil et d'une formation concernant la xénotransplantation ainsi que de ses conséquences.

Article 18 – Droit aux soins

89. La décision concernant la participation à une xénotransplantation devrait être prise sans la crainte, pour le patient, qu'un refus de participer à l'intervention puisse compromettre la possibilité de bénéficier des soins médicaux appropriés ou entraîner une dégradation des relations avec l'équipe médicale à l'avenir. C'est une condition préalable lors de la prise de contact avec le patient pour la participation à toute intervention clinique, y compris la xénotransplantation. Même si cela semble évident pour le clinicien ou l'investigateur, il est important que cela soit clairement spécifié aux patients et à leurs proches afin d'éviter une pression inconsidérée lors de la prise de décision.

90. Bien que la xénotransplantation puisse être utilisée pour certains patients en lieu et place de l'allogreffe, le refus de participer ou le retrait d'une xénotransplantation ne devrait pas porter préjudice au droit du patient de bénéficier d'une allogreffe si cette solution est médicalement indiquée. De même, si un greffon humain compatible devient disponible une fois que le patient a donné son consentement de participer à la xénotransplantation, ce dernier devrait pouvoir être retenu pour une allogreffe. Si un patient a été retiré de la liste d'attente des allogreffes à cause d'une xénotransplantation qui s'avère être un échec, il devrait être replacé sur la liste d'attente sans que la xénotransplantation n'ait d'influence sur sa position sur la liste. Un patient peut toujours, bien entendu, bénéficier d'une priorité en vue d'une allogreffe pour raisons médicales.

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

Paragraphe 1. Xénotransplantation autre que celle effectuée dans le cadre d'une recherche clinique

91. La xénotransplantation autre que celle effectuée dans le cadre d'une recherche clinique pour les patients n'ayant pas la capacité de donner leur consentement ne devrait avoir lieu que si aucune alternative thérapeutique d'une efficacité comparable n'est disponible pour le patient. Par ailleurs, pour les patients n'ayant pas la capacité de donner leur consentement, la xénotransplantation ne devrait être autorisée que si, 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 que le bénéfice thérapeutique de la xénotransplantation a été établi, comme cela est indiqué à l'article 5, paragraphe 2.

92. Etant donné la vulnérabilité particulière des patients n'ayant pas la capacité de donner leur consentement, cet article précise, également, qu'ils ne peuvent participer à une xénotransplantation autre que dans le cadre d'une recherche clinique que si un bénéfice direct et important de l'intervention est attendu pour le patient, qui compenserait les contraintes et les conditions auxquelles la personne sera ou pourra être soumise conformément aux articles 13 et 14. Par ailleurs, le représentant ou une autorité ou une personne ou instance désignée par la loi, après avoir reçu les informations précisées à l'article 13, devrait avoir autorisé l'intervention ainsi que la communication des informations nécessaires aux proches actuels et futurs du patient.

Paragraphe 2. Recherche clinique de xénotransplantation

93. En principe, les patients incapables de donner leur consentement éclairé ne devraient pas participer à une recherche clinique de xénotransplantation. Ce n'est que dans des circonstances exceptionnelles et lorsqu'il existe des indications suffisantes, sur la base de recherches cliniques antérieures, que la procédure de recherche clinique de xénotransplantation pourrait sauvegarder la vie et que l'on ne dispose d'aucun autre moyen de sauver la vie du patient incapable de donner son consentement, qu'elle peut être envisagée. En toutes circonstances, l'intention d'inclure un patient incapable de donner son consentement éclairé devrait être clairement mentionnée dans la requête à l'instance responsable pour la xénotransplantation définie à l'article 5 et devrait faire l'objet d'une étude spécifique pendant la procédure d'autorisation.

94. Etant donné la vulnérabilité particulière des patients n'ayant pas la capacité de donner leur consentement, cet article indique, également, qu'ils ne peuvent participer à une recherche clinique de xénotransplantation que s'il est attendu de l'intervention un bénéfice direct et important pour le patient qui compenserait les contraintes et les conditions auxquelles la personne sera ou pourra être soumise conformément aux articles 13 et 14. Par ailleurs, le représentant ou une autorité ou une personne ou instance désignée par la loi, après avoir reçu les informations précisées à l'article 13, devrait avoir autorisé la participation du patient à la recherche clinique de xénotransplantation, ainsi que la communication des informations nécessaires aux proches actuels et futurs du patient.

95. Bien qu'il soit important que les patients incapables de donner leur consentement soient protégés contre l'expérimentation abusive, il est également souligné que de tels patients devraient avoir le droit d'être impliqués dans la recherche liée à des problèmes qui ne peuvent être étudiés dans d'autres groupes. Dans le cas contraire, ces patients seraient exclus du développement de nouvelles stratégies de traitement.

Article 20 – Confidentialité

96. Les données personnelles concernant les receveurs et leurs proches devraient être considérées comme confidentielles et traitées conformément aux règles de la protection des données à caractère personnel. Dans ce cas, les principes énoncés dans la *Convention pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel* du 28 janvier 1981 (STE n°108) devraient être observés. Notamment, l'article 5.b de cette Convention stipule que les données personnelles sont « *enregistrées pour des finalités déterminées et légitimes et ne sont pas utilisées de manière incompatible avec ces finalités* ». Les parties devraient tenir compte d'autres instruments nationaux et internationaux, tels que la Recommandation (97) 5 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la protection des données médicales et, lorsqu'elle est applicable, la Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

97. Dans le cas de la xénotransplantation, il est néanmoins indispensable que le principe de confidentialité n'empêche pas l'équipe médicale impliquée dans toute procédure d'obtenir les informations nécessaires sur le receveur et ses proches, sous réserve de garde-fous adaptés afin de garantir une protection adéquate des données.

Article 21 – Contraintes d'office

98. Un événement de type infectieux lié à une xénotransplantation est une complication qui non seulement affecte le patient mais peut également présenter un risque pour les proches, les professionnels impliqués dans la xénotransplantation, voire la population en général. Par conséquent, et quand une xénotransplantation a déjà eu lieu, un Etat peut intervenir, conformément à la loi nationale et aux principes de nécessité et de proportionnalité, si les patients ou ses proches refusent de se conformer au suivi convenu, aux restrictions du mode de vie ou aux programmes de traitement. Il est important que les patients et leurs proches soient entièrement informés de la nature d'une telle intervention. Les Etats devraient également établir une réglementation en matière de xénotransplantation prenant en compte les risques de maladies infectieuses, comme indiquées dans les dispositions du Rapport explicatif relatives à l'article 4.

99. L'observance par le patient du suivi et des restrictions de mode de vie aura une influence considérable sur le risque pour la population en cas de transmission d'un agent microbiologique. De ce fait, il est très important que les patients impliqués dans une xénotransplantation apparaissent comme voulant se conformer aux règlements relatifs à la xénotransplantation. La non-observance du traitement immunosuppresseur et du suivi post-opératoire est aujourd'hui l'une des causes les plus courantes d'échec de greffe du rein dans de nombreux pays. Cet aspect devrait faire l'objet d'une attention particulière et des évaluations psychologiques devraient faire partie du processus de sélection.

CHAPITRE V - PROTECTION DES ANIMAUX

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

100. Un animal source est un animal qui fournit des cellules, des tissus ou des organes à des fins de xénotransplantation. Les animaux utilisés pour obtenir les ovules ou le sperme dans le programme d'élevage des animaux source sont généralement dénommés animaux géniteurs.

101. Les animaux source pour la xénotransplantation seront élevés dans des conditions très spécifiques comparables à celles des animaux de laboratoire. Ils sont susceptibles d'être produits à l'aide de techniques visant à améliorer et à maintenir leur statut microbiologique, qui soulèvent des questions quant à leur bien-être. Les animaux source devraient également subir des interventions scientifiques (par ex. groupages tissulaires et sanguins) afin de garantir leur compatibilité pour un usage ultérieur. En outre, les animaux peuvent faire l'objet d'une surveillance régulière et détaillée, non seulement quant à leur bien-être, mais également pour évaluer et garantir leur compatibilité quant à leur utilisation. Etant donné que toutes les techniques appliquées aux animaux sont pratiquées à des fins scientifiques, la Directive 86/609/CEE³⁹ et la Convention STE n°123⁴⁰ devraient s'appliquer aux animaux source, ainsi qu'à ceux utilisés à des fins de recherche.

³⁹ Union européenne ; Directive 86/609/CEE du Conseil (1986) 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.

102. Les porcs sont considérés comme les animaux source privilégiés pour la xénotransplantation et la majorité des directives détaillées disponibles pour l'élevage et les soins des animaux source concernent cette espèce. Toutefois, l'élargissement de la définition de la xénotransplantation implique que d'autres espèces peuvent désormais être utilisées. Les points détaillés dans les notes explicatives font référence aux porcs mais les principes devraient être appliqués à toutes les espèces utilisées.

103. Des recommandations détaillées relatives à l'entretien des porcs dans les programmes de xénotransplantation ont été présentées dans des documents tels que le *Draft Code of Practice for the Housing and Care of Pigs used as Xenotransplant Source Animals* du Ministère de l'Intérieur britannique (projet de Code de conduite pour l'hébergement et les soins des porcs utilisés comme animaux source de xénotreffons)⁴¹. Ces documents établissent des normes pour l'ensemble des programmes de xénotransplantation. D'autres conseils concernant l'entretien et le bien-être des porcs sont disponibles dans le rapport du Comité scientifique vétérinaire de l'UE, 1997⁴² et dans les publications scientifiques^{43, 44}.

104. Il convient de noter que cet article indique que les « principes » de l'annexe A de *la Convention européenne pour la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques* devraient être suivis. En effet, bien que la Convention européenne prévoit qu'il y ait des exceptions, il peut ne pas toujours être possible de se conformer pleinement aux dispositions de cette annexe en raison des conditions de biosécurité nécessaires pour la xénotransplantation.

Article 23 - L'élevage, les soins, l'utilisation et les besoins des animaux

105. Les porcs sont des animaux doués de sensations, intelligents et curieux qui ont conservé un grand nombre de traits de comportement complexes de leurs ancêtres sauvages. Il s'agit notamment d'un comportement exploratoire et de recherche de nourriture ainsi que d'interactions sociales au sein de petits groupes stables. Ils disposent d'une capacité de thermorégulation limitée, mais leurs facultés auditives, et plus particulièrement olfactives, sont très développées. L'hébergement, l'élevage et l'entretien général des porcs devraient tenir compte de ces besoins.

106. L'environnement optimal dépend de nombreux facteurs dont l'âge, l'alimentation et les situations sociales. Il existe des directives générales dans les publications scientifiques et techniques^{45,46,47,48,49}, mais les décisions concernant le niveau adéquat de l'environnement au jour le jour devraient être fondées sur une observation fréquente par un membre du personnel expérimenté dans le comportement et le bien-être physique des porcs.

⁴⁰ Conseil de l'Europe, 1986, Convention européenne pour la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

⁴¹ Home Office Draft Code of Practice for the Housing and Care of Pigs used as Xenotransplant Source Animals. UK Home Office, HMSO, 2000.

⁴² Le bien-être des porcs dans les élevages intensifs – rapport du Comité scientifique vétérinaire. Adopté le 30 septembre 1997 Doc XXIV/B3/ScVC/0005/1997 final.

⁴³ Lean, I. (1999) Pigs. In R. Ewbank, F. Kim-Madslie & C. B. Hart (eds) Management and Welfare of Farm Animals: the UFAW Farm Handbook. UFAW, Wheathampstead. pp 137-166.

⁴⁴ Holtz, W & Bollen, P (1999) Pigs and minipigs. In T. B. Poole (ed) The UFAW Handbook on Care and Management of Laboratory Animals. Seventh Edition. Volume 1, pp 464-488.

⁴⁵ Le bien-être des porcs dans les élevages intensifs – Rapport du Comité scientifique vétérinaire. Adopté le 30 septembre 1997. Doc XXIV/B3/ScVC/0005/1997 final.

⁴⁶ Lean, I. (1999) Pigs. In R. Ewbank, F. Kim-Madslie & C. B. Hart (eds) Management and Welfare of Farm Animals: the UFAW Farm Handbook. UFAW, Wheathampstead. pp 137-166.

⁴⁷ Holtz, W & Bollen, P (1999) Pigs and minipigs. In T. B. Poole (ed) The UFAW Handbook on Care and Management of Laboratory Animals. Seventh Edition. Volume 1, pp 464-488.

⁴⁸ Bruce J.M. & Clark J.J. (1979) Models of heat production and critical temperatures for growing pigs. Animal Production, 28, 353-369.

⁴⁹ RSPCA Welfare Standards for pigs ISBN 1 898331 448 RSPCA June 2000.

107. Les animaux devraient être hébergés dans des locaux adaptés à l'espèce, construits et entretenus conformément aux recommandations disponibles telles que le *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (Guide pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire)⁵⁰ et satisfaire aux exigences régulières d'inspection, y compris des données sur les animaux source et des systèmes de registres de surveillance sanitaire.

108. Afin de garantir un niveau satisfaisant de bien-être chez les porcs, les systèmes d'hébergement, d'élevage et de soins devraient s'assurer que les animaux bénéficient des conditions suivantes :

- a) la compagnie de leurs congénères, leur permettant de vivre en groupes stables avec d'autres individus connus – les animaux ne devraient jamais être maintenus en isolement total, sans contact visuel, auditif et olfactif avec les autres porcs.
- b) des espaces suffisants, à la fois dans la zone de litière (dans laquelle les animaux devraient pouvoir se tenir allongés sur le côté tous en même temps) et dans la zone destinée aux « exercices » et aux excréments, afin de permettre à tous les porcs de se déplacer librement et de pouvoir fuir et se cacher des autres porcs si nécessaire.
- c) des locaux leur assurant un confort physique, avec une zone de litière propre, sèche et confortable, un sol non abrasif et non glissant et un enclos sans partie tranchante ou autres éléments risquant de provoquer des blessures.
- d) de l'eau propre et fraîche en quantité suffisante et en permanence ; une quantité suffisante d'aliments conçus pour répondre aux besoins nutritionnels des animaux et garantir leur bien-être. Lorsque les animaux sont hébergés en groupe, il est nécessaire de vérifier que les animaux subordonnés ont accès à la nourriture et à l'eau pour éviter les sources d'agression potentielles.
- e) un environnement thermique confortable assurant une température comprise entre les limites de neutralité thermique des porcs⁵¹ tout en évitant une exposition prolongée à un taux d'humidité faible.
- f) une atmosphère acceptable, qui maintienne une ventilation appropriée pour les densités de population utilisées, en s'assurant que les polluants aériens (par ex. ammoniac, poussières pouvant être inhalées) sont maintenus sous des limites non-désagréables et non-dangereuses, et en évitant les courants d'air.
- g) une lumière suffisante pendant une période équivalente aux heures de jour normales et une période d'obscurité – les porcs ne devraient jamais être laissés dans l'obscurité totale en permanence.
- h) des niveaux de fonds sonores minimums constants, tout en évitant des bruits sonores soudains, car des niveaux sonores élevés sont une source potentielle de stress.
- i) un environnement agréable avec des quantités suffisantes de paille ou d'autres matériaux destinés à la manipulation, afin de permettre aux porcs de satisfaire leurs besoins de fouir, de jeux et d'exploration.
- j) un personnel compétent qui comprend les besoins et les comportements des porcs, se consacre à leur bien-être et empêche ou réduit, autant que possible, toute peur, détresse ou nuisance à tout moment – il est important que les humains fassent preuve de douceur et de calme dans leurs contacts avec les porcs, car cela réduit au minimum le stress lors de la manipulation et des interventions.
- k) des soins vétérinaires compétents et experts par des personnes spécialisées et expérimentées ayant des connaissances en matière de santé et de bien-être des porcs.

⁵⁰ Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH publication no 86-23, revised 1985

⁵¹ Bruce J.M. & Clark J.J. (1979) Models of heat production and critical temperatures for growing pigs. *Animal Production*, 28, 353-369.

Besoins en matière d'espace

109. Les minimums en matière de dimensions des enclos et d'espace pour les individus et les groupes d'animaux sont mentionnés ci-dessous. Ils sont conformes aux recommandations actuelles de la Convention européenne STE - No. 123⁵² et de la Directive 86/609 CEE⁵³. Il convient de noter que la forme de l'enclos, sa complexité et son contenu sont aussi importants pour l'animal que la taille.

Espace pour les porcs en période de sevrage, les porcelets et les porcs adultes :

Espèce – Porcs	Surface au sol minimum - Groupes (par porc)	Surface au sol minimum – Porcs seuls	Taille minimum de la mangeoire
Moins de 10 kg	0,25 m ²	1,00 m ²	0,15 m
10 – 20 kg	0,50 m ²	1,50 m ²	0,20 m
20 – 30 kg	1,00 m ²	2,00 m ²	0,20 m
30 – 50 kg	1,30 m ²	2,00 m ²	0,25 m
50 – 100 kg	2,00 m ²	3,00 m ²	0,30 m
100 – 150 kg	2,70 m ²	4,00 m ²	0,35 m
Plus de 150 kg	3,75 m ²	5,00 m ²	0,40 m
Verrats adultes	-	7,50 m ²	0,50 m

Les enclos de service devraient avoir une surface au sol minimum de 10,5 m² afin que les animaux aient assez de place pour s'accoupler.

Animaux géniteurs

Truies

110. La zone de mise bas devrait être adaptée à la taille de la truie, afin de permettre à l'animal de s'étendre confortablement, de se tenir debout et d'exposer toutes ses mamelles aux porcelets. La truie devrait disposer d'une zone de litière au sol solide, au moins égale à 75 % de la surface totale, et de matériel pour construire son « nid », notamment lorsque la mise bas approche.

111. L'hébergement des truies et des porcelets devrait permettre la réalisation des comportements spécifiques de la truie avant et après la parturition, et ceux des porcelets après la naissance. Ainsi, bien que l'utilisation d'enclos de mise bas puisse protéger la survie et le bien-être des porcelets sous certaines conditions, le confinement étroit des truies pendant les périodes périnatales et de sevrage devrait être limité autant que possible et des systèmes d'hébergement en stabulation libre devrait être préférés. Les enclos de mise bas limitent considérablement les différents comportements de la truie et, de ce fait, il est nécessaire de lui accorder plus de liberté à la fin de la lactation, lorsque la viabilité des porcelets est bien établie. Cinq jours après la mise bas, la truie devrait avoir au moins assez de place pour se retourner facilement et les systèmes assurant davantage son bien-être à cet égard devraient être adoptés rapidement.

112. La période de confinement devrait être réduite au minimum, les animaux devant être mis en enclos tout au plus cinq jours avant la mise bas et retourner dans un système de groupe extensif après le sevrage, généralement quatre semaines post-partum, ou plus tôt si des techniques de sevrage précoce (sevrage précoce avec séparation / médication) sont jugées nécessaires et sont utilisées.

⁵² Conseil de l'Europe, 1986, Convention européenne pour la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

⁵³ Union européenne ; Directive 86/609/CEE du Conseil (1986) 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.

Verrats

113. Les verrats adultes sont généralement en enclos individuels. Toutefois, des animaux élevés ensemble dès leur plus jeune âge ont été hébergés par paire à l'âge adulte avec succès. Les enclos de groupe sont par conséquent encouragés, à condition que l'harmonie sociale puisse être maintenue. Si l'isolement est inévitable, les stimuli auditifs et olfactifs avec les autres porcs devraient être préservés à tout moment, avec la possibilité de contacts visuels et tactiles en toute sécurité.

114. Les verrats sont généralement isolés pendant de longues périodes, c'est pourquoi il devrait être nécessaire de prêter une attention particulière à la qualité de leur environnement, afin que celui-ci tienne compte de leurs besoins comportementaux.

Autres dispositions pour les animaux

115. Les jeunes animaux devraient être sevrés en groupes sociaux. Les animaux provenant d'une même mise bas ne devraient pas être séparés sans nécessité.

116. Certains types d'installations assurant le confinement biologique sont totalement inadaptées à certaines espèces. Les porcs, par exemple, ne devraient pas être entièrement élevés dans des conditions gnotobiotiques ni maintenus en isolateur au-delà de l'âge de quatre semaines.

117. La santé et le bien-être des porcs vivant dans des installations avec barrières sont complètement dépendants des humains. L'état physique et psychologique des animaux sera influencé par l'entourage, la nourriture, l'eau ainsi que la nature et la qualité des soins et de l'attention apportés par le personnel animalier.

118. Un environnement limité peut entraîner des anomalies en matière de comportements et de physiologies. La conception de l'enclos de base devrait être suffisamment complexe pour permettre à l'animal d'adopter divers comportements normaux. Par exemple, des barrières visuelles peuvent être utiles pour permettre aux porcs de contrôler les interactions sociales et permettre l'existence de refuges. Dans les systèmes extensifs, les porcs passent des heures à explorer leur environnement à l'aide de leur groin très sensible pour fouir ; les porcs de laboratoire ont peu d'occasions d'exprimer ce type de comportement. En l'absence de substrat approprié pour chercher leur nourriture et lorsque l'alimentation est insuffisante pour maintenir l'état de satiété, des comportements stéréotypés anormaux peuvent apparaître, tels que le fait de mordre les barreaux, ainsi qu'une agressivité accrue. Des matériaux, tels que la paille, peuvent répondre à nombre de ces besoins comportementaux et devraient être fournis dans la mesure du possible. Si ces matériaux ne peuvent être fournis en raison de la nature du système de barrière, d'autres stratégies d'enrichissement de l'environnement devraient être utilisées, par exemples des boulettes de nourriture, d'autres « jouets », des plateaux de galets, des chaînes, des lieux pour gratter le sol, des douches.

119. Lorsque les porcs présentent des comportements anormaux ou stéréotypés qui blessent d'autres animaux (par ex. morsure de la queue, des oreilles ou de la vulve), il est nécessaire d'apporter en urgence d'autres enrichissements pour encourager la recherche de nourriture / la fouille et d'élaborer et de mettre en place un programme d'enrichissement approprié. Si nécessaire, des animaux devront être retirés du groupe.

120. La castration, la coupe ou le limage des dents, ainsi que la coupe de la queue ne devraient pas être nécessaires pour les porcs élevés pour des programmes de xénotransplantation⁵⁴. Ces interventions devraient être effectuées uniquement pour répondre aux problèmes de bien-être spécifiques, par des personnes compétentes spécialement formées en la matière, utilisant un équipement approprié. S'ils surviennent, la cause devrait être recherchée et s'ils sont dus au système d'élevage, ce dernier devrait être adapté afin d'éviter que cela ne se reproduise.

⁵⁴ The National Committee for Pig Breeding, Health and Production, Copenhagen, Denmark. Report No. 286. Tooth grinding compared with clipping of teeth in newborn piglets. Nielson, N.P.

Formation du personnel

121. Il est indispensable que le personnel reçoive une bonne formation, afin de garantir un élevage et des soins de qualité pour les porcs et que la sécurité des barrières soit maintenue. L'importance d'une telle formation a été reconnue par la Consultation multilatérale des Parties à la Convention STE n°123⁵⁵. Le suivi d'une formation répondant aux exigences de la catégorie de formation appropriée de la Fédération européenne des associations de science de l'animale de laboratoire (Federation of European Animal Science Associations, FELASA) devrait être fortement recommandé.

122. La formation devrait comprendre une introduction relative à l'histoire naturelle et au comportement du porc, illustrant ainsi ses besoins dans un système de reproduction en captivité. Le personnel animalier devrait être formé pour reconnaître un comportement normal afin que toute anomalie soit identifiée à un stade précoce. La formation devrait également comporter des cours sur l'élevage, les soins et le bien-être des porcs, les principes de production et d'entretien en barrières, l'hygiène en barrières, les pratiques de gestion internes, ainsi que les pratiques de registres de santé et de reproduction.

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

123. Le nombre d'animaux utilisés dans les interventions pré-cliniques, ainsi que de xénotransplantation devrait être consigné dans des registres.

Article 25 – La mise bas chirurgicale et le sevrage précoce

124. Toutes les procédures de mise bas chirurgicales et de sevrage précoce avec séparation / médication, ainsi que les problèmes de bien-être qui y sont associés, devraient être consignés dans des registres. De tels registres devraient être examinés régulièrement.

Article 26 – Transport des animaux

125. Tous les transports devraient être effectués en stricte conformité avec la législation de l'UE et des autres législations internationales (*Convention européenne sur la protection des animaux en transport international*⁵⁶ actuellement en cours de révision ; *Projet de Code de conduite pour le transport international par route des bovins, moutons, chèvres, porcs, chevaux, volailles, cervidés, rennes, lapins et autruches*⁵⁷). Des conseils détaillés notamment sur le transport des porcs sont fournis dans le projet de code de bonne pratique publié par le Ministère de l'Intérieur Britannique⁵⁸.

126. Seuls les animaux en bonne santé devraient être transportés. La période de transport devrait être limitée autant que possible. Le stress devrait être réduit au minimum en offrant aux animaux le plus de confort possible dans des cages ou des boxes compte tenu des conditions susceptibles de régner tout au long du voyage. Les animaux incompatibles ne devraient pas être transportés ensemble.

127. Etant donné que certains indices tendent à montrer que les porcs pourraient être sujets au mal des transports⁵⁹, il est recommandé de ne pas les nourrir pendant les quatre heures qui précèdent le transport, en veillant toutefois à ce qu'ils aient de l'eau en permanence (et du lait en cas de porcelets en pré-sevrage). Il convient de noter, par ailleurs, que les porcs ne pouvant être privés de nourriture pendant de longues périodes, les voyages ne devraient pas être prolongés.

⁵⁵ Consultation multilatérale des parties à la Convention STE n°123 (Multilateral Consultation of Parties to Convention ETS 123 (See Resolution on education and training of persons working with laboratory animals adopted by the Multilateral Consultation, 3 December 1993)).

⁵⁶ Convention européenne sur la protection des animaux en transport international en cours de révision.

⁵⁷ Projet de Code de conduite pour le transport international par route des bovins, moutons, chèvres, porcs, chevaux, volailles, cervidés, rennes, lapins et autruches.

⁵⁸ Home Office Draft Code of Practice for the Housing and Care of Pigs used as Xenotransplant Source Animals. UK Home Office, HMSO, 2000.

⁵⁹ Warriss, P.D. (1998) The welfare of slaughter pigs during transport. *Animal Welfare*, 7, 365-381.

128. Les animaux gravides ne devraient pas être transportés au cours des six premières semaines de gestation et surtout pas au cours des 11 jours précédant la naissance prévue et les 48 heures suivantes (voir la Convention européenne sur la protection des animaux en transport international⁶⁰). Le bien-être des porcelets pendant le transport devrait faire l'objet d'une attention particulière, notamment en ce qui concerne le maintien de contrôles en matière d'environnement adéquats et les dispositions pour la nourriture et l'eau.

129. Des plans d'urgence devraient être mis en place afin de répondre aux problèmes éventuels survenant pendant le transport, comme une panne du véhicule.

130. Les personnes responsables des porcs pendant le transport devraient être formées et compétentes en matière de comportement et de besoins physiques des porcs. Les conducteurs devraient être formés afin de réduire au minimum les risques de blessures ou de stress chez les animaux.

Article 27 – Prélèvement d'organes et de tissus animaux

131. Lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, elle devrait s'effectuer dans une salle d'opération adaptée ; il convient également de prévoir des salles de préparation séparées pour les animaux, l'équipement et le personnel. Des salles pour les soins vétérinaires généraux devraient également être prévues.

132. La chirurgie et la mise à mort d'animaux ne devraient pas être pratiquées dans des locaux où les animaux sont habituellement hébergés à moins qu'il s'agisse de la mise à mort d'urgence d'un animal ayant des blessures graves dont le bien-être pourrait être davantage compromis s'il était déplacé.

133. Afin d'éviter des souffrances à l'animale, le prélèvement, répété dans le temps, d'organes solides sur un même animal pour la xénotransplantation devrait être interdit à moins que cela ne soit effectuée avec une seule anesthésie générale après laquelle l'animal source ne reprend pas conscience.

134. Le prélèvement, sur un animal, d'organes, de tissus ou de cellules dans le cadre d'une recherche de xénotransplantation devrait avoir lieu conformément à l'article 11 de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (STE n° : 123), qui stipule que :

1. *A la fin de toute procédure, il est décidé si l'animal doit être gardé en vie ou sacrifié par une méthode humanitaire. Un animal n'est pas gardé en vie si, quand bien même son état de santé serait redevenu normal à tous autres égards, il est probable qu'il continue à subir des douleurs ou une angoisse permanentes.*
2. *Les décisions visées au paragraphe 1 du présent article sont prises par une personne compétente, notamment un vétérinaire ou la personne qui, conformément à l'article 13, est responsable de la procédure, ou qui l'a conduite.*
3. *Lorsque, à l'issue d'une procédure:*
 - a *un animal doit être gardé en vie, il reçoit les soins nécessités par son état de santé, il est placé sous la surveillance d'un vétérinaire ou d'une autre personne compétente, et il est maintenu dans des conditions conformes aux dispositions de l'article 5. Il peut toutefois être dérogé aux conditions fixées dans ce paragraphe lorsque, de l'avis d'un vétérinaire, l'animal ne souffrirait pas des conséquences d'une telle dérogation;*
 - b *un animal ne doit pas être gardé en vie ou ne peut bénéficier des dispositions de l'article 5 pour son bien-être, il est sacrifié par une méthode humanitaire le plus tôt possible.*
4. *Aucun animal utilisé dans une procédure qui lui a causé une douleur ou une souffrance intenses ou durables, que l'anesthésie ou l'analgésie ait été ou non employée, ne peut être utilisé dans une nouvelle procédure à moins que son état de santé et de bien-être ne soit redevenu normal, et à condition que:*
 - a *pendant toute la durée de cette nouvelle procédure, l'animal soit soumis à une anesthésie générale qui sera maintenue jusqu'au sacrifice; ou que*
 - b *la nouvelle procédure n'implique que des interventions mineures.*

⁶⁰ Convention européenne sur la protection des animaux en transport international en cours de révision.

Article 28 - Collecte des données relatives aux animaux

135. Les échantillons biologiques et les dossiers des animaux source devraient être systématiquement conservés. Il conviendra de conserver tous les rapports d'autopsie des animaux source, ainsi que le sérum et le plasma stockés, les leucocytes viables et des échantillons de cellules et de tissus du xéno greffon ainsi que des autres organes majeurs (rate, foie, rein, cœur, moelle osseuse, intestin, système nerveux central).

136. En cas d'utilisation d'animaux génétiquement modifiés, il est très important de consigner par écrit tout élément inhabituel ou inattendu telles que des anomalies relatives aux phénotypes ou au comportement afin de permettre un suivi des effets de la modification génétique qui risquent de ne pas se manifester avant au moins la seconde génération. En cas d'anomalie détectée, des justifications supplémentaires seront nécessaires quant à l'utilisation de ces animaux en xénotransplantation.

Article 29 - Recherche pré-clinique

137. Etant donné que la Convention européenne et la Directive du Conseil européen visant la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques mentionnées dans l'article 22 peuvent ne pas être applicables dans certains Etats membres, et afin de protéger les animaux utilisés dans la recherche pré-cliniques, l'article 29 de la Recommandation étend la protection assurée par les articles 22 – 28 à tous les animaux utilisés dans la recherche pré-clinique. Cette disposition vient compléter les conditions d'élevage et les soins appropriés aux besoins des animaux et le fait de veiller à ce que toute technique expérimentale soit appliquée d'une façon humaine. Cela comprend le respect des principes internationaux actuels en matière de science de l'animal de laboratoire tels que la recherche d'alternatives à l'utilisation des animaux, la réduction du nombre d'animaux utilisés et l'amélioration des conditions d'intervention.

CHAPITRE VI – DISPOSITIONS RELATIVES A L'ACCEPTABILITE ETHIQUE, SOCIALE ET PSYCHOLOGIQUE DE LA XENOTRANSPLANTATION**Article 30 - Débat public**

138. En raison du caractère novateur de la xénotransplantation et des risques potentiels encourus autant pour les individus que pour la communauté, il est indispensable que le public soit informé, et ce d'autant plus que la recherche clinique de xénotransplantation utilisant des tissus et des cellules est déjà pratiquée ; de ce fait, les résultats de ces activités et de tout autre travail clinique devraient faire l'objet d'un suivi complet et minutieux et faire l'objet d'un rapport. Cela permettra aux scientifiques, aux législateurs et au grand public de comprendre ce qui est en jeu dans la xénotransplantation et les conséquences ainsi que les implications d'une telle intervention. En effet, ces informations fourniront le cadre nécessaire pour l'élaboration et l'application de l'autorisation, du suivi et de la surveillance des xénotransplantations futures.

139. Il est indispensable que tous les résultats – négatifs et positifs – soient communiqués de façon précise et soient pleinement accessibles à la fois au grand public et aux personnes responsables de la réglementation et du contrôle de la xénotransplantation. Les résultats et les conséquences négatifs ont un poids considérable, autant pour toute évaluation de travaux ultérieurs, que dans le développement de la technologie de xénotransplantation.

140. L'évaluation de la réaction, des préoccupations, de l'approbation ou de la désapprobation de la xénotransplantation de la part du public nécessitera une présentation prudente, à travers les différents médias, de toutes les informations sur la recherche en xénotransplantation et soulève des questions sur la façon dont le débat public sur ces questions est mené et sur la façon dont l'opinion publique est évaluée.

141. Le fait que certaines xénotransplantations aient débuté avant que toute information ne soit divulguée au public ne signifie pas qu'il est inutile de fournir de tels renseignements.

CHAPITRE VII – COOPERATION ENTRE LES PARTIES**Article 31 - Coopération internationale en recherche médicale**

142. Cet article indique que les Etats membres devraient prendre les dispositions appropriées pour faciliter la coordination de la recherche dans le domaine de la xénotransplantation. Cela est important pour améliorer l'efficacité et la sécurité de la xénotransplantation, éviter les doubles emplois inutiles et réduire au minimum la souffrance et l'utilisation des animaux.

143. Il est important que les considérations commerciales relatives à la xénotransplantation soient incluses au tout début du processus de coopération et de collaboration internationales de sorte que leurs opinions et leurs suggestions puissent être comprises dans les débats.

Article 32 – Coopération internationale en matière de santé publique

144. Afin de garantir que les Etats membres soient en mesure de notifier sans délai aux autorités nationales de santé publique des Etats membres et des autres Etats concernés tout événement, notamment de type infectieux, susceptible d'être lié à la xénotransplantation ; toutes les informations pertinentes devraient être centralisées au niveau national. Il serait souhaitable qu'un registre international de xénotransplantation, ainsi qu'une procédure internationale de communication des données, soient mis en place afin de veiller à ce que des mesures soient prises à temps pour protéger la santé publique.

145. La coopération et la collaboration internationales devraient également encourager les différents pays pratiquant la xénotransplantation à préparer un ensemble de lignes directrices uniformes. Cet effort devrait être entrepris, autant parce que les conventions internationales exigent des Etats qu'ils évitent d'exposer leurs voisins à des risques, que parce qu'un grand bénéfice peut être obtenu si l'expérience résultant de délibérations nationales concernant la sécurité médicale, la recherche et le travail clinique est partagée.

CHAPITRE VIII – REPARATION D'UN DOMMAGE INJUSTIFIE

Article 33 – Réparation d'un dommage injustifié

146. Cet article applique au domaine de la xénotransplantation les principes généraux déjà contenus dans la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine (STE - n°. 164), selon lequel toute personne ayant subi un dommage injustifié résultant d'une intervention a droit à une réparation équitable. La Convention utilise l'expression "dommage injustifié" pour la raison, notamment, qu'il est en médecine des dommages, telles certaines amputations, inhérents à l'intervention thérapeutique même.

147. Le caractère justifié ou injustifié du dommage devra être déterminé au vu des circonstances de chaque cas. La cause du dommage peut prendre la forme d'un acte ou d'une omission. Pour être réparable, le dommage doit résulter de la xénotransplantation.

148. Les conditions et modalités de la réparation sont définies dans la loi nationale. Dans de nombreux cas, cela établit un régime de responsabilité individuelle basé soit sur la faute, soit sur la notion de risque ou de responsabilité objective. Dans d'autres cas, la loi peut prévoir un système collectif de réparation indépendant du régime de responsabilité individuelle.

149. S'agissant du caractère équitable de la réparation, on peut se référer à l'article 50 de la Convention européenne des Droits de l'Homme, qui permet à la Cour d'accorder une satisfaction équitable à la partie lésée.

CHAPITRE IX – RAPPORTS SUR L'APPLICATION DE LA RECOMMANDATION

Article 34 - Application de la Recommandation

150. En raison des nouveaux développements possibles en matière de xénotransplantation, des lignes directrices sous forme de recommandations pour réglementer ce domaine ont été considérées comme plus appropriées qu'une Convention, dont l'entrée en vigueur prend généralement plusieurs années. En conséquence, les présentes lignes directrices sont présentées sous la forme d'une Recommandation officielle du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe pour tous les Etats membres ; elles sont également communiquées aux Etats non-membres ayant participé à l'élaboration de ce document. Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe peut demander à tout Etat membre de fournir une explication sur la manière dont son droit interne assure l'application effective de toutes les dispositions de cette Recommandation, **sur toute activité de xénotransplantation, ainsi que tout événement indésirable tel que visé à l'Article 9.**

Annexe

Résumé des discussions avec les représentants de la Cour européenne des Droits de l'Homme relatives aux questions juridiques concernant la xénotransplantation

Les représentants de la Cour européenne des Droits de l'Homme, présentant la Convention de Sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés Fondamentales du Conseil de l'Europe, expliquent que la Convention doit être comprise comme un instrument juridique visant à garantir des droits individuels, et que, comme telle, son importance pour la définition des politiques dans le domaine de la bioéthique reste limitée. Nombre des droits énoncés dans la Convention peuvent faire l'objet de restrictions possibles visant à établir un équilibre approprié entre des intérêts en opposition.

Pour déterminer si une restriction ou une ingérence est en conformité avec les exigences de la Convention, la Cour examine tout d'abord si elle a une base légale appropriée, et en particulier si la loi est accessible, si l'effet de son application est prévisible, et si l'ingérence peut être considérée comme justifiée dans une démocratie par la poursuite d'un des buts légitimes énumérés dans la Convention.

Dans le contexte de la xénotransplantation, ceci implique la nécessité de bases juridiques claires pour recueillir un consentement éclairé et fournir des explications adéquates sur les risques encourus.

La Convention prévoit la possibilité d'isoler une personne d'office mais seulement dans des cas spécifiques, dont la liste exhaustive figure dans la Convention. Par ailleurs, la détention devrait être « légale » et « conforme à une procédure prescrite par la loi ». Par ailleurs, la Convention a prévu une série de sauvegardes complémentaires contre la privation arbitraire de liberté. La Convention dans l'article 5(1)(d) permet, plus spécifiquement, la détention légale de personnes dans le but de limiter la prolifération de maladies infectieuses.

En ce qui concerne l'article 8 de la Convention, qui traite de la protection du droit au respect, entre autres, de la vie privée et familiale, il a été précisé que des ingérences pourraient être justifiées si elles étaient nécessaires dans une société démocratique. Par ailleurs, dans certaines circonstances, on pourrait considérer que si une personne donne son consentement à une ingérence particulière, elle renonce par là-même à ses droits.

Les représentants de la Cour européenne des Droits de l'Homme concluent que la Convention n'aborde pas le droit d'un patient à un traitement, en tant que tel ; en revanche, elle pourrait être pertinente pour savoir si un Etat dispose du cadre juridique et des procédures adéquates pour résoudre les conflits éventuels entre acteurs. Par ailleurs, en ce qui concerne plus spécifiquement la xénotransplantation, très peu de jurisprudence un tant soit peu pertinente a pu être trouvée parmi tous les cas de ces dernières 40 années.