

Rapport explicatif de l'ordonnance sur la transplantation d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale (Ordonnance sur la xénotransplantation)

1	Partie générale	2
1.1	Situation initiale	2
2	Partie spéciale	2
2.1	Commentaires relatifs aux articles	2
2.1.1	Section 1: Objet et définitions	2
2.1.2	Section 2: Essais cliniques	4
2.1.3	Section 3: Traitements standard	11
2.1.4	Section 4: Devoirs de diligence	13
2.1.5	Section 5: Couverture de la responsabilité civile	20
2.1.6	Section 6: Protection des données	21
2.1.7	Section 7: Procédure d'autorisation	21
2.1.8	Section 8: Disposition pénale	23
2.1.9	Section 9: Dispositions finales	23
3	Annexe	24
3.1	Protocole	24
3.2	Cahier d'observation	26
3.3	Documentation sur l'animal ressource, les organes, tissus ou cellules d'origine animale ou la lignée cellulaire d'origine animale	26
3.4	Journal de santé de l'animal ressource	26

Rapport explicatif de l'ordonnance sur la transplantation d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale

1 Partie générale

1.1 Situation initiale

Selon l'article 43 de la loi sur la transplantation, la xénotransplantation nécessite une autorisation émanant de l'autorité compétente. L'octroi de cette autorisation est soumis à des conditions strictes car la xénotransplantation implique le risque de transmission d'agents pathogènes de l'animal à l'homme. Ce risque ne se limite pas au receveur, mais peut également concerner la population du fait d'une transmission inaperçue de nouveaux agents pathogènes de l'animal, encore inconnus jusqu'alors. Le but de l'ordonnance est de garantir, notamment en exécution des articles 43 à 48 de la loi sur la transplantation, la meilleure protection possible pour les receveurs, les personnes en contact avec des liquides biologiques de ceux-ci, les autres personnes impliquées dans la transplantation ainsi que pour la population.

Les xénotransplantations peuvent faire l'objet d'une autorisation dans le cadre d'essais cliniques (*Section 2*) ou de traitements standard (*Section 3*). Des exigences diverses sont liées à ces deux types d'autorisation. Les sections suivantes portent sur les devoirs de diligence (*Section 4*), la couverture de la responsabilité civile (*Section 5*) et la procédure d'autorisation (*Section 7*). L'annexe concernant la documentation d'étude pour les essais cliniques de xénotransplantation constitue la partie finale de l'ordonnance. Les émoluments sont réglés dans une ordonnance séparée (ordonnance sur les émoluments perçus par la Confédération en application de la législation sur la transplantation).

2 Partie spéciale

2.1 Commentaire article par article

2.1.1 Section 1 Objet et définitions

2.1.1.1 Art. 1 Objet

La présente ordonnance régit aussi bien les essais cliniques de xénotransplantation que les traitements standard, car la loi sur la transplantation pose des exigences différentes pour ces deux types de pratique, dans l'optique de la protection contre les infections ; l'ordonnance fixe par ailleurs les devoirs de diligence (*let. a*). Font notamment partie de ces devoirs l'obligation de procéder à des tests pour des raisons de sécurité contre les infections (art. 18), l'obligation d'enregistrement et de conservation aux fins de traçabilité (art. 22 et 23), mais aussi l'utilisation des animaux ressources (art. 17). Les exigences posées par l'ordonnance à l'utilisation des animaux ressources visent à éviter la transmission d'agents pathogènes de l'animal à l'homme (appelés agents zoonotiques). La protection des animaux n'est pas l'objet de cette ordonnance, l'utilisation des animaux ressources se fondant, comme celles des animaux de laboratoire, sur la législation en matière de protection des animaux. L'ordonnance sur la xénotransplantation fixe en outre les mesures de sécurité et les règles de comportement à appliquer dans le cadre de transplantations d'organes, de tissus, de cellules ou de transplants standardisés issus de ceux-ci qui se posent pour les receveurs ainsi que pour les personnes en contact avec des liquides biologiques de ces derniers (cf. à ce sujet art. 2, *let. b*) (*let. b*). De plus, selon la lettre c, la présente ordonnance règle la couverture de la responsabilité civile liée aux xénotransplantations et se base à cet égard sur les réglementations existantes (art. 25).

Est exclu du champ d'application de l'ordonnance le contact d'organes, de tissus, de cellules ou de liquides organiques humains avec des lignées cellulaires d'origine animale établies, utilisées dans le cadre de procédures standardisées pour la production de médicaments, comme les fibroblastes murins 3T3. Il doit être prouvé en l'espèce que les « cellules nourricières » (dites « feeder layers ») d'origine animale utilisées ne comportent pas de particules pathogènes infectieuses pour l'être humain. Dans certains cas, il est possible que des organes, des tissus ou des cellules initialement classés comme xénotransplants ne soient plus après coup sous le régime de cette ordonnance - autrement dit quelques années plus tard, lorsque les lignées cellulaires utilisées dans des procédures standardisées sont aussi utilisées pour la fabrication de médicaments et, par conséquent, lorsque de nouvelles connaissances scientifiques sont acquises. Tout risque concernant la sécurité des lignées cellulaires utilisées peut alors être exclu.

2.1.1.2 Art. 2 Définitions

Sont dénommées xénotransplantations toutes les greffes sur l'être humain d'organes (par ex. cœur, poumon, foie, rein, pancréas), de tissus (par. ex. peau, os) ou de cellules d'origine animale (par ex. cellules des îlots pancréatiques). La transplantation de lignes cellulaires d'origine animale, en particulier, en fait également partie (*let. a, chif. 1*). Aux termes de la *let. a, chif. 2*, la définition englobe aussi la perfusion extracorporelle, au cours de laquelle des organes, des tissus, des cellules ou des liquides biologiques humains ont été en contact, hors du corps humain, avec des organes, des tissus ou des cellules d'origine animale puis replacés dans le corps humain. Cette définition correspond à un consensus international et se trouve également à l'article 13 de la Recommandation du Conseil de l'Europe sur la xénotransplantation (Recommandation Rec(2003)10 du Comité des ministres aux Etats membres sur la xénotransplantation ; adoptée par le Comité des ministres le 19 juin 2003).

Un autre mode de xénotransplantation consiste en la greffe de transplants standardisés xénogéniques sur l'homme, c'est-à-dire de produits qui sont standardisables ou dont le processus de fabrication est standardisable ; ces produits sont créés soit à partir d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale soit à partir d'organes, de tissus, de cellules ou de liquides organiques humains qui ont été, *ex vivo*, en contact avec du matériel animal (appelés transplants standardisés xénogènes) (*let. a, chif. 3*). Là encore, la greffe de ces transplants standardisés ne représente pas une xénotransplantation lorsque les organes, tissus, cellules ou liquides biologiques humains servant de base ont été en contact avec des lignées cellulaires d'origine animale établies, qui sont utilisées dans des procédures standardisées pour la fabrication de médicaments. De tels transplants standardisés sont réputés transplants standardisés humains et nécessitent, comme d'autres médicaments prêts à l'utilisation, l'autorisation correspondante de Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques, conformément aux prescriptions de la législation sur les médicaments.

Il convient de préciser ici que sous la définition de xénotransplantation tombent les organes, les tissus ou les cellules qui sont encore vivants. Sont considérées comme vivantes toutes les cellules qui ont encore leur propre métabolisme et qui peuvent donc toujours, potentiellement, transmettre des virus à d'autres cellules. Elles peuvent également le faire lorsque par des méthodes appropriées (par ex. suite à un rayonnement radioactif), leur capacité à se diviser a été supprimée. Mais les produits issus de cellules ou de tissus non vivants, comme les valvules cardiaques dévitalisées de porc, ne sont pas régis par cette ordonnance ; ce sont généralement des dispositifs médicaux, qui sont donc placés sous le régime de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les dispositifs médicaux (ODim; RS 812.213).

En vertu de la lettre b, font notamment partie des personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur les partenaires intimes de celui-ci, le personnel médical et le personnel de laboratoire. Il s'agit là exclusivement de personnes en contact direct ou indirect avec des liquides biologiques du receveur, notamment par voie percutanée ou par toute autre forme d'exposition directe, ou encore par contact avec les muqueuses, que ce soit à l'occasion de rapports sexuels, de soins prodigués sur des plaies ou du prélèvement d'échantillons biologiques. Le contact doit donc présenter une certaine intensité ; un contact bref, une accolade ou la station debout dans un bus bondé ne suffisent pas à créer des personnes en contact avec les liquides biologiques de ses congénères.

2.1.2 Section 2 Essais cliniques

2.1.2.1 Art. 3 Exigences relatives aux qualifications du personnel et à l'exploitation

L'autorisation de procéder à un essai clinique de xénotransplantation n'est délivrée que si les conditions suivantes sont remplies :

- divers experts doivent participer à l'essai clinique afin de couvrir les spécialités que sont l'infectiologie, la microbiologie, la virologie et l'épidémiologie. Ces spécialistes doivent disposer de la formation adéquate, faire preuve d'une certaine expérience dans la spécialité en question et suivre une formation continue, en particulier dans le domaine des zoonoses. Ces personnes sont tenues de prendre toutes les mesures permettant de reconnaître et de maîtriser rapidement une infection. Par ailleurs, un vétérinaire doit signer en qualité de responsable de la surveillance de l'animal ressource. Cette personne doit, comme les spécialistes mentionnés ci-dessus, disposer des connaissances spécifiques sur la protection des animaux, la virologie et l'élevage des animaux de laboratoire (*let. a*).
- Hormis les spécialistes mentionnés à la *let. a*, il faut la participation active d'un personnel médical formé (par ex., assistants en salle d'opération, personnel soignant, personnel de laboratoire ou pathologistes) à des degrés et des moments différents. Afin que toutes les mesures prévues pour assurer la protection contre les infections soient garanties (par ex. suivi d'un receveur pendant une quarantaine), la disponibilité du personnel médical doit être prouvée avant le début de l'essai (*let. b*).
- Pour assurer une qualité optimale de la surveillance en matière d'infection, le recours à un laboratoire accrédité pour le diagnostic humain et vétérinaire et doté d'une section de virologie est prescrit. Un laboratoire effectuant des analyses de routine ne répond généralement pas aux exigences car les développements de la science et de la technique doivent être appliqués le plus rapidement possible ou, parce qu'en cas de besoin, de nouvelles méthodes doivent être développées par le laboratoire lui-même (*let. c*).
- En ce qui concerne la protection des personnes concernées et de la population contre les infections, des locaux (par ex., locaux pour la mise en quarantaine) et des installations appropriés (par ex., systèmes de sas, filtres à air) sont nécessaires. Si les eaux usées ou les déchets sont susceptibles de contenir des microorganismes pathogènes, ceux-ci doivent être rendus inactifs ou éliminés conformément à l'ordonnance sur les mouvements de déchets spéciaux¹ (RS 814.610) en tant que déchets spéciaux. Le requérant doit prouver que les locaux et les installations nécessaires à cet effet sont exclusivement à disposition de l'essai clinique et utilisables en tout temps. Cette disponibilité constante empêche un retard dans la mise en œuvre des mesures de sécurité (*let. d*).

¹ Le titre de cette ordonnance est désormais « ordonnance sur les mouvements de déchets ».

- Autre condition de l'autorisation : le requérant doit en outre prouver que toutes les conditions de sécurité sont remplies. Lesdites conditions au sens de l'art. 3, let. e, sont des prescriptions garantissant qu'un risque d'infection peut être exclu selon toute vraisemblance ; elles portent sur les locaux (par ex. local de mise en quarantaine, système de sas, laboratoire accrédité), le personnel (par ex. compétences clairement définies pour les spécialistes, connaissances techniques spécifiques du personnel de laboratoire, approbation du personnel médical et information des autres personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur) ainsi que sur l'existence de données scientifiques de base et des indications relatives à l'animal ressource ou sur les organes, tissus ou cellules destinés à la xénotransplantation. Dans le cadre de la procédure d'autorisation de tout essai clinique, l'examen des conditions de sécurité détermine en outre si l'archivage des échantillons biologiques et des données est garanti sur le plan financier et organisationnel après le décès, la faillite ou tout autre abandon de l'activité du détenteur de l'autorisation.

Les conditions de sécurité qui existent pour un essai clinique concret sont consignées dans la documentation d'étude (protocole) à présenter par le requérant et sont vérifiées dans le cadre de la procédure d'autorisation. Avec l'octroi de l'autorisation, ces mesures deviennent des conditions obligatoires pour l'exécution de l'essai clinique. La personne sollicitant l'autorisation a l'obligation de prouver que les conditions de sécurité consignées dans la documentation d'étude sont effectivement remplies et de garantir que la mise en œuvre des mesures est possible à tout moment de l'essai clinique (par ex. placement d'une personne infectée dans un local de quarantaine) (*let. e*).

Les organes, tissus ou cellules modifiés génétiquement sont également soumis à la loi sur le génie génétique. Le domaine de la transplantation d'organes, de tissus ou de cellules génétiquement modifiés n'est cependant pas réglé par la loi sur le génie génétique (LGG, RS 814.91) : les dispositions d'exécution de la loi sur la transplantation doivent contenir elles-mêmes les règles y afférentes pour la protection de l'environnement (autrement dit, indirectement, pour la protection de l'homme aussi). Par conséquent, il y a lieu de prendre les mesures nécessaires en vue de la protection de l'environnement et de la protection indirecte de l'homme contre toute dissémination de tels organismes lors de l'utilisation d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale génétiquement modifiés à des fins de transplantation. Ceci concerne en particulier les mesures visant à empêcher une dissémination lors de l'évacuation des déchets et des eaux usées. L'utilisation d'animaux génétiquement modifiés doit avoir lieu dans un système confiné, conformément à l'ordonnance sur l'utilisation confinée (OUC, RS 814.912). De plus, la personne qui modifie génétiquement les animaux en tant que « stock de matériel » doit respecter les exigences posées par le respect de l'intégrité de l'animal. L'Office fédéral de l'environnement, des forêts et du paysage (OFEFP) doit approuver l'essai clinique (*al. 2*).

2.1.2.2 Art. 4 Protection de personnes incapables de discernement

Les risques d'une xénotransplantation n'étant, aujourd'hui encore, que trop peu prévisibles et des contrôles à vie et le respect de certaines règles de comportement étant de surcroît nécessaires, il relève de la bonne pratique des essais cliniques (cf. aussi à ce sujet l'art. 11) que les essais cliniques de xénotransplantation ne soient généralement pas exécutés sur des personnes incapables de discernement. Il ne s'agit pas d'empêcher que ces personnes bénéficient d'une nouvelle thérapie, mais de garantir que des connaissances supplémentaires soient d'abord acquises sur des personnes capables de discernement ; par ailleurs, les règles de comportement, en partie décisives, à respecter absolument ainsi que les suivis à vie ne peuvent être raisonnablement exigés, notamment de personnes mineures incapables de discernement. Ces dernières, ainsi que toutes les personnes incapables de discernement, doivent donc pouvoir

bénéficiaire d'une xénotransplantation lorsque celle-ci est admise en tant que traitement standard. Mais, jusqu'à ce moment - sauf certaines exceptions décrites sous les alinéas 1 et 3 -, elles sont exclues, en qualité de sujets de recherche, des essais cliniques même si le représentant légal donnait son consentement à l'intervention.

Dans certaines situations de maladie pour lesquelles le but d'un essai clinique de xénotransplantation est de rétablir l'état mental initial du sujet de recherche (par ex. chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer), les essais cliniques peuvent être exécutés sur des personnes majeures incapables de discernement, moyennant respect des conditions mentionnées à l'al. 1, let. a à d. Ce qui importe alors en premier lieu, c'est la vraisemblance du rétablissement de l'état mental initial du sujet de recherche, donc une utilité directe pour cette personne. Cela suppose implicitement que d'autres connaissances ne peuvent pas être acquises sur des personnes capables de discernement. Le représentant légal, dont l'approbation est nécessaire est, selon les règles générales de la représentation légale, le destinataire de l'information au sens de l'art. 5 et doit décider dans l'intérêt du sujet de recherche et conformément à la volonté qu'exprimerait ce dernier s'il avait la capacité de discernement.

Exceptionnellement, en dérogation au principe énoncé à l'alinéa 2, des essais cliniques de xénotransplantation peuvent être effectués sur des personnes mineures incapables de discernement s'il est hautement probable que la xénotransplantation soulagera sensiblement les souffrances du sujet de recherche et qu'il n'existe pas d'autre traitement. En pareille situation, il serait contraire à l'éthique que de laisser ces personnes continuer à endurer des souffrances et de leur refuser la moindre chance de thérapie. En l'occurrence aussi, le représentant légal, dont l'approbation est nécessaire est, selon les règles générales de la représentation légale, le destinataire de l'information au sens de l'art. 5 ; il doit décider, en fonction de la volonté présumée et dans l'intérêt du sujet de recherche incapable de discernement, à propos de sa participation à l'essai (*al. 3*).

2.1.2.3 Art. 5 Information et consentement du receveur

Une xénotransplantation ne peut être effectuée que si le receveur a donné son consentement. Il doit avoir été informé au préalable de manière exhaustive pour pouvoir avoir connaissance de la portée de sa décision. L'information pour la personne en question doit être claire, compréhensible et formulée dans une langue qu'elle comprend et dans laquelle elle est en mesure de s'exprimer sans difficultés. Aux fins de protection du receveur et pour des motifs de preuve, un consentement libre et formulé par écrit est prescrit pour la participation à l'essai clinique. La décision du receveur ne peut donc être influencée ni par contrainte, ni par incitation (par ex. en faisant miroiter de l'argent ou d'autres avantages) (*al. 1*).

L'alinéa 2 contient les points essentiels (mais non exhaustifs) sur lesquels le receveur doit être informé :

- La xénotransplantation comporte le risque de zoonoses, autrement dit de maladies infectieuses qui peuvent être transmises à l'homme par la transplantation d'organes, de tissus, de cellules d'origine animale ou de transplants standardisés qui en sont issus. En donnant l'information, on veillera en particulier à expliquer au receveur les risques existants liés à la xénotransplantation. Il y a lieu de lui indiquer à cette occasion que ces risques existent non seulement pour le receveur, mais aussi dans un environnement plus large, en particulier pour les personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur (*let. a*).
- Il faut que le receveur comprenne que tout signe d'infection doit faire l'objet d'un examen et peut entraîner une mise à l'isolement. Il s'agit de lui expliquer que l'isolement est une mesure de protection destinée à prévenir la propagation d'agents infectieux et qui peut être ordonnée

en vertu de la loi sur les épidémies. Il doit bien saisir que la durée de la quarantaine ne peut être prédéfinie et qu'elle durera jusqu'à ce que toute incertitude liée au risque d'infection soit levée et que tout risque de contamination soit exclu (*let. b et j*).

- Comme le receveur doit prendre régulièrement des médicaments après la xénotransplantation afin d'éviter une réaction de rejet, il convient de lui expliquer que les médicaments affaiblissent le système immunitaire et qu'ils peuvent rendre le corps plus enclin à subir des infections de manière générale. En particulier, l'affaiblissement du système immunitaire peut favoriser l'apparition d'une infection xénogène (*let. c*).
- Le receveur doit être conscient que les incertitudes liées aux risques d'infection entraînent un suivi médical à vie après la transplantation. Il lui est précisé que tel est également le cas si la transplantation ne réussit pas (par ex. pour les réactions de rejet) ou lorsque les organes, tissus, ou cellules d'origine animale qui ont été transplantés sont retirés (*let. d*).
- De plus, il doit être évident pour le receveur que son mode de vie habituel devra changer dans certains domaines (*let. i*). Ainsi, par exemple, il ne lui sera plus possible de faire des dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules. Il se peut qu'aucun rapport sexuel non protégé ne lui soit plus permis, ce qui concerne également la ou le partenaire intime. Le receveur s'engage à en informer les personnes dont il fera la connaissance après la transplantation (par ex. un nouveau partenaire intime), à leur expliquer les risques d'une infection par des agents zoonotiques et à déclarer sans délai ces personnes au détenteur de l'autorisation. Ainsi est-il garanti que les autres personnes seront également sensibilisées au risque d'infection et qu'elles respecteront les mesures nécessaires sur le plan du comportement. (*let. e*).
- Par ailleurs, il relève toujours du cadre de l'information prescrite que de faire remarquer que le consentement à la xénotransplantation a également des effets sur le contexte social du receveur. Par exemple, il est envisageable que des personnes se détournent de lui par crainte d'une infection ou en raison de leur refus de la xénotransplantation pour des motifs éthiques. Il doit donc être informé que la xénotransplantation peut avoir des conséquences psychiques (par ex. formation de chimères et question de l'identité personnelle) (*let. f*).
- L'archivage des données et des essais biologiques est également un aspect de l'information. Il faut informer le receveur sur la nécessité de conserver à long terme ces données et échantillons ainsi que sur l'étendue de la protection des données, en d'autres termes dans quel but les échantillons et données biologiques seront archivés et lesquels, qui peut les consulter et qui y a accès (*let. g*; cf. art. 22 et 23).
- La personne en question devra également être informée sur la nécessité de pratiquer une autopsie après son décès (*let. h*). Il s'agit de constater ou d'exclure par là un lien éventuel entre la cause du décès et la xénotransplantation (cf. art. 44, let. b, de la loi sur la transplantation).

Comme les risques d'une xénotransplantation se réalisent de manière très diverse suivant le type de greffe sur l'homme et l'espèce ressource utilisée à cet effet, le détenteur de l'autorisation doit veiller à ce que ces informations soient données par l'investigateur. Celui-ci possède des connaissances complètes sur la portée et le déroulement concret de l'essai et est le mieux à même d'évaluer les risques, en particulier s'agissant de la transmission d'une infection, de les expliquer au sujet de recherche tout en se tenant bien sûr à disposition pour répondre aux questions de ce dernier (*al. 3*).

Après cette information, qui peut aussi se dérouler au cours de plusieurs entretiens, il faut accorder au receveur un temps de réflexion approprié pour qu'il puisse prendre sa décision en toute connaissance des faits qu'implique une participation à un essai clinique et pour qu'il veuille adopter les mesures et les règles de comportement à cet effet. Il va de soi qu'il est libre d'associer

d'autres personnes (notamment les plus proches ou des patients ayant déjà subi une transplantation) au processus de décision (*al. 4*).

Le médecin spécialisé qui reçoit le consentement définitif du sujet de recherche doit être indépendant, autrement dit, il ne doit participer en aucune façon à l'essai clinique et ne doit être subordonné à aucune personne qui y participe directement. Seule cette absence de relation avec le projet garantira que l'explication est neutre, que le receveur a été informé de manière exhaustive et compréhensible et qu'il a pris librement sa décision. Le spécialiste indépendant doit établir au cours d'un entretien - ou de plusieurs si besoin est - que le sujet de recherche a été informé de façon neutre et doit, le cas échéant, l'informer une fois encore sur les avantages et les risques d'une xénotransplantation. Mais, plus important que l'information, il faut que le sujet de recherche ne se sente pas sous pression en donnant son consentement et qu'il obtienne (une fois encore) avant la décision définitive la possibilité de poser des questions à un spécialiste indépendant (*al. 5*).

2.1.2.4 Art. 6 Information des personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur

Selon l'art. 2, let. b, sont notamment réputés personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur les partenaires intimes du receveur ainsi que le personnel médical et le personnel de laboratoire. Du fait de leur proximité physique avec le receveur ou de l'utilisation de ses échantillons biologiques et du risque potentiel accru d'infection qui en résulte, les personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur sont directement concernées par l'essai clinique. C'est la raison pour laquelle elles doivent être informées de façon complète et compréhensible sur les diverses règles de comportement (par ex. pas de rapports sexuels non protégés, annonce de nouvelles personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur ou prudence particulière dans l'utilisation d'échantillons biologiques) et les mesures médicales (par ex. examens réguliers et prélèvement d'échantillons) qui peuvent découler pour elles de la xénotransplantation. Le détenteur de l'autorisation a la responsabilité de faire en sorte que lesdites personnes reçoivent l'information y relative par l'investigateur. Ce sont les spécialistes - comme pour l'information destinée au receveur - les mieux à même de présenter les faits concernant l'essai clinique et de répondre aux questions. Pour des raisons de preuve, les personnes en contact avec le receveur doivent signer et confirmer qu'elles ont été informées de manière complète (*al. 1*).

Compte tenu de leur contact étroit avec un receveur, de son suivi ou de l'utilisation de ses échantillons biologiques, il faut notamment présenter aux personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur, de manière exhaustive, claire et compréhensible, tous les risques envisageables, les règles de comportement et les mesures médicales nécessaires. Dans les explications données au personnel médical, l'accent doit être mis sur la transmission objective de l'information sur les risques et conséquences possibles de la participation (par ex. prélèvement d'échantillons biologiques) (*al. 2*).

Conformément à l'art. 5, al. 2, let. e, toute nouvelle personne en contact avec des liquides biologiques du receveur doit être signalée au détenteur de l'autorisation. Dans l'optique d'une protection complète contre l'infection, celui-ci doit veiller à ce que ces nouvelles personnes soient, elles aussi, informées de manière exhaustive sur les risques d'une xénotransplantation (*al. 3*).

2.1.2.5 Art. 7 Consentement du personnel médical et du personnel de laboratoire

Le personnel médical s'expose à un certain risque, dans le cadre du suivi de personnes xénotransplantées ou lors de l'utilisation des échantillons biologiques de celles-ci, car les conséquences d'une infection xénogène ne sont pas connues.

Compte tenu du risque accru par rapport au travail de routine fixé par contrat lors de la collaboration à l'essai clinique, le personnel médical ne peut être engagé qu'à condition d'avoir consenti librement et par écrit aux règles de comportement et aux mesures que leur activité implique au titre de la protection contre les infections.

L'exigence de l'assentiment ne concerne que le personnel médical et le personnel de laboratoire. Pour des raisons juridiques, il faut renoncer à ce que les personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur telles que le partenaire intime doivent également consentir aux règles de comportement et aux mesures nécessitées par la xénotransplantation. D'abord, ce consentement porterait atteinte de manière inadmissible aux droits de la personnalité du receveur et ne serait pas conforme au principe de la proportionnalité, car face à un refus du consentement, une xénotransplantation susceptible de sauver une vie pourrait être empêchée ; ensuite, un tel consentement n'est pas obligatoire pour ordonner d'éventuelles mesures nécessaires sur le plan épidémiologique envers les personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur. La loi sur les épidémies donne en effet aux autorités compétentes les moyens d'intervention nécessaires pour prendre des mesures appropriées contre une éventuelle propagation de la maladie.

2.1.2.6 Art. 8 Examens médicaux

La surveillance médicale fiable du receveur est déterminante pour recenser toute survenue d'infection et pour en empêcher la propagation. La surveillance médicale doit avoir lieu selon diverses méthodes de l'examen clinique et inclure en particulier le prélèvement d'échantillons biologiques (*al. 1*).

Pour déterminer avec précision l'état de santé du receveur le jour de la xénotransplantation, un examen médical approfondi est prescrit au moins une fois immédiatement avant et immédiatement après la xénotransplantation. Les données obtenues ainsi que les échantillons prélevés à cette occasion doivent être analysés, comparés et conservés selon les prescriptions de l'art. 23. De plus, ces données et échantillons peuvent être comparés avec ceux obtenus après la transplantation et renseigner sur le succès de la transplantation (par ex. fonction physiologique des organes, des tissus ou des cellules) et sur les modifications du statut infectieux (*al. 2, let. a*).

Les examens médicaux peuvent être effectués à fréquence décroissante car de nombreuses maladies infectieuses ont une brève période d'incubation². Ainsi, par exemple, le temps d'incubation du virus de la grippe est bref (4 jours au maximum). C'est pourquoi le receveur doit être examiné immédiatement après la transplantation, à intervalles brefs (par ex. quotidiennement, chaque semaine). Avec le temps, les intervalles peuvent être espacés (par ex. plusieurs fois par an, au moins une fois par an). Les détails sur l'examen médical, en particulier sur la régularité ainsi que sur les méthodes à appliquer sont à consigner spécifiquement pour l'essai clinique dans le protocole y relatif (annexe, point 1.7) (*al. 2, let. b*).

² Laps de temps entre l'inoculation de l'agent infectieux dans le corps et l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

Mais le temps d'incubation des maladies infectieuses peut aussi durer plusieurs années, voire des décennies (par ex. dans le cas du sida). Comme certains agents pathogènes et temps d'incubation d'infections xénogènes ne sont pas connus jusqu'ici, une surveillance à vie est prescrite. Grâce à celle-ci, il est garanti que des manifestations tardives d'infection seront enregistrées. Même si des organes, des tissus ou des cellules sont enlevés ou rejetés, l'examen annuel doit être maintenu. Il sert à l'évaluation continue du risque d'infection du receveur et, par conséquent, à la protection de la population également (*al. 2, let. c*).

Prélèvement et analyse d'échantillons biologiques sont nécessaires lors des examens médicaux selon l'al. 2, car des agents sont éventuellement mis en évidence dans les échantillons avant que les premiers symptômes cliniques d'une maladie ne se manifestent.

Les échantillons peuvent, peut-être seulement à l'occasion d'une analyse supplémentaire ultérieure et au moyen de nouvelles méthodes, donner également des informations sur des maladies préexistantes chez le receveur, mais encore inconnues au moment du transfert. Par ailleurs, conclure à des complications pendant le transfert (par ex. introduction d'agents infectieux par l'opération elle-même) est possible (*al. 3*).

Si un receveur ne se soumet plus aux examens médicaux selon al. 2, l'Office fédéral de la santé (OFSP) doit en être immédiatement informé afin que des mesures appropriées puissent être prises sur la base de la loi sur les épidémies. Seule la surveillance continue de tous les receveurs permet une évaluation optimale du risque d'infection pour tous les intéressés comme pour la population (*al. 4*).

2.1.2.7 Art. 9 Procédure à suivre en cas de suspicion d'infection

Les manifestations d'une infection xénogène ne sont pas connues. Tout signe d'infection chez le receveur ainsi que des infections inexplicables chez les personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur doivent donc être classifiés en tant qu'infections xénogènes potentielles jusqu'à ce que le contraire soit prouvé. Comme agents et voies de transmission ne sont pas connus, il faut prendre immédiatement des mesures pour empêcher une propagation de la maladie (par ex. isolement de la personne malade).

Des symptômes non caractéristiques tels qu'un « simple » rhume, de la fièvre, des pustules ou des maladies catarrhales des voies respiratoires supérieures doivent être considérés chez le receveur comme les indices d'une éventuelle infection.

Une infection inexplicable chez des personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur est envisageable même si le receveur ne présente pour sa part aucun signe d'infection. Une zone plus claire pathologique constatée sur les radiographies de la région thoracique, sans qu'elle ne puisse être identifiée ni comme un cancer du poumon ni une infection pulmonaire ni en tant qu'autre maladie peut être le signe d'une infection inexplicable. Toute manifestation de maladie dont la cause ne peut pas être déterminée après un examen attentif de routine est à classer, chez les personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur, comme infection xénogène. Le cas échéant, tout doit être mis en œuvre, comme en présence d'un quelconque indice d'infection sur la personne du receveur, pour empêcher la propagation de l'infection. (*al. 1*).

Il faut faire tout ce qui est possible pour diagnostiquer une infection. De nouvelles infections, encore inconnues, ne sont pas aisées à constater par les techniques classiques. Ainsi, l'identification du virus HI, à l'origine du sida, n'a abouti que quelques années après l'observation clinique des manifestations de la maladie. Afin d'améliorer le diagnostic ou la détection des

causes d'infection apparaissant après une transplantation (infections post-transplantation), il ne suffit pas d'appliquer les méthodes standard ; il y a lieu de recourir également aux techniques les plus récentes en matière d'analyse et de diagnostic. Un examen fondé sur les seules méthodes standard de routine est en tous les cas insuffisant.

Il s'agit d'éclaircir en même temps, au moyen d'examens épidémiologiques, si l'infection a été transmise à d'autres personnes (*al. 2*).

2.1.2.8 Art. 10 Procédure à suivre lors du décès du receveur

Aux termes de cet article, le titulaire d'une autorisation doit immédiatement aviser l'OFSP du décès du receveur, même si le décès n'est pas lié à une infection (*let. a*).

Le détenteur de l'autorisation doit effectuer immédiatement des examens microbiologiques, pathologiques et histopathologiques sur le corps du receveur. Le but des examens est de déceler toute infection éventuelle. Si une infection qui peut porter atteinte à la santé d'autres personnes est constatée, les autorités compétentes doivent être informées conformément à l'art. 24 pour que les mesures nécessaires soient prises (*let. b*).

Afin que l'OFSP puisse vérifier à partir du décès d'un individu si la protection de la population est assurée, les résultats des examens doivent être transmis immédiatement à l'OFSP (*let. c*).

2.1.2.9 Art. 11 Application des prescriptions relatives aux essais cliniques

Cette disposition déclare les articles 35 à 37, 42 et 43 de l'ordonnance sur la transplantation également applicables à la xénotransplantation. Il s'agit de garantir, dans le cadre d'un essai clinique, que les receveurs d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale ou de transplants standardisés qui en sont issus soient protégés de la même façon que les participants à d'autres essais de transplantation. Les premières xénotransplantations seront probablement exécutées dans le cadre d'essais cliniques. Comme pour tous les essais cliniques effectués avec des transplants, il faut que les Directives des bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l'harmonisation (Directives ICH), dans leur version du 1^{er} mai 1996, soient aussi observées. Ceci est utile à la protection du receveur, à la garantie de la crédibilité des données ainsi qu'à l'amélioration de la qualité éthique, scientifique et technique des essais.

2.1.3 Section 3 Traitements standard

Contrairement aux essais cliniques, les effets et suites des thérapies utilisées en tant que traitements standard sont mieux évaluables et représentent une forme de traitement médical sûre. Se fondant sur cette meilleure possibilité d'évaluation et en vertu de l'art. 43, al. 3, let. a, de la loi sur la transplantation, l'autorisation d'administrer un traitement standard est subordonnée à la condition que soit exclu tout danger d'infection pour la population du fait de la greffe sur l'homme d'organes, de tissus et de cellules d'origine animale ou de transplants standardisés qui en sont issus dans le cadre de traitements standard.

Compte tenu des incertitudes existantes, notamment dans le domaine de la protection contre les infections, la forme de traitement de la xénotransplantation ne doit être permise aux médecins qu'après autorisation car, en fin de compte, un risque résiduel d'infection xénogène ne peut être totalement exclu. Ce risque résiduel d'infection entraîne, hormis l'obligation d'obtention de l'autorisation, certains devoirs pour la personne xénotransplantée.

2.1.3.1 Art. 12 Conditions d'octroi de l'autorisation

L'autorisation pour une xénotransplantation en tant que traitement standard sera délivrée dès lors que deux conditions fondamentales sont remplies :

- il doit être prouvé que tout risque d'infection pour la population peut être exclu. La preuve de cette condition de sécurité se base sur des connaissances tirées de transplantations comparables, qui ont été accumulées dans le cadre d'essais cliniques. Les examens médicaux, en particulier ceux qui ont été effectués pendant des années après l'exécution de la transplantation, peuvent fournir la preuve en question (*let. a*).
- Par ailleurs, il doit être établi qu'aucun autre traitement d'une efficacité comparable n'est disponible. Cette preuve est exigée car un risque résiduel d'infection ne peut être écarté qu'en vertu de l'état actuel des connaissances, donc pas complètement. En cas d'efficacité comparable pour le receveur, il faudrait alors utiliser la méthode thérapeutique la moins risquée (*let. b*).

S'agissant des conditions spéciales pour les traitements standard au moyen d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale modifiés génétiquement, référence est faite aux commentaires relatifs à l'art. 3, al. 2.

2.1.3.2 Art. 13 Information et consentement du receveur

Pour qu'une xénotransplantation puisse avoir lieu, le receveur doit, après avoir été informé de façon complète et compréhensible, consentir librement et par écrit à la greffe ainsi qu'aux mesures d'accompagnement et aux règles de comportement. A titre de mesures d'accompagnement, il faut mentionner, entre autres, l'obligation de se soumettre aux examens médicaux de routine ainsi que l'assentiment à l'autopsie (cf. art. 44, let. a et b, de la loi sur la transplantation). La renonciation au don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules est une règle de comportement à laquelle il faut également donner son consentement. Les mesures d'accompagnement et les règles de comportement servent à la protection du receveur et de la population et ont pour fondement le risque résiduel mentionné d'une infection xénotransmise.

2.1.3.3 Art. 14 Examens médicaux

Les personnes xénotransplantées, de manière analogue aux receveurs d'organes, de tissus ou de cellules humains, sont tenues de se soumettre à des examens réguliers, à savoir aux examens de routine. Les examens de routine sont déjà établis aussi bien pour des maladies chroniques (par ex. hypertension, épilepsie) que pour la surveillance de l'état général de santé (par ex. gynécologie). Les receveurs ne devraient donc pas ressentir les examens médicaux prescrits comme une mesure radicale.

Cette disposition a pour but de garantir que non seulement le contrôle de l'état général du receveur ainsi que le fonctionnement des organes, des tissus, des cellules ou des transplants standardisés qui en sont issus, mais également le statut infectieux soient enregistrés pendant les examens de routine. Conjointement au suivi médical à vie du receveur dans le cadre des essais cliniques, cette disposition assure une surveillance à long terme et en continu des infections de tous les receveurs. Ainsi les conditions d'une détection rapide des infections sont-elles créées et le risque résiduel pour la population s'en trouve encore réduit.

2.1.3.4 Art. 15 Procédure à suivre lors du décès du receveur

Le détenteur de l'autorisation est tenu de tirer au clair le statut infectieux du receveur décédé. Cette prescription garantit que chaque décès d'une personne ayant subi une xénotransplantation est pleinement expertisé en ce qui concerne une infection possible (cf. art. 44, let. b, de la loi sur la transplantation).

Si une infection qui peut porter atteinte à la santé d'autres personnes est décelée, les autorités compétentes doivent en être informées conformément à l'art. 24 et les mesures nécessaires doivent être prises.

2.1.4 Section 4 Devoirs de diligence

2.1.4.1 Art. 16 Utilisation de lignées cellulaires d'origine animale

Ne peuvent être utilisées pour la xénotransplantation que des lignées cellulaires

- dont la provenance est documentée (*al. 1, let. a*) et
- pour lesquelles il est établi, selon une procédure adaptée à l'état d'avancement de la science et de la technique, qu'elles sont exemptes d'organismes pathogènes pour l'espèce ressource et pour l'être humain (*al. 1, let. b*).

Afin que ces conditions puissent être respectées, le détenteur de l'autorisation doit procéder régulièrement à un examen des lignées cellulaires animales utilisées (*al. 2*).

2.1.4.2 Art. 17 Utilisation des animaux ressources

Le risque d'infection xénogène individuel du receveur dépend de l'animal ressource ainsi que de la préparation des organes, des tissus ou des cellules pour une xénotransplantation. Sur le plan théorique, peuvent être utilisés à titre d'animaux ressources soit des animaux largement compatibles avec l'être humain (par ex. des chimpanzés) soit des animaux qui en sont éloignés (par ex. des porcs).

Entre les primates non humains (par ex. le chimpanzé, le babouin) et l'être humain, il y a des similitudes anatomiques, physiologiques et immunologiques. Ces similitudes ont notamment pour conséquence une barrière immunologique réduite. De ce fait, la survie et le fonctionnement adéquat des organes, des tissus ou des cellules sont facilités chez le receveur. A l'avantage des barrières immunologiques réduites, il s'agit d'opposer la disponibilité, les coûts et les réserves d'ordre éthique. Il est par ailleurs envisageable, sur le plan phylogénétique, que des agents pathogènes des primates soient plus facilement transmissibles à l'être humain que ceux d'espèces ressources éloignées. On peut donc présumer que, par exemple, la greffe d'organes, de tissus ou de cellules d'un babouin comporte de plus grands risques d'infection que la greffe d'organes, de tissus ou de cellules d'un porc. Il est actuellement reconnu au plan mondial³ que des primates non humains ne devraient pas être utilisés comme espèce ressources jusqu'à ce que davantage d'informations soient disponibles sur un risque d'infection possible.

³ Par exemple par le Conseil de l'Europe dans la Recommandation Rec(2003)10 du Comité des ministres aux Etats membres sur la xénotransplantation (*adoptée par le Comité des ministres le 19 juin 2003 lors de la 844^e réunion des Délégués des Ministres*) ou par les USA dans le « Guidance document » du 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, avril 1999.

Le choix définitif d'une espèce ressource optimale n'a pas encore été fait, mais il est interdit de recourir aux primates en tant qu'animaux ressources. Cette interdiction est fondée sur le risque accru d'infection ainsi que sur le fait que de nombreux primates sont menacés de disparition.

Dans la littérature^{4,5}, il est cependant mentionné que pour les cellules Vero, par exemple, (une lignée cellulaire établie depuis longtemps à partir des cellules rénales du singe vert d'Afrique) a été utilisée comme véhicule pour le transfert génétique (interleukine-2) chez des patients atteints du cancer. En outre, une méthode de fertilisation *in vitro* est appliquée en France, où un « feeder layer » tiré de cellules Vero est utilisé^{6,7,8}.

Sur la base de ces expériences et en accord avec les recommandations du Conseil de l'Europe⁹, la xénotransplantation de cellules de primate est autorisée lorsque celles-ci proviennent de lignées cellulaires établies, bien caractérisées. Tombent par exemple sous le coup de cette exception aussi des lignées cellulaires qui ont été obtenues à partir du sang de cordon ombilical de primates non humains. Cette exception n'est cependant pas valable pour les singes anthropoïdes ; ils n'entrent pas en ligne de compte en tant qu'animaux ressources (*al. 1*).

Les organes, tissus ou cellules qui sont destinés à une xénotransplantation peuvent provenir exclusivement d'animaux ressources qui vivent déjà depuis quelques générations en captivité et qui ont été spécifiquement élevés comme animaux ressources. Les organes, tissus et cellules d'animaux sauvages ou d'animaux provenant d'abattoirs ne sont pas des sources autorisées d'organes, de tissus ou de cellules pour une xénotransplantation. De tels organes, tissus ou cellules ne sont pas admis car ils contiennent plus facilement des agents infectieux et ne satisfont pas aux autres exigences.

Les animaux ressources doivent répondre aux conditions suivantes :

- Des générations d'ancêtres des animaux dont des organes, des tissus ou des cellules seront prélevés doivent avoir été élevés en captivité et dans des conditions contrôlées. L'habitat des animaux doit être délimité pour empêcher l'apparition ou la propagation d'agents infectieux (*al. 2, let. a*).
- La provenance de chaque animal ressource doit être documentée de façon exhaustive (*al. 2, let. b*).
- Les animaux doivent être issus de troupeaux en milieu confiné, c'est-à-dire de troupeaux qui excluent tout animal acheté ou obtenu par croisement avec des animaux provenant de l'extérieur (*al. 2, let. c*).
- Il doit être établi, selon une procédure adaptée à l'état d'avancement de la science et de la technique, que les animaux ressources sont exempts d'organismes pathogènes pour l'espèce ressource et pour l'être humain (*al. 2, let. d*).

Les essais cliniques constituent la base scientifique d'une autorisation en tant que traitement standard. Les conditions à la base des essais cliniques, en particulier les caractéristiques des

⁴ Jantschkeff 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.

⁵ 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.

⁶ 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. *Human Reproduction*. Suppl 2, 112-20, 1999.

⁷ 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. *American Journal of Reproductive Immunology*, 41(2), 164-7, 1999.

⁸ Guerin JF, Nicollet B; Interest of co-cultures for embryos obtained by in-vitro fertilization: a French collaborative study. *Human Reproduction*, 12(5):1043-6, 1997.

⁹ Article 11, chiffre 2, de la Recommandation Rec(2003)10 du Comité des ministres aux Etats membres sur la xénotransplantation.

animaux ressources ou des lignées cellulaires utilisées ont un caractère obligatoire au cas où les résultats des essais cliniques sont utilisés à titre de documentation de la sécurité et de l'utilité de la greffe sur le plan thérapeutique. Les animaux ressources ou les lignées cellulaires qui sont utilisés dans le cadre de traitements standard doivent donc répondre aux mêmes exigences que pour leur utilisation dans le cadre des essais cliniques, à savoir :

- Les propriétés génétiques des animaux ressources doivent concorder. Il en va de même pour les lignées cellulaires utilisées (*al. 3, let. a*).
- Il ne peut y avoir ni simplification du plan de surveillance des animaux ressources ou des lignées cellulaires, ni prolongation des intervalles de la surveillance. Il faut appliquer les mêmes méthodes, mais les nouvelles avancées de la science et de la technique sont à intégrer en continu dans le programme de surveillance. Les lignées cellulaires doivent notamment faire l'objet d'un examen régulier du point de vue de la contamination par des virus ou des bactéries ou par d'autres particules potentiellement infectieuses. L'examen final et la décision d'approbation d'un animal ressource individuel ou d'organes, de tissus ou de cellules pour une xénotransplantation doivent intervenir selon les mêmes principes que pour les essais cliniques (*al. 3, let. b*).
- Les conditions d'élevage et de détention, y compris les soins prodigués aux animaux, doivent être identiques à celles applicables aux essais cliniques qui en sont à la base. Il en est de même pour les conditions de culture et de conservation des lignées cellulaires (*al. 3, let. c*).

La santé de tous les animaux élevés en tant qu'animaux ressources doit être surveillée en continu et inclut aussi, entre autres, les ancêtres des animaux ressources. L'examen doit comprendre des méthodes cliniques, microbiologiques et histologiques. La durée de la surveillance sanitaire d'un animal ressource doit aller jusqu'à la mort de celui-ci (par ex. abattage à des fins de prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules pour une xénotransplantation ou en raison de l'âge). La surveillance doit avoir lieu en collaboration avec un laboratoire microbiologique accrédité par les soins d'un personnel médical spécialisé qui possède de l'expérience dans le domaine de l'infectiologie de l'espèce ressource.

L'examen de l'état de santé des animaux ressources a lieu à l'appui d'un protocole de surveillance. Celui-ci fixe comment et quand un animal déterminé ou un troupeau fera l'objet d'une surveillance et qui suit l'animal ressource. Les détails relatifs au protocole de surveillance pour des essais cliniques se trouvent dans la documentation d'étude (cf. annexe, chiffre 3.1). Le programme de surveillance doit notamment décrire les conditions auxquelles un animal peut être accepté dans l'élevage, la manière détaillée dont la surveillance est effectuée et les conditions auxquelles un animal sera isolé du troupeau.

Après la mort de l'animal ressource, une autopsie minutieuse doit être menée. Cet examen final offre la possibilité de procéder à d'autres tests qui n'étaient pas possibles du vivant de l'animal. Si un résultat laisse présumer que le receveur est exposé à une maladie infectieuse (par ex. indication d'une maladie à prions), tous les centres qui ont reçu les organes, tissus et cellules de l'animal ressource en question pour une xénotransplantation doivent en être informés (*al. 4*).

Les animaux ressources dont les organes, tissus ou cellules (y compris les lignées cellulaires) ainsi que les transplants standardisés qui en sont issus, qui ne sont pas utilisés pour la xénotransplantation ou qui ne sont pas nécessaires pour la conservation prescrite des échantillons, ne peuvent pas être utilisés à d'autres fins (par ex. dans la chaîne alimentaire de l'être humain ou de l'animal) et doivent être éliminés conformément à l'art. 13 de l'ordonnance du 23 juin 2004 concernant l'élimination des sous-produits animaux (OSPA ; RS 916.441.22). Selon l'ordonnance, les sous-produits animaux (c'est-à-dire les cadavres d'animaux ou les

parties de cadavres d'animaux, au nombre desquels il faut également compter les lignées cellulaires animales) de la catégorie I (donc aussi ceux qui sont génétiquement modifiés) doivent être éliminés par incinération directe ou par stérilisation sous pression (autoclave) et incinération subséquente. L'élimination s'applique également aux animaux ressources qui échappent à l'élevage contrôlé en raison de la maladie ou de l'âge (*al. 5*).

2.1.4.3 Art. 18 Obligation d'effectuer des tests

Les tests, adaptés à l'état d'avancement de la science et de la technique, qui entraînent, pour une xénotransplantation, l'approbation de l'animal ressource, des organes, des tissus et des cellules ou des transplants standardisés qui en sont issus, doivent avoir lieu à un moment aussi rapproché que possible du prélèvement ou de la transplantation. On peut ainsi pratiquement exclure que l'animal, dans l'intervalle entre les tests et le prélèvement, contracte encore une infection par un agent qui a déjà été exclu lors du test. Il s'agit de déterminer, au moyen de la sérologie, de cultures, d'une formule sanguine différenciée et d'analyses des matières fécales, la présence d'agents infectieux pathogènes pour l'être humain (comme les bactéries, parasites, virus ou prions). Le test, réalisé au moyen de co-cultivation, doit contenir une liste de cellules indicatrices, y compris de cellules sanguines mononucléaires périphériques, qui favorise la détection de rétrovirus endogènes xénogènes et d'autres virus xénogènes. Si la culture donne des indications sur la présence d'un agent, il faut appliquer d'autres méthodes (par ex. immunofluorescence, PCR). De plus, les agents trouvés doivent être examinés sous l'angle de leur caractère infectieux pour l'être humain.

Les progrès de la science et de la technique doivent être constamment intégrés, lors de la planification et de l'exécution des tests, dans le programme des tests. Pour toutes les méthodes appliquées, la spécificité et la sensibilité doivent être bien documentées et validées dans le contexte en question (*al. 1*).

Les agents peuvent être groupés. Ci-après sont listés par rapport à quels groupes d'agents l'animal ressource, les organes, tissus et cellules ou les transplants standardisés qui en sont issus doivent être testés pour une xénotransplantation :

- *agents zoonotiques connus ou potentiels*

Une zoonose est une maladie infectieuse qui peut être transmise par le contact de routine avec des animaux (par ex. caresser un animal) ou par l'ingestion de nourriture (par ex. manger de la viande crue) de l'animal à l'être humain (par ex. herpès B virus du singe). Lors qu'un agent peut être transmis à l'homme par un contact de routine ou par l'ingestion d'aliments, on peut supposer que cela peut se passer également lors d'une xénotransplantation. Pour les agents potentiels, il est présumé que ceux-ci sont transmis de l'animal à l'être humain par contact de routine ou par la prise d'aliments. Si la preuve de cette hypothèse fait défaut, il est quand même présumé qu'un tel agent peut provoquer par la transplantation une maladie infectieuse chez l'être humain (*al. 2, let. a*).

- *agents pathogènes connus pour l'être humain*

Il est prouvé que ces agents engendrent chez l'être humain une maladie (par ex. rage, grippe aviaire, toxoplasmose) (*al. 2, let. b*).

- *agents infectieux présentant un risque élevé de mutation et de recombinaison*

En règle générale, les virus sont génétiquement stables. Toutefois, surtout en cas de pression de la sélection¹⁰ ou pour certaines classes de virus, des modifications génétiques peuvent naître d'elles-mêmes. Les modifications génétiques peuvent découler soit d'une mutation, soit

¹⁰ Par ex. lorsque il n'y a pas (suffisamment) de « cellules hôtes » appropriées pour les virus et ceux-ci s'adaptent alors par mutation à la situation existante.

d'une recombinaison. Les mutations sont des modifications spontanées, transmissibles héréditairement, dans le génome. Par recombinaison, on entend l'échange de matériaux génétiques entre deux virus qui infectent la même cellule. Le résultat de la recombinaison donne une descendance génétiquement stable, avec des caractéristiques qui n'étaient présentes chez aucun des parents. Les modifications génétiques peuvent entraîner une pathogénicité accrue¹¹ ou une modification de la spécificité de l'hôte¹² et comporter, de ce fait, un risque d'infection plus élevé (*al. 2, let. c*).

- *agents dont le risque pathogène est encore inconnu*

Sur la base des études menées à ce jour, on peut notamment admettre que tous les organes, tissus et cellules de porcs contiennent des rétrovirus endogènes, appelés RVEP, qui présentent un risque de contagion et une pathogénicité inconnus pour l'être humain. Ce risque d'infection pour l'être humain fait l'objet de recherches depuis quelque temps. (*al. 2, let. d*).

Le détenteur de l'autorisation est responsable de ce que l'animal ressource dont les organes, tissus, cellules ou les transplants standardisés qui en sont issus fasse l'objet d'examens pour détecter les agents cités à l'alinéa 2, et ce, au moyen de tests appropriés, correspondant à l'état actuel de la science et de la technique (*al. 1*). Les tests réalisés à l'étranger doivent également satisfaire à cette exigence, ce qui doit être prouvé à l'OFSP (*al. 3*).

L'OFSP peut exiger que, dans le cadre de la procédure d'autorisation, les résultats des tests effectués soient confirmés par un laboratoire de référence indépendant (*al. 4*).

2.1.4.4 Art. 19 Interdiction de procéder à la xénotransplantation

Cette disposition porte sur le non-traitement de patients, qui doit être décidé dans certains cas. Un résultat réactif aux tests selon article 18 est un indice du risque accru de voir une personne xénotransplantée contracter une infection pathogène pour l'être humain. Par conséquent, en présence de réactivité aux tests, les organes, tissus, cellules ou les transplants standardisés qui en sont issus ne peuvent être utilisés pour une xénotransplantation (*let. a*).

Les modifications pathologiques dans des organes, tissus ou cellules d'origine animale peuvent amener à ce que ceux-ci ne fonctionnent plus de la manière souhaitée. Les organes, tissus ou cellules touchés ne peuvent donc être transplantés (*let. b*).

Le but thérapeutique d'une xénotransplantation peut résider aussi bien dans le remplacement que dans le soutien d'organes, tissus ou cellules ne fonctionnant plus ou pas (plus) suffisamment, mais peut aussi permettre une transition jusqu'au moment d'une transplantation d'organes, tissus ou cellules humains. Est également envisageable une transition jusqu'à ce que des organes, tissus ou cellules endommagés se régénèrent par eux-mêmes (par ex. le foie). S'il l'on doit admettre que le but thérapeutique visé ne peut être atteint, il faut alors abandonner l'idée d'une xénotransplantation. Mais il y a lieu de noter que le rejet (spontané) des organes, des tissus ou des cellules chez le receveur ne doit pas être pris pour une « non-atteinte du but thérapeutique » car, comme dans le cas de l'allogreffe, un tel rejet n'est généralement pas prévisible. Par conséquent, le rejet n'a aucune influence sur la décision relative à une xénotransplantation (*let. c*).

¹¹ Capacité de provoquer des maladies

¹² Propriété d'un agent qui indique si une infection passe d'un hôte (espèce) à une autre, par ex. du porc à l'être humain.

2.1.4.5 Art. 20 Etiquetage des organes, tissus ou cellules d'origine animale génétiquement modifiés

Comme tout organisme génétiquement modifié (OGM) et par analogie à l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les médicaments (OMéd ; RS 812.212.21) et à l'ordonnance du 1^{er} mars 1995 sur les denrées alimentaires (ODAI ; RS 817.02), les organes, tissus, cellules génétiquement modifiés ainsi que les transplants standards qui en sont issus ou les organes, tissus ou cellules issus d'animaux ou de lignées cellulaires génétiquement modifiés doivent également être étiquetés comme tels (art. 17 LGG). Vu que les patients, contrairement à ce qui se passe pour les médicaments et les denrées alimentaires, n'entrent pas actuellement en contact avec ces organes, tissus et cellules sans conseil médical, et que lesdits organes ne sont pas transplantés sur leur personne sans explication exhaustive préalable, il n'est pas nécessaire de formuler les dispositions concernant l'étiquetage de façon aussi stricte que pour les consommateurs de médicaments ou de denrées alimentaires génétiquement modifiés.

2.1.4.6 Art. 21 Echantillons biologiques

Cet article régit le prélèvement d'échantillons biologiques sur le receveur, les personnes en contact avec des liquides biologiques de ce dernier et l'animal ressource. Il y est prescrit que ces échantillons doivent être prélevés aux moments prévus et en quantité suffisante. Les échantillons biologiques sont à prélever lors des examens médicaux prévus ainsi que, conformément aux prescriptions contenues dans la documentation d'étude, lorsqu'il y a soupçon d'infection et au décès du receveur et de l'animal ressource (*al. 1*).

Afin qu'une analyse soit exécutable, les échantillons doivent être en quantité suffisante. La quantité d'échantillons conservés au début de la durée de conservation doit permettre de tester au moins trois fois tous les agents cités à l'article 18, afin que le résultat des tests puisse être vérifié de manière suffisante (*al. 2*).

Le résultat des tests ne saurait être faussé par le mode de prélèvement, de préparation ou de stockage des échantillons biologiques. L'ajout d'un agent conservateur peut, par exemple, tuer l'agent, ce qui peut influencer le résultat des analyses. La présente réglementation doit assurer que la manipulation et la conservation à long terme soient conçues de telle manière que l'exploitabilité des échantillons biologiques demeure assurée (*al. 3*).

2.1.4.7 Art. 22 Enregistrement

Le détenteur de l'autorisation enregistre notamment les résultats :

- des examens médicaux du receveur ;
- de l'autopsie du receveur décédé ;
- des examens diagnostiques et épidémiologiques en cas de soupçon d'infection ;
- des contrôles des lignées cellulaires d'origine animale ;
- de la surveillance de l'état de santé de l'animal ressource, y compris de l'autopsie ;
- de l'élucidation du statut pathogène de l'animal ressource ou des organes, des tissus, des cellules ou des transplants standardisés qui en sont issus pour une xénotransplantation.

2.1.4.8 Art. 23 Conservation

Selon cette disposition, tous les « enregistrements et échantillons biologiques importants pour la protection de la santé de la population » doivent être conservés. Il s'agit d'enregistrements selon art. 22 et des échantillons biologiques acquis au cours de ces examens. Dans l'intérêt de la protection contre les infections, un archivage systématique des données et des échantillons biologiques est incontournable.

Cet archivage permet de procéder ultérieurement à des tests des échantillons, notamment en cas de maladie du receveur ou lorsque de nouvelles découvertes sont faites. La responsabilité d'une conservation en bonne et due forme incombe au détenteur de l'autorisation. La vérification d'échantillons conservés - même en l'absence de tout signe de maladie chez le receveur - est également dans l'intérêt de la population dans l'hypothèse où, entre-temps, de nouveaux agents pathogènes ont été découverts ou de meilleures méthodes de mise en évidence des agents pathogènes ont été développées. Ceci permet une évaluation du risque d'infection selon les découvertes les plus récentes et, éventuellement, la mise en œuvre de mesures appropriées.

La conservation et l'accès aux échantillons et documents doivent être garantis aussi pour le cas où le détenteur de l'autorisation cesserait son activité avant la fin de l'obligation de conservation prescrite.

Vu la longue durée d'incubation de certains germes pathogènes pour l'homme (par ex. VIH, maladie de Creutzfeldt-Jakob), la conservation a été ordonnée pour une durée indéterminée en ce qui concerne les essais cliniques (*al. 1, let. a*).

Lorsque la xénotransplantation a lieu dans le cadre d'un traitement standard, une durée d'archivage de 20 ans après le décès du receveur est imposée. Une conservation est prescrite parce que le risque résiduel d'une infection ne peut jamais être complètement exclu (*al. 1, let. b*).

Pour que l'on puisse réagir rapidement en cas de soupçon d'infection, l'archivage doit se faire de manière systématique et, en particulier, permettre en tout temps un accès immédiat. Afin de tenir compte de la complexité ainsi que du nombre d'enregistrements et d'échantillons, il y a lieu de recourir à un système d'identification et d'étiquetage validé garantissant la traçabilité et permettant un rapport évident entre les données et les échantillons biologiques de l'animal ressource, de la lignée cellulaire utilisée, des organes, tissus ou des cellules ainsi que du receveur (*al. 2, let. a*).

A leur demande, tous les enregistrements et échantillons biologiques conservés seront mis à disposition de l'OFSP et du médecin cantonal compétent (*al. 2, let. b*).

2.1.4.9 Art. 24 Information des autorités compétentes

Si le détenteur de l'autorisation constate un fait qui pourrait se révéler d'importance pour la protection de la santé de la population, comme un soupçon d'infection chez des receveurs en vie ou décédés, des infections présumées inexplicables chez des personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur ou le non-respect - par celui-ci- des règles de comportement prescrites, il est immédiatement tenu d'en informer l'OFSP ainsi que le médecin cantonal compétent (*al. 1, let. a*). Doivent notamment être présentés les données relatives aux examens, les résultats et les observations. Simultanément, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour garantir la meilleure protection possible des personnes concernées et de la population (*al. 1, let. b*). L'OFSP et le médecin cantonal compétent évaluent ces mesures et peuvent, si besoin est, ordonner des examens ou des mesures de sécurité complémentaires en se fondant sur

la loi sur les épidémies. En outre, les autorités compétentes doivent être informées en continu, d'une part, sur le succès rencontré de la mise en œuvre des mesures et, d'autre part, sur les mesures complémentaires prévues et leurs effets (*al. 2*).

2.1.5 Section 5 Couverture de la responsabilité civile

2.1.5.1 Art. 25

L'art. 46 de la loi sur la transplantation donne au Conseil fédéral la compétence de prescrire la couverture de la responsabilité civile aux personnes qui mettent en circulation ou transplantent des organes, des tissus ou des cellules pour une xénotransplantation. Cette précaution en matière de couverture sert à la protection des personnes lésées et est en principe toujours indiquée lorsque le risque existe que les auteurs de dommages ne soient pas en mesure de les réparer (*al. 1*).

Le risque des dommages liés à la mise en circulation d'organes, de tissus ou de cellules pour une xénotransplantation ne peut pas être évalué exactement à l'heure actuelle, étant donné le manque d'expérience en la matière. Il n'est donc pas exclu que des personnes pratiquant ces activités puissent rencontrer des difficultés de paiement suite à des dommages qu'elles auraient causés. Au vu de ces réflexions, il est indiqué de n'autoriser la mise en circulation qu'à condition que soit garantie une couverture de responsabilité civile à hauteur de 20 millions de francs au moins. La responsabilité court à compter de la mise en circulation. On entend par là la première mise en circulation, c'est-à-dire le moment où les organes, tissus ou cellules destinés à une xénotransplantation quittent le fabricant. La personne qui pratique ensuite une transplantation au moyen de ces organes, tissus, cellules ou transplants standardisés xénogènes est exemptée de cette obligation de garantie à condition qu'elle puisse désigner le fabricant. En admettant qu'une clinique élève elle-même des animaux ressources, la transplantation des organes, des tissus ou des cellules de ceux-ci est réputée première mise en circulation.

Le montant de 20 millions de francs pour la garantie se fonde sur la réglementation correspondante relative à l'utilisation des organismes en milieu confiné et dans l'environnement (ordonnance sur l'utilisation confinée, OUC; RS 814.912 / ordonnance sur la dissémination dans l'environnement, ODE; RS 814.911) en raison des risques de dommages liés à la xénotransplantation, dont l'incertitude est similaire.

Les personnes mettant en circulation des organes, des tissus ou des cellules pour une xénotransplantation sont libres de choisir si elles veulent garantir la couverture de la responsabilité civile auprès d'un établissement d'assurance ou en fournissant des garanties d'une autre nature mais équivalentes comme, par exemple, des fonds bloqués, des garanties bancaires ou des cautionnements (*al. 2*).

Le fait que la Confédération, ses corporations et ses établissements de droit public ne sont pas soumis à l'obligation de fournir des garanties est une pratique usuelle. La Confédération offre elle-même suffisamment de garanties financières (*al. 3*).

Avec l'al. 4, les personnes qui couvrent la responsabilité civile doivent déclarer à l'OFSP les dates auxquelles la garantie prend effet et prend fin et toute suspension de la garantie. L'obligation de couverture ne peut développer entièrement sa fonction de protection qu'à condition que l'autorité chargée de l'exécution soit informée de l'existence ou non de l'assurance et qu'elle puisse par conséquent autoriser, suspendre ou interdire l'activité visée.

2.1.6 Section 6 Protection des données

2.1.6.1 Art. 26

Comme des données personnelles sont traitées dans le cadre de xénotransplantations et vu que la sécurité des données doit être garantie, cet article renvoie aux dispositions générales y afférentes contenues dans l'ordonnance sur la transplantation (RS...).

2.1.7 Section 7 Procédure d'autorisation

2.1.7.1 Art. 27 Demande

Pour que l'OFSP puisse décider si toutes les conditions pour l'octroi d'une autorisation de xénotransplantation sont remplies, une demande y relative doit être adressée, assortie de tous les documents requis (*al. 1*).

Pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques, il faut déposer, en sus des documents soumis à la commission d'éthique compétente pour les essais cliniques (CE) et approuvés par cette dernière, les pièces suivantes (cf. également l'annexe) :

- *Documentation scientifique de base*

La documentation scientifique de base détaillée doit contenir toutes les données déterminantes concernant les essais précliniques et les essais déjà réalisés au moyen des organes, des tissus ou des cellules en question. En particulier, la qualité des données précliniques et des données cliniques à disposition ainsi que leur applicabilité doivent être discutées afin de montrer dans quelle mesure lesdites données permettent de conclure à un succès clinique de l'essai. Les risques liés à l'essai doivent être évalués de façon détaillée sur la base des données précliniques et cliniques présentées. Le caractère pertinent, sur le plan clinique, des méthodes utilisées dans les essais précliniques de l'immunosuppression doit être expliqué et débattu (*al. 2, let. a*).

- *Documentation d'étude conforme à l'annexe et à l'art. 39 de l'ordonnance sur la transplantation (RS...)*

La documentation d'étude comprend quatre parties : le protocole, le cahier d'observation, la documentation sur l'animal ressource, les organes, les tissus ou les cellules d'origine animale ou sur la lignée cellulaire d'origine animale ainsi que le journal de santé de l'animal ressource (*al. 2, let. b*). La documentation d'étude fera l'objet d'un commentaire détaillé dans la partie consacrée à l'annexe.

S'agissant des demandes d'autorisation pour les traitements standard, les documents suivants doivent être déposés :

- *Documentation scientifique*

Dans cette documentation, il faut indiquer, hormis un résumé des bases précliniques, les détails sur tous les essais cliniques pratiqués avec des organes, des tissus ou des cellules pour une xénotransplantation (*al. 3, let. a*). L'autorité chargée de délivrer l'autorisation doit évaluer sur la base de cette documentation s'il n'y a effectivement aucun risque d'infection pour la population, si l'utilité thérapeutique est prouvée, si les conditions exigées sur le plan des qualifications du personnel et de l'exploitation sont remplies et si un système d'assurance qualité approprié existe (cf. art. 43, al. 3, de la loi sur la transplantation).

- *Déclaration de consentement du receveur informé*

Une xénotransplantation ne peut avoir lieu que si le receveur a été informé de façon complète et compréhensible et qu'il a consenti librement et par écrit à la greffe ainsi qu'aux mesures d'accompagnement et aux règles de comportement (cf. art. 13). Les documents utilisés pour

transmettre l'information et le formulaire de consentement seront vérifiés dans le cadre de l'octroi de l'autorisation quant à leur exhaustivité et à l'exactitude des données (*al. 3, let. b*). Il s'agit donc des mêmes données que celles à présenter à l'autorité compétente pour d'autres essais cliniques (par ex. avec des médicaments).

- *Preuve de la conservation des enregistrements et des échantillons biologique selon article 23*
Dans le cadre des traitements standard, une durée de conservation de 20 ans est prescrite pour les enregistrements et échantillons biologiques d'importance. Ceci exigera, au fil du temps, beaucoup d'espace. L'archivage d'échantillons peut devenir un problème, en particulier lorsque le stockage doit se faire dans certaines conditions (par ex. par moins 176 degré Celsius). Comme l'archivage d'échantillons biologiques et de données est indispensable à la sécurité des personnes concernées et de la population, l'existence de la place nécessaire au stockage ainsi que la garantie du financement doivent être prouvées, mais il s'agit aussi d'établir qui sera responsable à cet égard, par ex. après le décès, la faillite ou toute autre cessation d'activité du détenteur de l'autorisation (*al. 3, let. c*).

En ce qui concerne les demandes d'autorisation pour les activités impliquant des organes, des tissus ou des cellules d'origine animale génétiquement modifiés, le dépôt de documents supplémentaires est nécessaire. Pour la protection de l'être humain, de l'animal et de l'environnement contre des organes, tissus et cellules d'origine animale génétiquement modifiés, les documents de demande d'autorisation doivent décrire les risques pour l'environnement avant, pendant et après les transplantations et contenir les mesures de sécurité y relatives. Pour des traitements standard, les risques d'effets à long terme et portant sur des surfaces plus étendus doivent faire l'objet d'une évaluation et les mesures adéquates doivent être prises (*al. 4*).

2.1.7.2 Art. 28 Evaluation scientifique de la demande

L'OFSP peut faire appel, pour l'évaluation scientifique des demandes, à des experts externes qui possèdent de solides connaissances spécialisées dans les domaines décrits. Ces derniers établissent des expertises sur des questions spécifiques posées par l'OFSP.

2.1.7.3 Art. 29 Procédure d'autorisation

La procédure d'autorisation permet la planification et la prise de mesures appropriées ; selon les art. 22 et 23 LGG, il y a lieu de recourir à cet égard à la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB) ainsi qu'à la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH). Selon l'art. 21 LGG, le principe de coordination s'applique. L'Office fédéral de l'environnement, des forêts et du paysage (OFEFP) doit également approuver l'essai clinique (cf. art. 3, al. 2 et art. 12, al. 2).

Pour les essais cliniques, la personne présentant la demande doit, comme pour les essais cliniques de transplantation d'organes, de tissus ou de cellules humains, déposer de surcroît une demande spéciale selon l'ordonnance sur la transplantation auprès de la commission d'éthique compétente (CE) en la matière (cf. renvoi à l'art. 11). Dans l'optique de son appréciation de l'essai clinique, la CE prend connaissance de la position de la CFSB ainsi que des rapports d'experts déjà existants. Après la réception des documents y afférents, l'OFSP les adresse à cet effet à la CE. Celle-ci notifie sa décision au requérant. En cas d'avis positif, ce dernier adresse ladite recommandation à l'OFSP, avec tous les documents présentés à la CE et approuvés par elle. L'approbation de la CE est une partie intégrante obligatoire des documents de la requête et une condition de l'autorisation de l'OFSP. Comme l'approbation de la CE n'est généralement pas

encore tombée lors du dépôt de la demande auprès de l'OFSP, elle doit être adressée après coup, le plus tôt possible, avec les documents présentés dans l'intervalle à la CE et approuvés par elle.

En vertu de l'al. 2, let. b, l'OFSP adresse sa décision à l'OFEFP, à la CFSB ainsi qu'à la CENH. Dans le cas d'un essai clinique, la CE compétente reçoit également une copie.

2.1.7.4 Art. 30 Validité, suspension et retrait de l'autorisation, inspection, publication

La présente ordonnance ne doit régir que les aspects spécifiques à la xénotransplantation dans la procédure d'autorisation. Ainsi, l'al. 1 fixe la durée de validité de l'autorisation pour un essai clinique, alors que l'al. 2 détermine celui pour l'autorisation d'un traitement standard. L'al. 3 renvoie, pour les autres aspects tels que l'inspection, la transmissibilité, le renouvellement, la suspension, le retrait et la publication de l'autorisation, aux dispositions y relatives de l'ordonnance sur la transplantation car celles-ci ne s'appliquent pas seulement en cas de transplantation d'organes, de tissus ou de cellules humains, mais aussi dans l'hypothèse d'une xénotransplantation.

2.1.8 Section 8 Disposition pénale

2.1.8.1 Art. 31

L'art. 70, al. 1, let. j, de la loi sur la transplantation donne au Conseil fédéral la possibilité de déclarer punissables, outre les éléments constitutifs d'infraction mentionnés dans la loi, la contravention aux dispositions d'exécution. Compte tenu des dangers pouvant découler de la xénotransplantation, une disposition pénale apparaît indiquée en ce qui concerne la couverture de la responsabilité civile. Le défaut de garantie de la responsabilité civile entraîne aussi le retrait de l'autorisation ; mais à titre d'atteinte grave à la sécurité de l'homme et de l'environnement, une poursuite sur le plan pénal semble appropriée dans ce cas.

2.1.9 Section 9 Dispositions finales

2.1.9.1 Art. 32 Mise à jour de l'annexe

Cette disposition confère au Département fédéral de l'intérieur (DFI) la compétence d'adapter les annexes de la présente ordonnance aux évolutions internationales ou aux progrès techniques. Le DFI possède déjà cette compétence en vertu du droit actuellement en vigueur (cf. art. 40 de l'ordonnance du 26 juin 1996 sur le contrôle des transplants). Elle est reprise dans la présente ordonnance afin que, si besoin est, des mises à jour puissent être opérées rapidement.

2.1.9.2 Art. 33 Disposition transitoire

Cette disposition prévoit que le nouveau droit ne s'applique pas, pendant une période limitée, aux essais cliniques qui sont déjà en cours au moment de l'entrée en vigueur de la présente ordonnance et que pour ceux-ci, l'ordonnance du 26 juin 1996 sur le contrôle transplants (*RS 818.11.3*) continue à déployer ses effets. Le dépôt d'une demande d'autorisation ainsi que le respect des exigences de la présente ordonnance ne seront nécessaires qu'en cas de modification importante apportée à la documentation d'étude. Pour savoir si une modification est importante, il faut se référer - sur la base du renvoi de l'art. 11 - à l'art. 44 de l'ordonnance sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules humains.

2.1.9.3 Art. 34 Entrée en vigueur

La présente ordonnance entre en vigueur le 1^{er} janvier 2007 simultanément avec les autres dispositions d'exécution de la loi sur la transplantation.

3 Annexe

Documentation d'étude

La documentation d'étude selon art. 27, al. 3, let. b, de l'ordonnance comprend quatre parties : le protocole, le cahier d'observation, la documentation sur l'animal ressource, les organes, tissus ou cellules d'origine animale ou la lignée cellulaire d'origine animale ainsi que le journal de santé de l'animal ressource. Ces quatre parties sont décrites plus en détail ci-dessous.

3.1 Protocole

Le protocole de l'essai doit être rédigé, comme pour tout autre essai clinique de transplantation avec des organes, des tissus ou des cellules, selon les critères de Directives ICH des bonnes pratiques cliniques¹³. Le protocole de l'essai d'une xénotransplantation contient en particulier les thèmes figurant aux points 3.1.1 à 3.1.11. Les informations qui ne concernent spécifiquement qu'un centre d'essai peuvent être présentées sur des feuilles séparées.

3.1.1 Le but de l'essai clinique doit être indiqué dans le protocole, car toute recherche entreprise sur l'être humain doit avoir lieu de manière ciblée. Il faut donc une description détaillée du but de l'essai clinique.

3.1.2 La prescription de l'essai doit figurer dans le protocole, y compris la description de l'exécution technique de la transplantation. L'information sur le traitement médicamenteux prévu pour le receveur avant et après la transplantation doit notamment être fournie.

3.1.3 Il s'agit de décrire également en détail dans le protocole comment l'animal ressource, les organes, tissus ou cellules ainsi que les transplants standardisés qui en sont issus sont transportés pour une xénotransplantation (par ex. boîte, conteneur) et comment les organes, tissus ou cellules ainsi que les transplants standardisés qui en sont issus sont stockés (par ex. température).

Les animaux ressources sont élevés dans des établissements d'élevage dans des conditions contrôlées précisément. L'état de santé est régulièrement contrôlé et documenté. Le lieu d'élevage de l'animal ressource est présumé séparé du lieu de prélèvement des organes, des tissus ou des cellules pour une xénotransplantation et du lieu de la greffe sur l'homme. Il ne suffit donc pas de prouver que l'animal ressource a rempli tous les critères jusqu'au transport. Le transport ainsi que le prélèvement doivent avoir lieu dans des conditions excluant toute infection par des agents pathogènes.

3.1.4 Afin que des xénotransplantations puissent être pratiquées dans le cadre d'un essai clinique, le receveur doit remplir certaines conditions, à savoir les critères de participation (par ex. âge du patient, critères médicaux). De plus, un receveur entrant en ligne de compte ne doit pas présenter certaines caractéristiques, à savoir les critères d'exclusion (par ex. allergie à des immunosuppresseurs). Ces critères de participation et

¹³ ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE: GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE, E6, Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 1st May 1996 by the ICH Steering Committee (including the Post Step 4 corrections agreed by the Steering Committee on 10 June 1996).

d'exclusion doivent être définis dans le protocole et adressés à toutes les personnes entrant en considération. La détermination des critères de participation pour la xénotransplantation est une thématique controversée. En tout état de cause, le requérant doit se faire une idée à ce sujet, limiter la population des patients en fonction de la prescription d'essai et indiquer le nombre de transplantations prévues. Hormis les critères de qualification du receveur, il s'agit de présenter en détail comment celui-ci sera contacté et informé en cas de participation à l'essai clinique proposé (par ex. qui, où, par qui et par quels moyens).

- 3.1.5 Pour qu'une xénotransplantation puisse avoir lieu, le receveur doit, après avoir été informé de façon complète et compréhensible, consentir librement et par écrit à la greffe ainsi qu'aux mesures d'accompagnement et aux règles de comportement. Tous les documents qui seront montrés ou remis à des fins d'information ainsi que le formulaire de consentement doivent être joints à la demande, à titre de spécimen. Les documents similaires seront également présentés, qui sont établis pour l'information des personnes en contact avec des liquides biologiques du receveur et pour le consentement exigé en sus du personnel médical ainsi que du personnel de laboratoire au sujet des mesures d'accompagnement et des règles de comportement y relatives. Les documents seront ensuite vérifiés par l'OFSP quant à leur exhaustivité et leur exactitude.
- 3.1.6 Il faut décrire dans un protocole des mesures d'hygiène comment le protocole usuel des mesures d'hygiène à l'hôpital est conçu et quelles instructions et activités supplémentaires sont prévues en la matière en ce qui concerne l'essai clinique.
- 3.1.7 Le protocole de surveillance des infections sera présenté. Dans ce document important pour la surveillance du risque d'infection, il y a lieu d'indiquer quelles personnes (et éventuellement quels animaux ressources, lorsque ceux-ci ne sont pas abattus lors du prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules) feront l'objet de la surveillance, quand et comment. Le document règle ce qui est à faire en cas de test réactif ou de soupçon d'infection.
- 3.1.8 Le protocole de collection des échantillons prescrit quels échantillons seront prélevés et analysés chez tout receveur, quand et comment (un exemple: « 12 heures après la transplantation : 5 ml de plasma [anticoagulation au moyen de l'EDTA], analyse : EPRV au moyen d'un test xy »). De plus, le système d'inscription et d'archivage est présenté et figurent les informations sur qui peut traiter quelles données et à quelles fins et sur qui a accès aux données et aux échantillons.
- 3.1.9 Pour certaines données et certains échantillons biologiques, un archivage de durée illimitée est ordonné. Il y a lieu de tenir compte, dans ce contexte, du besoin de place. L'archivage d'échantillons peut devenir un problème, en particulier lorsque le stockage doit se faire dans certaines conditions (par ex. sous réfrigération ou congélation). Comme l'archivage d'échantillons biologiques et de données est indispensable à la sécurité des personnes concernées et de la population, la garantie du financement à long terme doit être prouvée, mais il faut également établir qui assume la responsabilité à cet égard, par ex. après le décès, la faillite ou toute autre cessation d'activité du détenteur de l'autorisation.
- 3.1.10 Comme l'essai clinique est complexe et qu'il y a toujours plusieurs personnes travaillant simultanément sur le projet, il est nécessaire de désigner nommément les personnes responsables. La liste doit permettre de voir qui assume la responsabilité de quelle activité. En outre, des indications doivent être fournies pour chacune de ces personnes quant à leur qualification et leur expérience, afin que l'on puisse vérifier si la personne en question est apte à exécuter la tâche y afférente.

3.1.11 La complexité du projet implique la mise à disposition de plusieurs locaux. Ceux-ci doivent être indiqués avec leur fonction, l'emplacement exact et la personne responsable.

3.2 Cahier d'observation

Le requérant doit déposer à titre de spécimen un cahier d'observation non rempli. Les examens médicaux prévus dans le protocole seront notamment documentés dans le cahier d'observation. Un cahier d'observation séparé est tenu pour tout receveur.

3.3 Documentation sur l'animal ressource, les organes, tissus ou cellules d'origine animale ou la lignée cellulaire d'origine animale

La documentation se compose de trois parties. Dans la première figurent les indications sur l'animal ressource (3.3.1) et, dans la deuxième, sont abordés les risques pathogènes de l'espèce ressource (3.3.2). Si les organes, tissus ou cellules ont déjà été prélevés sur l'animal ressource pour une xénotransplantation, les données sur le statut pathogène selon article 18 de l'ordonnance sont à fournir sous le point 3.3.3. Si des lignées cellulaires d'origine animale sont utilisées, il y a lieu de fournir de surcroît les indications y relatives sous le point 3.3.4.

3.3.1 Les devoirs de diligence mentionnés à la section 4 de la présente ordonnance concernant le traitement de l'animal ou des animaux ressources, sont décrits en détail à cet endroit de la documentation d'étude. Se trouvent notamment ici les indications détaillées sur la provenance, l'origine, les conditions d'élevage, y compris les données sur l'habitat des animaux, les soins qui leur ont été prodigués ainsi que sur le plan d'alimentation et de vaccination des animaux. Il faut en outre décrire sous ce point leurs particularités génétiques et le plan de surveillance détaillé de la santé des animaux.

3.3.2 Le type et le nombre d'agents infectieux chez les animaux dépendent de leur espèce. Chaque espèce ressource a ses propres agents pathogènes déterminants dans le cas de la xénotransplantation. Ces agents doivent être mentionnés et les possibles effets sur l'homme y sont décrits. Par ailleurs, il s'agit de présenter ce qui a été entrepris ou ce qui est prévu pour exclure la transmission de ces agents à l'être humain.

3.3.3 Lorsque des organes, des tissus ou des cellules pour une xénotransplantation ont déjà été isolés de l'animal ressource au moment du dépôt de la demande, les indications relatives à tous les tests pratiqués ainsi que les résultats y afférents sont à présenter. Les particularités de la lignée cellulaire et du tissu, y compris des modifications génétiques, seront également décrites ici.

3.3.4 Si une lignée cellulaire est utilisée pour la xénotransplantation, il y a lieu de donner les indications y relatives sous ce point. En font notamment partie la caractérisation exacte de la lignée cellulaire, les tests effectués, leurs résultats et les éventuelles modifications génétiques de la lignée cellulaire d'origine ainsi que sa provenance et l'espèce ressource.

3.4 Journal de santé de l'animal ressource

Le journal de santé contient les résultats des examens et des tests fixés dans le protocole de surveillance de santé. Il est en outre consigné dans le journal si un animal ressource est traité au moyen de médicaments.