

IDS



Institut de droit de la santé
Université de Neuchâtel
et le
Groupe XénoCH

La xénotransplantation dans l'ordre juridique suisse

Damian König
Dominique Sprumont

Mai 2001

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'ensemble des membres du groupe XénoCH pour leur soutien et leurs conseils dans l'élaboration du présent rapport. La contribution du Prof. Dr. Alberto Bondolfi, qui a rédigé la partie 4, ainsi qu'une large part de la bibliographie mérite une mention particulière. Nous tenons également à souligner le travail accompli par Ariane Ayer et Christian Haenni en tant que collaborateurs de l'Institut de droit de la santé dans la mise au point de la version française du rapport, ainsi que par Marie Hirtle de Montréal dans la rédaction du résumé en anglais. Les auteurs tiennent également à remercier le Centre d'évaluation des choix technologiques, en particulier le Dr. Adrian Rüeggsegger, pour ses suggestions dans l'avancement des travaux.

TABLE DES MATIERES

REMARQUES PRÉLIMINAIRES.....	4
1. CADRE DES XÉNOTRANSPLANTATIONS.....	10
1.1 <i>Les développements de la recherche</i>	10
1.2 <i>Les développements juridiques</i>	11
2. LA QUALIFICATION JURIDIQUE DES XÉNOTRANSPLANTATIONS.....	12
2.1 <i>Généralités</i>	12
2.2 <i>Risques et analyse des risques dans le domaine des xénotransplantations</i>	13
a) Les risques.....	13
b) L'analyse des risques.....	15
2.3 <i>La santé publique</i>	18
2.4 <i>La recherche impliquant des êtres humains</i>	18
3. LA SITUATION JURIDIQUE DES XÉNOTRANSPLANTATIONS EN SUISSE.....	20
3.1 <i>Généralités</i>	20
3.2 <i>La protection de la santé publique</i>	23
a) La médecine de la transplantation.....	23
b) La lutte contre les maladies transmissibles.....	24
c) Le génie génétique.....	28
d) Les dispositifs médicaux.....	32
3.3 <i>La protection des sujets de recherche</i>	32
a) La recherche avec l'être humain.....	32
b) La médecine de la transplantation.....	33
c) Les produits thérapeutiques.....	34
d) Le génie génétique.....	37
e) Les autres dispositions fédérales.....	38
f) Le droit cantonal en matière d'essai clinique de xénotransplantation.....	39
3.4 <i>La protection des animaux</i>	39
a) Généralités.....	39
b) La Constitution fédérale.....	39
c) La Loi fédérale et son ordonnance sur la protection des animaux.....	40
d) La Loi fédérale sur la protection de l'environnement.....	40
e) La Commission fédérale d'éthique pour le génie génétique dans le domaine non humain.....	41
3.5 <i>Influences de la législation internationale en matière de xénotransplantation</i>	41
3.6 <i>Les xénotransplantations sous l'angle des procédures d'autorisation</i>	43
a) Généralités.....	43
b) Procédure à suivre par les personnes produisant, élevant, transportant ou stockant des organes, tissus ou cellules génétiquement modifiés d'origine animale à des fins de recherche ou de xénotransplantation.....	43
c) Procédure à suivre par les personnes utilisant des organes, tissus ou cellules génétiquement modifiés d'origine animale à des fins de recherche ou de xénotransplantation.....	44
PROCÉDURES DANS LE DOMAINE DE LA XÉNOTRANSPLANTATION : TABLEAU RÉCAPITULATIF.....	47
4. ASPECTS SOCIO-CULTURELS DU DÉFI DE LA XÉNOGREFFE.....	49
4.1 <i>La perception des difficultés internes à la science</i>	49
4.2 <i>La pluralité des réactions psychologiques et morales et leur combinaison</i>	50
4.3 <i>Les stratégies juridico-politiques et la prise en charge de la dimension culturelle de la problématique</i>	51
RÉSUMÉ DU RAPPORT ET CONCLUSIONS DU GROUPE XÉNOCH.....	52
<i>Résumé</i>	52
<i>Zusammenfassung</i>	54
<i>Conclusions</i>	57
MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL « XÉNO-CH ».....	60
BIBLIOGRAPHIE.....	61
<i>Ouvrages</i>	61
<i>Articles</i>	64
<i>Législation fédérale et intercantonale en rapport avec les xénotransplantations</i>	76
<i>Directives de l'Académie Suisse des Sciences Médicales en rapport avec les xénotransplantations</i>	77
<i>Quelques réglementations internationales en rapport avec les xénotransplantations</i>	77
<i>Rapports et prises de position d'institutions nationales et internationales dans le domaine des xénotransplantations</i>	78

Zusammenfassung

Die derzeit gültige Regelung der Xenotransplantation sieht eine Bewilligungspflicht mit Auflagen vor. Für jeden Schritt bei der Weiterentwicklung dieser neuen Technologie muss bei der zuständigen Behörde eine Bewilligung eingeholt werden. Diese Behörde ist ermächtigt, beim Gesuchsteller die notwendigen Kontrollen durchzuführen, um sich zu vergewissern, dass die mit der Erteilung der Bewilligung verbundenen Auflagen eingehalten werden. In Abhängigkeit der geschützten Rechtsgüter kann die Regelung der Xenotransplantation in der aktuellen Rechtsordnung in drei Bereiche unterteilt werden:

Der erste Bereich umfasst den **Schutz der Gesundheit der Bevölkerung** und berücksichtigt dabei auch die Umwelt. Dies liegt darin begründet, dass mit der Xenotransplantation Risiken für die Gesundheit der Bevölkerung verbunden sind.

Die geänderten Bestimmungen des Bundesbeschlusses über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten sowie die dazu gehörende Verordnung sehen eine Regelung vor, welche die Xenotransplantation zulässt unter der Bedingung, dass das Risiko einer Infektion der Bevölkerung mit grösster Wahrscheinlichkeit (bei klinischen Versuchen) bzw. völlig ausgeschlossen ist (im Rahmen von Standard-Therapien). Auch im Entwurf zum künftigen Transplantationsgesetz des Bundes sind die Auflagen des erwähnten Bundesbeschlusses als Vorsichtsmassnahmen zur Verhinderung von Infektionskrankheiten vorgesehen. Zu den Bereichen Umweltschutz und Gentechnik gibt es ebenfalls Regelungen, die zum Ziel haben, den Menschen und die Umwelt vor potenziell gefährlichen Organismen zu schützen. In diesem Zusammenhang sei insbesondere die so genannte „Einschliessungsverordnung“ (ESV, Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen) erwähnt. Sie schreibt ein Verfahren der Notifikation bzw. Bewilligung beim Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen vor, abhängig davon, welcher Risiko-Kategorie die Organismen angehören. Zudem müssen sich die Personen, die mit solchen Organismen arbeiten an spezielle Vorschriften halten. Die Verordnung über den Schutz von Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern vor Gefährdung durch Mikroorganismen (SAMV) schreibt Sicherheits-Massnahmen vor, welche die Identifikation und den Umgang mit allfälligen Risiken ermöglichen sollen. Das Epidemien-gesetz sieht ferner Auflagen vor für Personen, welche mit pathogene Organismen oder mit Tieren arbeiten. Auch dadurch soll die Bevölkerung vor gefährlichen Krankheitserregern geschützt werden.

Zweitens geht es um den **Schutz der betroffenen Individuen** (Transplantat-Empfänger/innen). Die Transplantation von menschlichen Organen, Geweben und Zellen ist heute ein Routine-Eingriff. Im Unterschied dazu ist die Xenotransplantation – trotz der jüngsten Fortschritte insbesondere auf dem Gebiet der zellulären Xenotransplantation – nach wie vor ein experimentelles Verfahren, das in keiner Weise als erprobte Praxis oder als Standard-Behandlung bezeichnet werden kann. Auch wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und des Wohlbefindens von Patienten erhofft werden kann, bleibt das primäre Anliegen von Versuchen der Xenotransplantation derzeit die Erweiterung der Wissensbasis im Sinne allgemeingültiger bzw. reproduzierbarer Aussagen. Deshalb ist die Xenotransplantation als Forschungsaktivität zu betrachten. Der Bereich der Forschung am Menschen zeichnet sich aus durch eine strikte Regelung, die einerseits zum Ziel hat, die Forschungs-subjekte zu schützen und andererseits eine möglichst hohe Qualität der Resultate klinischer Versuche gewährleisten soll. Die entsprechenden Vorschriften sind primär im Bereich des Heilmittelgesetzes angesiedelt.

Die Definition von Heilmitteln, so wie sie im Entwurf zum Heilmittelgesetz des Bundes festgehalten ist, nimmt Bezug auf die sehr breit angelegte Definition der Pharmakopöe. Diese umfasst auch Blut sowie Blutprodukte. Sie schliesst auch die Verwendung von Organen, Geweben oder Zellen tierischen Ursprungs nicht aus, falls diese demselben Zweck dienen sollten wie eine medikamentöse Behandlung. Man sollte dennoch betonen, dass der Gesetzgeber eine von der Regelung der Medikamente abweichende Regelung von Transplantaten – seien sie menschlichen oder tierischen Ursprungs – vorsieht. Diese Unterscheidung ist bereits in der Bundesverfassung zu finden: Der Artikel 118 bezieht sich auf Heilmittel, und somit auf Medikamente, der Artikel 119 hingegen auf Transplantate. Die Vorschriften zur Heilmittelkontrolle erstrecken sich allerdings auch auf den Bereich der Transplantation von Organen, weil bei einem solchen Eingriff zwangsläufig die Verwendung von Medikamenten erforderlich ist. Für klinische Versuche mit Medikamenten sieht der Entwurf des Heilmittelgesetzes ein System der Notifikation vor, d.h. beim (künftigen) Schweizerischen Heilmittelinstitut muss eine Zulassung beantragt werden. Zudem wird die Berücksichtigung der GCP-Regeln (good clinical practice) verlangt. Bis zum Inkrafttreten dieses Gesetzes gelten die Vorschriften der IKS (Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel) für klinische Versuche mit Medikamenten. Es sei hier darauf hingewiesen, dass der Entwurf zum Heilmittelgesetz in der Regel die Vorschriften der IKS übernimmt und sie in einzelnen Fällen verschärft. Auch die IKS-Vorschriften

sehen eine Prüfung der Gesuche für klinische Versuche durch die IKS selbst und durch kantonale Behörden vor, ebenso wird bereits die Einhaltung der GCP-Regeln gefordert.

Ausdrücklich sieht der Entwurf zum Transplantationsgesetz die klare Unterscheidung von Transplantation, Xenotransplantation und standardisierten Verfahren vor. Die Vorschriften zu den klinischen Versuchen mit Xenotransplantaten schreiben ein Bewilligungsverfahren und die Einhaltung der GCP-Regeln vor. Dieses System liegt auch den aktuellen Bestimmungen zu klinischen Versuchen mit Medikamenten zugrunde. Schliesslich verlangt der Entwurf zur Verordnung über die Eidgenössische Ethikkommission im Bereich der Medizin die Berufung einer Kommission, welche Position beziehen, die Entscheidungstragenden beraten, die Öffentlichkeit informieren und die breite Diskussion zu den ethischen Fragen der Medizin anregen soll.

Der dritte Bereich betrifft den **Tierschutz**. Die Forschung auf dem Gebiet der Xenotransplantation bedingt notwendigerweise die Verwendung von „Spendertieren“ (source animals). Die Regelungen, die den Schutz dieser Tiere gewährleisten sollen, sind im Tierschutzgesetz zu finden. Dieses schreibt einerseits fest, dass die Experimente auf das unerlässliche Mass beschränkt werden und verbietet Missbräuche, auch was die Anwendung der Gentechnik betrifft. Andererseits untersagt das Gesetz, dass man die Tiere unnötigerweise Schmerzen erleiden lässt oder ihnen Schäden zufügt. Um diese Prinzipien durchzusetzen und unter Berücksichtigung allfälliger Risiken sieht der Gesetzgeber ein Verfahren der Notifikation oder Bewilligung sowohl für die Aufzucht wie für die Verwendung gentechnisch veränderter Tiere bzw. generell für die Durchführung von Tierversuchen vor. Mehr oder weniger in dieses System integriert nimmt die Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich (EKAH) Stellung zu den Vorhaben in ihrem Zuständigkeitsbereich und fungiert als Beratungsorgan für Entscheidungstragende. Neben dieser Kommission auf Bundesebene gibt es auch kantonale Kommissionen, die sich zu geplanten Tierversuchen äussern können, indem sie die entscheidende Behörde im Rahmen des Bewilligungsverfahrens für Tierversuche beraten.

Die Bewilligungsverfahren in den drei genannten Bereichen werden laufend angepasst. Die entsprechenden Vorschriften werden – als Folge des technischen Fortschritts – regelmässig aktualisiert. Auf keine dieser Regelungen kann verzichtet werden, soll ein wirksamer Schutz der Gesundheit der allgemeinen Bevölkerung und der betroffenen Individuen, deren Rechte und Freiheiten sowie der Tierschutz gewährleistet werden. Es gibt auch keine wesentlichen Lücken in diesem Regelwerk. Die verschiedenen potenziellen Risiken sind berücksichtigt und Massnahmen zu ihrer Vermeidung sind angeordnet. Die Gesamtheit der Regelungen zeigt jedoch eine sehr grosse Komplexität und lässt Transparenz vermissen. Es handelt sich hierbei allerdings nur um eine formelle Unzulänglichkeit, welche die Zweckmässigkeit dieses Regelwerks nicht in Frage stellt in Anbetracht der Schwierigkeit, die Risiken der Xenotransplantation abzuschätzen und der noch grösseren Schwierigkeit, einen effizienten und akzeptablen Umgang mit diesen Risiken zu gewährleisten.

Résumé

Le modèle de réglementation qui prévaut actuellement en matière de xénotransplantation est celui de l'autorisation contrôlée, à savoir l'obligation d'obtenir une autorisation de l'organe compétent de l'Etat à chaque étape de développement de cette nouvelle technologie avec possibilité pour les organes compétents de procéder aux contrôles nécessaires pour s'assurer que les conditions d'octroi de l'autorisation demeurent respectées. Compte tenu des biens juridiques protégés et promus par l'ordre juridique, la réglementation de la xénotransplantation peut être subdivisée en trois groupes distincts:

Il s'agit premièrement de la **protection la santé publique**, y compris de l'environnement. En raison des risques qu'elles présentent pour la santé de la population, les xénotransplantations sont rattachées à la législation concernant la santé publique.

Les dispositions modifiées de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants ainsi que celles de son ordonnance prévoient ainsi un système autorisant les xénotransplantations à condition qu'un risque d'infection pour la population soit exclu selon de fortes probabilités dans le cadre d'essais cliniques et totalement exclu pour les traitements standards. L'avant-projet de loi fédérale sur la transplantation intègre la lutte contre les maladies transmissibles dans son système d'autorisation pour les xénotransplantations en reprenant les mêmes conditions que celles prévues par l'arrêté fédéral. La législation sur la protection de l'environnement et le génie génétique aménage également des dispositions qui ont pour but de protéger l'être humain et l'environnement contre les organismes qui pourraient représenter un danger pour eux. Dans ce domaine, c'est principalement l'Ordonnance sur l'utilisation confinée d'OGM qui s'applique. Elle prévoit également un système de notification ou d'autorisation suivant l'importance des risques impliqués ainsi qu'une série d'obligations à charge des personnes manipulant de telles organismes. L'Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes soumet les personnes travaillant en contact avec des microorganismes à des mesures de sécurité afin d'identifier et de gérer les risques. Quant aux législations sur les épidémies et les épizooties, elles prévoient des charges pour les personnes utilisant des organismes pathogènes ou des animaux afin de protéger la population contre des agents pathogènes dangereux.

Il s'agit deuxièmement de la **protection des sujets humains**. Contrairement à certaines transplantations d'organes, de tissus ou de cellules qui sont devenues des techniques courantes de la médecine humaine et malgré les récentes avancées dans le domaine de la xénotransplantation cellulaire, les xénotransplantations se trouvent encore aujourd'hui à un stade où elles ne peuvent être assimilées à une pratique validée ou un traitement standard. Même si une amélioration de l'état de santé et du bien-être des patients peut être espérée, l'objectif principal des essais de xénotransplantations reste de développer, de confirmer ou d'élargir des connaissances généralisables ou reproductibles. C'est sous cet angle que les xénotransplantations sont rattachées au domaine de la recherche. Le cadre de la recherche avec des sujets humains se caractérise par une réglementation stricte visant à garantir, d'une part, la protection des sujets de recherche humains et, d'autre part, la qualité des résultats des essais cliniques. Cette réglementation relève principalement de la législation sur le contrôle des médicaments.

La définition des médicaments contenu dans le projet de Loi fédérale sur les produits thérapeutiques reprend la définition de la pharmacopée qui se veut particulièrement large. Il est du reste rappeler qu'elle recouvre également le sang et les produits sanguins. Elle n'exclut pas en soi de son champ d'application les organes, tissus et cellules d'origine animale dans la mesure où ceux-ci sont utilisés aux mêmes fins qu'un médicament. Il faut néanmoins souligné que le législateur a tenu à réglementer les transplants - d'origine humaine ou animale - de manière distincte des médicaments. Cette différenciation se retrouve d'ailleurs déjà au niveau de la Constitution fédérale: l'art. 118 Cst concerne les agents thérapeutiques, et donc les médicaments, alors que les transplants sont traités à l'art. 119a Cst. Les règles sur le contrôle des médicaments s'applique toutefois de manière connexe dans le domaine de la transplantation d'organes dans la mesure où l'utilisation de transplants implique nécessairement l'utilisation de médicaments. Pour les essais cliniques de médicaments, le projet de loi sur les produits thérapeutiques prévoit un système de notification, voire d'autorisation obligatoire auprès de l'Institut suisse des produits thérapeutiques. Il rappelle également l'application des règles de Bonnes pratiques des essais cliniques. Avant l'adoption de cette loi fédérale, c'est le Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique qui s'applique. Il convient de souligner à ce propos que le projet de loi sur les produits thérapeutiques ne fait que reprendre et parfois renforcer les exigences du Règlement de l'OICM. Ainsi, celui-ci prévoit déjà l'annonce des essais cliniques à l'OICM et aux autorités cantonales, ainsi que l'application des règles de Bonne pratique des essais cliniques.

De manière particulièrement indiquée, l'avant-projet de loi sur la transplantation opère une séparation claire entre transplantation, xénotransplantation et transplants standardisés. Les dispositions sur les essais cliniques de xénotransplantations prévoient un système d'autorisation contrôlée ainsi que le respect des règles de Bonne pratique des essais cliniques. Ce système est également calqué sur les exigences actuelles en matière d'essais cliniques de médicaments. Enfin, un projet d'Ordonnance sur la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine institue une commission chargée de conseiller les autorités, prendre position, informer le public et stimuler la discussion sur les questions liées à l'éthique et à la médecine humaine.

Il s'agit troisièmement de la **protection des animaux**. La recherche dans le domaine des xénotransplantations implique par définition l'utilisation d'animaux ressources. La loi sur la protection des animaux prévoit ainsi des normes visant à protéger leur intégrité. Elle établit d'une part un principe de limitation des expérimentations à l'indispensable et interdit les abus, également en matière de génie génétique. D'autre part, la loi interdit qu'on inflige aux animaux des souffrances ou des dommages inutiles. Afin de faire respecter ces principes et suivant les risques impliqués, la législation fédérale prévoit un système de notification ou d'autorisation autant pour l'élevage et l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés que pour les expérimentations sur les animaux en général. Plus ou moins intégrée à ce système d'autorisation, la Commission fédérale d'éthique pour le génie génétique dans le domaine non-humain est une instance consultative principalement chargée de conseiller les autorités et de prendre position dans le domaine du génie génétique non-humain. En plus de cette Commission, les cantons disposent de commissions pour les expériences sur les animaux; celles-ci sont chargées de donner un préavis à l'autorité de décision dans le cadre des autorisations d'expérimentation sur les animaux.

Le système d'autorisation contrôlée dans les trois domaines susmentionnés est en constante évolution. Les diverses législations sont révisées régulièrement dans le but de les adapter aux progrès technologiques. Aucune de ces réglementations n'est en soi superflue pour garantir une protection effective de la santé des sujets humains et de la population, ainsi que le respect des droits et libertés des sujets humains et la protection des animaux. Il n'existe pas non plus d'importantes lacunes dans cette réglementation. Les différents risques potentiels sont pris en considération et les moyens pour les prévenir ont été adoptés. L'ensemble de cette réglementation s'avère néanmoins d'une grande complexité et manque de transparence. Il ne s'agit toutefois que de problèmes formels qui n'affectent pas la pertinence intrinsèque de cette réglementation au vue de la difficulté d'évaluer précisément les risques soulevés par les xénotransplantations et celle, encore plus grande, d'assurer une gestion efficace et acceptable de ces risques.

Remarques préliminaires

Dans le cadre du programme «Biotechnology research and technological development» de l'Union Européenne, un projet d'action concertée sur le thème «Xenotransplantation: ethical, social, economical and legal aspects» auquel participent douze pays européens a démarré en 1998 sous la coordination du Prof. Jürgen Simon (Université de Lüneburg). La Suisse est représentée au sein de ce projet par l'Institut de droit de la santé de l'Université de Neuchâtel avec le soutien de l'Office fédéral de l'éducation et de la science.

Le but du projet est d'offrir un panorama des aspects éthiques, sociaux, économiques et juridiques des xénotransplantations dans chacun des pays membres ainsi que dans le cadre de l'Union Européenne. Pour remplir son mandat, l'Institut de droit de la santé a mis sur pied un groupe d'experts suisses dans le domaine des xénotransplantations, le groupe « XénoCH ». Ce groupe est composé d'éthiciens, de virologues, de spécialistes de la transplantation, de juristes, de représentants de l'administration fédérale et d'une journaliste¹.

Le groupe "XénoCH" s'est réuni à quatre reprises à Berne afin de discuter des méthodes de travail, d'analyser de façon critique l'avancée du rapport scientifique et de proposer des améliorations, notamment en ce qui concerne l'évaluation des risques et le recensement des procédures d'autorisation. Les membres du groupe ont également enrichi le rapport par leur expertise et de nombreuses références bibliographiques. Ils ont participé à la procédure de consultation concernant l'avant-projet de Loi Fédérale sur la transplantation et à l'élaboration d'une prise de position concernant la modification de l'ordonnance sur le contrôle du sang qui a fait l'objet d'une consultation inofficielle durant l'été 2000.

Le présent rapport a pour objectif premier de fournir une vue d'ensemble des dispositions entrant en ligne de compte dans la réglementation des xénotransplantations dans l'ordre juridique suisse. Il analyse les diverses normes juridiques, actuelles ou en préparation, constitutionnelles, fédérales ou cantonales, impliquées dans la réglementation des xénotransplantations. Mais avant d'entrer dans le détail des dispositions actuelles et en préparation qui font l'objet de la troisième partie du rapport, nous présenterons brièvement les principales étapes de l'évolution des xénotransplantations et du droit suisse en la matière ainsi qu'une réflexion générale sur la qualification juridique des xénotransplantations.

Du fait de la multiplicité des législations applicables, le système de l'autorisation contrôlée pour les essais de xénotransplantations implique la mise en place d'une coordination des procédures. Après avoir exposé les diverses réglementations pertinentes, nous procédons à l'analyse des procédures d'autorisation qu'elles prévoient afin de déterminer dans quelle mesure celles-ci répondent aux exigences de transparence et de coordination.

Enfin, le volet juridique du rapport est complété par un exposé sur le contexte socio-culturel de la réglementation des xénotransplantations. Cette partie offre un survol des interrogations éthiques soulevées en la matière dans notre pays ainsi qu'un rappel du contexte socio-politique.

¹ Voir annexes

1. Cadre des xénotransplantations

1.1 Les développements de la recherche

Les premiers essais cliniques de xénotransplantations datent du début des années 60, alors qu'étaient posées les bases de l'immunologie de la transplantation. Depuis cette date et jusqu'à la fin des années 80, quelques dizaines d'essais cliniques de xénotransplantations ont été menés². Si quelques sujets ont survécu plusieurs mois avec une greffe animale, ces essais aboutirent à un échec qui tempéra l'intérêt des transplantateurs pour cette approche³.

Cependant, depuis l'introduction dans les années 80 de la ciclosporine⁴, les allotransplantations se développent de façon spectaculaire. Le succès des allogreffes a pour conséquence que la demande de greffe d'organes, de tissus et de cellules excède de beaucoup l'offre au point que certains patients meurent alors qu'ils figurent sur une liste d'attente. C'est en partie cette grave pénurie d'organes qui suscite le regain d'intérêt actuel pour les xénotreffes⁵.

Le deuxième facteur favorisant le développement des xénotransplantations est l'avènement du génie génétique⁶. Les premières tentatives de xénotransplantations furent menées avec des organes de primates car, dans les années 70, les scientifiques savaient déjà que les organes d'espèces génétiquement proches de l'être humain avaient moins de risques d'être rejetés par l'organisme du receveur. Ces organes de primates comportaient pourtant plusieurs désavantages importants. La longue période de gestation des grands singes, le nombre limité d'individus par portée, la petite taille de leurs organes, leur coût relativement élevé, et surtout le risque plus important de transmission de virus de par la proximité génétique des espèces représentaient autant d'obstacles au développement des xénotransplantations. Ce n'est que récemment, avec le développement du génie génétique, qu'il est devenu possible d'utiliser des organes d'espèces génétiquement éloignées, plus propices à l'élevage et mieux adaptées en taille, en les modifiant génétiquement. C'est ce que les scientifiques ont commencé à faire, principalement avec des organes de porcs.

Pourtant, comme le confirment les protocoles actuels dans ce domaine, il reste encore beaucoup de travail aux scientifiques pour tenter de venir à bout des barrières

² Cf. Taniguchi S., Cooper DKC, Clinical xenotransplantation : Past, present and future, In : Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1997, n°79, p. 13ss. Voir également, Mosimann F., Xénotransplantation d'organes : aspects historiques, In : Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1998, n°24, p. 927ss.

³ Cf. par exemple Reemtsma K., McCracken BH, Schlegel JU, et al., Renal heterotransplantation in man, In : Annals of Surgery, 1964, n°160 p. 384ss. Voir aussi, Reemtsma K, Renal heterotransplantation, In : Advances in Surgery, 1966, n°2, p. 285ss. Voir également, Starzl TE, Fung JJ., Tzakis A., et al., Baboon to human liver transplantation, In : Lancet, 1993, n°341, p. 65ss. Voir encore, Starzl TE., Tzakis A., Fung JJ., et al., Prospects of clinical xenotransplantation, In : Transplantation Proceedings, 1994, n°26, p. 1082ss. Voir enfin, Bailey LL., Nehlsen-Cannarella SL., Concepcion W. Jolley WB., Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate, JAMA, 1985, n°254, p. 3321ss.

⁴ Puissant immunosuppresseur, la ciclosporine permet d'éviter en partie les rejets différés dans le cadre de xénotransplantations.

⁵ Cf. Hüsing B., Engels E.-M., Frick T., Menrad K., Reiss T., Xenotransplantation, Rapport TA 30/1998 du Conseil suisse de la science, Bern, 1998, p. 15.

⁶ Cf. par exemple Mosimann F., Xénotransplantation : Quelques repères, In : Médecine et Hygiène, 1998, n°2214, p. 1346ss.

immunologiques⁷, infectieuses⁸, anatomique et physiologiques⁹ qui rendent pour le moment la greffe d'un organe de porc sur un être humain très difficile. Les xénotransplantations de tissus et de cellules ont, quant à elles, une réalité clinique quelque peu différente. Si le transfert d'organes entiers demeure encore insatisfaisant, celui de cellules ou de tissus d'origine animale enregistre maintenant ses premiers succès¹⁰. C'est d'ailleurs principalement suite à l'avancement de ce type de xéno greffes que les xénotransplantations retiennent plus particulièrement l'attention.

Enfin, il faut remarquer, ces dernières années, le développement de systèmes de foie dit « bioartificiel ». Il s'agit avant tout de systèmes extracorporels dans lesquels sont utilisées des xéno cellules. Le but de ces systèmes n'est pas de remplacer la transplantation, mais d'attendre un greffon dans de meilleures conditions et d'améliorer la survie de patients après transplantation. Seules les xéno cellules porcines peuvent être utilisées à l'heure actuelle¹¹.

1.2 Les développements juridiques

Face au développement des recherches dans le domaine des xénotransplantations, la Suisse, comme de nombreux autres pays en Europe et dans le monde, est en plein effort normatif¹². Tantôt ces pays se prononcent pour un moratoire, tantôt ils se dirigent sur la voie de l'autorisation contrôlée. En Suisse, comme ailleurs, l'élaboration des réglementations vise avant tout à assurer la protection des sujets de recherche humains et animaux ainsi que celle du reste de la population et de son environnement contre les risques liés au développement de cette nouvelle technologie¹³.

Les risques que présente cette nouvelle technologie sont aujourd'hui encore difficilement évaluables. Pour cette raison, dans la mesure où les autorités ne choisissent pas le moratoire¹⁴,

⁷ Il s'agit essentiellement des problèmes liés au rejet suraigu, au rejet vasculaire retardé, au rejet cellulaire et au rejet chronique. Cf. à ce sujet Seebach J. D., Candinas D., Immunologische Abstoßung von Xenotransplantaten: Mechanismen und therapeutische Strategien, In: In: Potential und Risiken der Xenotransplantation, Hrsg. Seebach J.D., Candinas D., Largiadèr F., 2000, Bern, p. 86ss. Voir également, Mosimann F., Xénotransplantation : Quelques repères, In : Médecine et Hygiène, 1998, n°2214, p. 1346ss.

⁸ C'est sur point que les débats sont les plus nourris actuellement. La peur qui motive ces débats est que des agents infectieux nouveaux, en particulier viraux, infectent l'être humain dans le cadre d'essais cliniques.

⁹ Cf. par exemple, Hammer C., Thein E., Physiologische Barrieren zur erfolgreichen Xenotransplantation, In: Potential und Risiken der Xenotransplantation, Hrsg. Seebach J.D., Candinas D., Largiadèr F., 2000, Bern, p. 80ss. Comme le fait remarquer Mosimann, « La xénotransplantation représente la transgression de barrières entre espèces qui ont mis des millions d'années à se dresser. Dans un tel contexte, il n'est donc pas absurde de se demander, par exemple, si les organes thoraciques d'un quadrupède répondront à long terme aux besoins d'un bipède ». Cf. Mosimann F., Xénotransplantation : Quelques repères, In : Médecine et Hygiène, 1998, n°2214, p. 1346ss.

¹⁰ Cf. Rapport explicatif concernant la Loi sur la transplantation (ci-après : Rapport explicatif), p. 19. On trouve ce rapport sur Internet : <http://www.admin.ch/bag/transpla/gesetz/f/index.htm>

¹¹ Cf. Samuel D., Essais cliniques utilisant des xéno cellules. Leur place dans le traitement de l'hépatite fulminante, Pathologie Biologie, 2000, p. 407ss.

¹² A ce sujet, voir le rapport de l'OCDE de 1999 : Xénotransplantation, International Policy Issues.

¹³ Cf. Rapport explicatif de l'avant-projet de Loi fédérale sur la transplantation, p. 15.

¹⁴ C'est le cas d'une proposition de l'assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe (Recommandation 1399) qui demande au Comité des ministres des Etats membres qu'il ratifie cette convention. Cf. site Internet : <http://stars.coe.fr/ta/ta99/FREC1399.HTM>

elles essaient grâce à une réglementation détaillée, de prévoir des principes de prudence, des contrôles de qualité et bien évidemment la répartition des responsabilités dans ce domaine.

En Suisse, cette réglementation s'organise principalement sur deux axes. Premièrement, des dispositions spécifiques sont adoptées en matière de xénotransplantation dans le cadre de la législation existante, celle-ci faisant également l'objet d'une interprétation particulière afin de pouvoir s'appliquer en la matière sans être amendée. Nous verrons plus bas en quoi consistent ces adaptations du droit suisse. Deuxièmement, il est envisagé depuis plusieurs années¹⁵ d'élaborer une loi cadre en matière de transplantation et de xénotransplantation. Un avant-projet de loi a été soumis en consultation et devrait être prochainement transmis aux Chambres.

2. La qualification juridique des xénotransplantations

2.1 Généralités

Selon l'avant-projet de loi sur la transplantation et conformément à la terminologie retenue dans la littérature scientifique, la xénotransplantation se définit comme : « la transplantation sur l'être humain d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale »¹⁶.

Avant d'aborder la réglementation proprement dite, nous allons traiter ici de la qualification juridique des xénotransplantations. Cette partie repose sur une analyse des risques soulevés par cette nouvelle technologie. Il s'agit d'une analyse essentielle dans la mesure où, pour déterminer les normes juridiques pertinentes, il convient d'identifier, parmi les biens promus et protégés par notre ordre juridique, ceux qui sont potentiellement menacés par les xénotransplantations. En ce qui concerne les animaux ressource, nous considérerons uniquement les risques générés par l'utilisation des porcs transgéniques. L'alternative consistant en l'utilisation de primates non-humain est pour l'instant rejetée de façon quasi unanime par le monde scientifique en raison de risques infectieux accrus pour le receveur, de problèmes d'approvisionnement ainsi que pour des raisons éthiques¹⁷.

Lorsque nous aurons déterminé les risques potentiels des xénotransplantations, nous verrons comment les xénotransplantations peuvent être qualifiées par deux domaines distincts. D'une part, les xénotransplantations relèvent, du fait des risques épidémiologiques qu'elles représentent, du domaine de la santé publique. D'autre part, la xénotransplantation est une technique qui relève de la recherche avec l'être humain¹⁸. A ce titre, elle est soumise aux conditions générales posées par notre ordre juridique en vue de la protéger les sujets humains.

¹⁵ Cf. L'historique de cette discussion dans la section 4, consacrée à l'analyse socio-politique de la situation des xénotransplantations en Suisse.

¹⁶ Cf. article 2 de la l'avant-projet de Loi fédérale sur la transplantation. On trouve cet avant-projet sur Internet : <http://www.admin.ch/bag/transpla/gesetz/f/index.htm>. Sont ainsi exclus du domaine des xénotransplantations, les transplantations de tissus ou de cellules fœtales, mais également les tissus et cellules dévitalisés.

¹⁷ Cf. par exemple, Swedish Committee on Xenotransplantation, *From one species to another – transplantation from animals to humans*, 1999, Stockholm. Cf. également Council of Europe, *Report from the Working Party on Xenotransplantation*, 7th of July 2000, Strasbourg, p. 7.

¹⁸ Malgré le fait que la recherche commence toujours en laboratoire, nous ne traiterons ici qu'indirectement des recherches en laboratoire. Nous nous intéresserons plutôt à la recherche menée dans le cadre des essais cliniques de xénotransplantation.

2.2 Risques et analyse des risques dans le domaine des xénotransplantations

a) Les risques

Malgré les recherches menées récemment, il reste toujours difficile d'estimer les risques réels d'infection ou d'épidémie suite à une xénotransplantation¹⁹. Un grand nombre de listes de "pathogènes potentiels du porc à l'être humain" a déjà été établi(es) dans la littérature scientifique²⁰. Ces listes vont de la récession des organismes potentiellement capables de causer des maladies chez les patients receveurs à celles regroupant l'ensemble des organismes causant des infections chez le porc.

Comme le rappelle le Dr. Jörg Seebach, "Bei der Xenotransplantation handelt es sich im Vergleich zur Allotransplantation nicht prinzipiell um neuartige Risiken"²¹. En effet, la transmission de pathogènes, le risque d'infection, l'apparition de tumeurs suite à l'immunosuppression, la défaillance ou le rejet de l'organe se produisent également lors d'allotransplantations. Un des problèmes majeurs des traitements immunosuppresseurs est que le système immunitaire du patient devient moins apte à réagir contre un grand nombre d'infections mortelles et de cancers²². Ces problèmes constatés pour des allogreffes pourraient être plus importants encore chez les receveurs de greffes animales en raison de la nécessité d'atteindre des niveaux plus élevés d'immunosuppression engendrant un développement de pathogènes nouveaux provenant d'animaux²³. En 1994, le *New England Journal of Medicine* rapportait les résultats d'une étude multicentrique comparant différents médicaments immunosuppresseurs dans le cadre de transplantations hépatiques. Indépendamment du

¹⁹ Une littérature aussi importante que variée témoigne de cette difficulté. Cf. par exemple: Dobson R., Cloning of pigs bring xenotransplants closer, In: *British Medical Journal*, 2000, n°7238, p. 826. Cooper DKC., Groth CG., McKenzie IFC, Xenotransplantation - This new form of treatment might benefit millions, In: *British Medical Journal*, 2000, n°7238, p. 868. Seebach JD., Candinas D., Largiadèr F. (eds), *Xenotransplantation: Potential und Risiken 2000*, Zürich. Goldman E., Xenotransplantation - Public health risk must not be dismissed, In: *British Medical Journal*. 320(7238):868, 2000 Mar 25. Fano A., Xenotransplantation - Public health risk must not be dismissed, In: *British Medical Journal*. 320(7238):869, 2000 Mar 25. Vanderpool HY., Xenotransplantation - Reply, In: *British Medical Journal*. 320(7238):869, 2000 Mar 25. Bramstedt KA., Arguments for the ethical permissibility of transgenic xenografting, In: *Gene Therapy*. 7(8):633-634, 2000 Apr. Gunzburg WH., Salmons B., Xenotransplantation: is the risk of viral infection as great as we thought? In: *Mol Med Today* 2000 May;6(5):199-208. Fiane AE., Mollnes TE., Degre M., Pig endogenous retrovirus--a threat to clinical xenotransplantation? In: *APMIS*. 2000 Apr;108(4):241-50.

²⁰ Cf. par exemple Julvez J., Vannier P., Risques et gestion des risques liés aux xéno-greffes, In : *Pathologie Biologie*, 2000, p. 399ss. Voir également, Alexander T., Xenotransplantation - Infection risks, In : *Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation : Animal Tissue into Humans. A Report*. Leitung : Ian Kennedy, 1996, Norwich, p. 202s. Voir encore, Vannier P., Carriole R., Xéno-greffes et probabilité du risque viral zoonotique : réflexions à partir de la maîtrise sanitaire des porcs exempts d'organismes pathogènes spécifiés et analyse du risque, In : *Pathologie Biologie*, 2000, p. 389ss.

²¹ Dr. med. Jörg Seebach, Universitätsspital Zürich, Labor für Transplantations-Immunologie, Expertise rendue dans le cadre du groupe XénoCH.

²² Voir, Fishman JA., Rubin RH., Infection in the organ transplant patient, In : *New England Journal of Medicine*, 1998, p. 1741ss ; voir aussi OCDE, *Xenotransplantation, International Policy Issues*, 1999, Paris, p. 25ss ; voir encore Bach FH., Fishman J., Daniels N. Proimus J. Anderson B., Carpenter CB. et al., Uncertainty in xenotransplantation : individual benefit versus collective risk, In : *Nature Medicine*, 1998, p. 141ss.

²³ Cf. Fishman JA., Infection in xenotransplantation, In : *British Medical Journal*, 2000, p. 717ss.

médicament utilisé, des infections majeures apparurent chez 39% des sujets dans l'année suivant la transplantation²⁴.

Les agents pathogènes susceptibles d'être transmis par le porc sont des parasites, des bactéries, des virus, des champignons ou des prions. Parmi ceux-ci, une grande partie des parasites, des bactéries, des champignons et quelques virus peuvent être diagnostiqués et soit exclus au niveau de l'élevage des animaux de rente soit traités efficacement chez le receveur du transplant²⁵. Ce qui distingue cependant une situation de post-xenotransplantation d'une situation traditionnelle de promiscuité entre l'homme et l'animal de rente est la présence continue de cellules provirales favorisant une transmission efficace du virus dans l'organisme du receveur²⁶.

Comme le relève un rapport de l'OCDE²⁷, malgré un élevage effectué en milieu contrôlé, un certain nombre de bactéries et champignons peuvent perdurer dans les tissus interstitiels de l'animal. Parmi ceux-ci, *Toxoplasma gondii*, *Leptospira interrogans* et *Aspergillus fumigatus*.

Certaines infections virales du porc sont zoonotiques et plusieurs espèces virales sont liées aux espèces affectant l'être humain²⁸. Cependant, ces virus ne sont certainement pas les plus problématiques dans la mesure où ils sont relativement bien connus et maîtrisés. L'infection la plus menaçante serait une infection à la fois difficile à diagnostiquer et difficile à éliminer chez l'animal donneur et qui serait susceptible de causer une maladie chez l'être humain²⁹. Les rétrovirus endogènes du porc rassemblent la plupart de ces caractéristiques. Il s'agit de provirus ayant formé une association stable et permanente avec une cellule hôte en intégrant son génome viral (généralement en plusieurs copies) dans le génome de la cellule hôte. Si la cellule infectée est une cellule germinale, cette association peut être transmise à des générations futures³⁰.

Ces provirus se retrouvent chez tous les vertébrés et une partie importante du génome des vertébrés est composé de génome proviral à l'état inactivé, signe d'anciennes infections de la lignée germinale. De nombreux virus endogènes existent chez le porc comme chez les autres animaux qui seraient susceptibles de fonctionner comme animaux ressource. Cependant, la plupart d'entre eux sont défectueux, seule une partie sont infectieux et capables de s'exprimer dans le greffon et probablement très peu risquent de produire une maladie chez le receveur³¹. Malgré cela, quelques virus endogènes et en particulier les plus récents pourraient être réactivés et générer des infections. Ce processus pourrait se produire de façon "silencieuse", à savoir l'infection pourrait se produire sans manifestation de signes cliniques. Dans ce cas,

²⁴ Cf. The US Multicenter FK506 Liver Study Group, A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation, In : *New England Journal of Medicine*, 1994, p. 1110ss.

²⁵ Cf. Hüsing B., Engels E.-M., Frick T., Menrad K., Reiss T., Xenotransplantation, Rapport TA 30/1998 du Conseil suisse de la science, Bern, 1998, p. 72.

²⁶ Cf. Thali M., The Potential for Viruses to Transfer from Xenograft to host Tissue (and vice versa), In: *Potential und Risiken der Xenotransplantation*, Hrsg. Seebach J.D., Candinas D., Largiadèr F., 2000, Bern, p. 139.

²⁷ OCDE, Xenotransplantation, International Policy Issues, 1999, Paris, p. 36s.

²⁸ Comme par exemple celui de l'Influenza A.

²⁹ Cf. Stoye J.P., Provirus pose potential problems, In: *Nature*, 1997, p. 126ss.

³⁰ Cf. Thali M., The Potential for Viruses to Transfer from Xenograft to host Tissue (and vice versa), In: *Potential und Risiken der Xenotransplantation*, Hrsg. Seebach J.D., Candinas D., Largiadèr F., 2000, Bern, p. 139.

³¹ Mölling K., Viren als Gefahr bei der Xenotransplantation, In: *Potential und Risiken der Xenotransplantation*, Hrsg. Seebach J.D., Candinas D., Largiadèr F., 2000, Bern, p. 130ss.

l'agent resterait indétecté pendant toute la vie du receveur, pourrait se diffuser à grande échelle avant d'être détecté et affecter la santé des générations futures. Les risques infectieux pour les receveurs seraient accrus du fait de la modification génétiques des cellules, tissus ou organes greffés. Or il n'existe pour le moment aucune technique permettant d'éliminer des rétrovirus endogènes d'un donneur ou d'un receveur. Même s'il était possible d'utiliser des vaccins pour prévenir une infection chez le receveur, ce vaccin serait d'aucune efficacité pour prévenir la présence de tels virus chez l'animal donneur³².

Dernièrement, Robin Weiss et al.³³ ont démontré que certaines familles de rétrovirus endogènes porcins sont capables d'infecter des cellules humaines in vitro. Cela ne signifie certes pas qu'une infection se produira inmanquablement in vivo en cas de xénotransplantation, ni que ces virus seraient capables de provoquer des maladies chez l'homme. Cependant, ce risque, bien que probablement faible, n'est pas nul et doit absolument être pris en compte. La possibilité d'un scénario catastrophe, selon lequel de nouvelles maladies infectieuses pourraient être transmises aux receveurs, à leurs proches, au personnel hospitalier et même à la population, ne peut pas être formellement écartée à l'heure actuelle³⁴.

Une étude à grande échelle sur 160 patients, a été conduite par la société Novartis avec la participation de plusieurs hôpitaux et administrations publiques. Toutes ces personnes ont été traitées avec des cellules ou des organes vivants de porcs (xénotransplantations in vivo ou ex-vivo). Aucune infection n'a été décelée malgré la mise en évidence d'ADN de PERV (Porcine Endogenous Retroviruses) chez certains patients³⁵.

Ces découvertes et constatations soulèvent quelques questions clefs auxquelles il faudra répondre afin de déterminer si les rétrovirus endogènes sont une source de risque pour l'individu transplanté ainsi que pour l'ensemble de la population: ce rétrovirus est-il capable d'infecter les cellules humaines et de se répliquer à hautes doses? Peut-il être transmis dans la lignée germinale et s'exprimer dans les greffons? Est-il capable d'infecter un receveur? Peut-il être transmis du receveur à d'autres humains? Est-il pathogène pour l'être humain?

b) L'analyse des risques

Comme le rappellent Vanier et Carriole³⁶, l'analyse du risque doit s'aborder de manière scientifique selon un schéma classique. Elle consiste en:

³² OCDE, Xenotransplantation, International Policy Issues, 1999, Paris, p. 36.

³³ Cf. Patience C., Takeuchi Y., Cosset F.L., Weiss R.A., Packaging of endogenous retroviral sequences in retroviral vectors produced by murine and human packaging cells, In: Journal of Virology, 1998, p. 2671ss. Takeuchi Y., Patience C., Magre S., Weiss R.A., Banerjee P.T., Le Tissier P., et al., Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus, Journal of Virology, 1998, p. 9986ss. Patience C., Takeuchi Y., Weiss R.A., Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs, In: Nature Medicine, 1997, p. 276ss.

³⁴ Cf. par exemple Dr. med. Jörg Seebach, Universitätsspital Zürich, Labor für Transplantations-Immunologie, Expertise rendue dans le cadre du groupe XénoCH. Cf. également, Aynaud J. M., Les risques infectieux en xénotransplantation, quels sont-ils et comment les maîtriser ? In : Pathologie Biologie, 2000, p. 387ss.

³⁵ Des données récentes semblent établir que malgré la présence d'un grand nombre de séquences virales fragmentaires dans les cellules humaines infectées in vitro, il n'existerait que peu de copies entières de l'ADN virale capable de produire des virus. Cf. Fishman J.A., Infection in xenotransplantation, In: British Medical Journal, 2000, p. 717ss.

³⁶ Cf. Vannier P., Carriole R., Xénogreffes et probabilité du risque viral zoonotique : réflexions à partir de la maîtrise sanitaire des porcs exempts d'organismes pathogènes spécifiés et analyse du risque, In : Pathologie

- l'appréciation du risque
- la gestion de ce risque
- la communication relative au risque

L'appréciation du risque se déroule en six étapes³⁷:

- identification du danger: identification des agents pouvant être présents chez l'animal donneur et pouvant être pathogènes pour l'homme (bactéries, virus, parasites ou autres; bien connues et recensées chez le porc, ce qui n'est pas forcément le cas d'autres espèces animales).
- appréciation de l'émission: description et quantification de l'émission par l'animal donneur d'un agent pathogène. La présence de séquences endogènes rétrovirales et leur signification pose par exemple des problèmes tout particuliers.
- appréciation de l'exposition: estimation qualitative et quantitative des probabilités d'exposition à l'agent infectieux.
- risque de transmission ad-hr³⁸: appréciation du risque de transmission d'agents présents chez l'animal donneur à l'homme receveur.
- appréciation des conséquences: appréciation de la pathogénicité des agents transmis
- quantification du risque: estimation de la probabilité pour ce risque de se réaliser
- évaluation du risque: estimation finale du risque, sur la base de tous les éléments connus et inconnus. Cette estimation devrait également être comparée à des risques acceptés ou refusés dans d'autres domaines.

L'appréciation du risque dans le domaine des xénotransplantations reste cependant une tâche difficile. Comme le souligne le rapport de l'OCDE de 1999, "First (...), it represents a spectrum of procedures that may represent a spectrum of risks. Transplants using different cells or tissues, different strains of donor animals, different genetic or immunological manipulations of the donor, or different immunological conditioning regimens (for host donor) are not equivalent in terms of infection risk and must be evaluated individually. At present, science appears unable to verify assumptions about variation in risk associated with specific procedures. Second, the safety issues transcend concern for the individual recipient and require considering the probability of generating variants capable of infecting the general public. Third, there is a high degree of uncertainty for assigning probabilities of an infectious event in xenotransplantation for the following reasons (...): Many of the viruses of concern in xenotransplantation are not of major significance in veterinary medicine so that new assay systems have to be developed; xenotransplantation may overcome the natural barriers to infection, particularly the mucosal barrier, so that organisms can spread more easily in the human host, thereby obviating the need for a vector to transmit infection; administration of

Biologie, 2000, p. 389ss. Voir également, Cerf O., Sanaa M., Dufour B. Toma B., Nomenclature proposée pour l'analyse du risque en santé humaine et animale, In : Epidémiologie et santé animale, 1996, p. 35ss.

³⁷ Cf. par exemple: Council of Europe, Report of the Working Party on Xenotransplantation, 7th of July 2000, Strasbourg, p. 24ss. Cf. également, Hüsing B., Engels E.-M., Frick T., Menrad K., Reiss T., Xenotransplantation, Rapport TA 30/1998 du Conseil suisse de la science, Bern, 1998, p. 78ss. Cf. encore, Commission of the European Communities, Communication from the commission on the precautionary principle, Annex III, 02.02.2000, COM (2000) 1.

³⁸ Animal donneur – Homme receveur.

immunosuppressant may enhance the activation of pathogens; organisms carried by the xenograft may not be pathogens in the natural host but may become pathogenic in the human recipient; novel unknown animal-derived organisms could cause unknown clinical syndromes and would escape early detection; strategies to alter the components of the immune response in the recipient or in the donor may alter the host's susceptibility to organisms..."³⁹

D'autres scientifiques résumant plus abruptement leur appréciation des risques de la xénotransplantation: "Eine Quantifizierung des Risikos ist nicht möglich, da es dazu keine Daten, sondern nur Meinungen gibt"⁴⁰; ou en ce qui concerne les risques de transmission virale de l'animal à l'homme dans le cadre d'une xénotransplantation: "It remains impossible to quantify how likely it is that certain modifications of donor animals will lead to a cross-species transfer of virus"⁴¹.

Afin d'assurer une bonne gestion du risque, les risques viraux et infectieux doivent être gérés à partir du concept de qualité de l'élevage d'origine. Toutes les phases doivent être maîtrisées sur le plan sanitaire⁴²:

- la production (contrôle et sélection des animaux donneurs et bonnes pratiques de production par exemple⁴³)
- l'élevage (contrôle des conditions d'élevage comme l'adéquation de l'installation et la nourriture, le personnel qui s'en occupe)
- l'abattage et le prélèvement des organes et des tissus destinés à la xénotransplantation ou à la xénogreffe (règles de bonnes pratiques par exemple).

Enfin, comme le rappelle le rapport de l'OCDE, il est également indiqué de développer des stratégies propres à diagnostiquer dans les greffons et chez les receveurs la présence d'organismes infectieux connus ou non. A cette fin, l'archivage et l'analyse des tissus du donneur et du receveur avant et après la xénotransplantation représentent une mesure essentielle dans la prévention et la gestion des risques. Ces mesures impliquent un consensus préalable sur les organismes présentant le plus de risques et pour lesquels des tests devraient être développés et standardisés. Un programme de gestion du risque implique également le consentement du patient pour un monitoring à long terme, un consentement du patient et des personnes de contact pour des études épidémiologiques, voire pour un diagnostic et une thérapie en cas de résultat "positif"⁴⁴.

³⁹ OCDE, Xenotransplantation, International Policy Issues, 1999, Paris, p. 34s.

⁴⁰ Expertise fournie dans le cadre du groupe XénoCH par le Dr. med. Jörg Seebach, Universitätsklinikum Zürich, Labor für Transplantations-Immunologie.

⁴¹ Cf. Thali M., The Potential for Viruses to Transfer from Xenograft to host Tissue (and vice versa), In: In: Potential und Risiken der Xenotransplantation, Hrsg. Seebach J.D., Candinas D., Largiadèr F., 2000, Bern, p. 139s.

⁴² Voir à ce sujet, Vannier P., Carriole R., Xénogreffes et probabilité du risque viral zoonotique : réflexions à partir de la maîtrise sanitaire des porcs exempts d'organismes pathogènes spécifiés et analyse du risque, In : Pathologie Biologie, 2000, p. 389ss.

⁴³ Cf. Julvez J., Summary of principles of good practice for the production of pigs used for xenotransplantation. A report of the expert committee on xenotransplantation, In : Pathologie Biologie, 2000, p. 443ss.

⁴⁴ OCDE, Xenotransplantation, International Policy Issues, 1999, Paris, p. 35.

2.3 La santé publique

En raison des risques qu'elles peuvent représenter pour la santé de la population, les xénotransplantations doivent être rattachées à la législation en matière de santé publique et plus exactement à la législation prévoyant la protection de la population contre les épidémies.

Une des préoccupations principales des instances d'autorisation et de surveillance des essais de xénotransplantations est le risque de transmission à l'être humain d'agents pathogènes d'origine animale. Dans ce cadre, il y a lieu de tenir compte du danger d'infection non seulement pour le receveur, mais aussi pour les personnes en contact avec lui et pour la population en général.

Pour cette raison, la législation suisse, comme la plupart des autres législations nationales, prévoit un système de contrôle et d'autorisation pour tout essai clinique de xénotransplantation.

2.4 La recherche impliquant des êtres humains

Si les xénotransplantations appartiennent bien au domaine de la médecine, cette qualification n'est pas suffisante pour le juriste. Dans son ouvrage de référence, Robert J. Levine⁴⁵ délimite clairement la « pratique » de la « recherche » médicale. Cette même distinction est d'ailleurs reprise dans le Rapport Belmont⁴⁶, dans l'Enoncé de politique des trois conseils du Canada concernant la recherche avec des êtres humains⁴⁷ ainsi que chez la plupart des auteurs dans ce domaine⁴⁸.

La « pratique médicale » se définit en règle générale comme un ensemble d'interventions qui ont pour unique objectif de protéger, de maintenir ou d'améliorer l'état de santé et le bien-être du patient et dont on peut attendre une réussite. Quant au terme « recherche médicale », il désigne toute investigation systématique dans le domaine médical, menée conformément à un protocole préétabli et conçu de manière à développer, à confirmer ou à élargir des connaissances généralisables ou reproductibles. S'il n'est pas exclu qu'un protocole de recherche profite à la santé d'un sujet de recherche humain, ce n'est pas le but premier d'une recherche que de traiter des patients. C'est là une des différences fondamentales entre la recherche et la pratique médicale. Alors que le médecin est tenu de viser le seul intérêt thérapeutique de son patient, le médecin-investigateur, n'a en général pas pour premier objectif de traiter ses sujets de recherche. Il est une sorte d'agent double devant aussi bien préserver les intérêts des sujets de recherche que ceux de la recherche elle-même. Deuxième différence essentielle entre pratique et recherche médicale, l'investigateur ne dispose pas, en règle générale, de la marge de manœuvre qui appartient au médecin en tant que thérapeute. Le

⁴⁵ Levine R. J., *Ethics and Regulation of Clinical Research*, 2nd ed., Baltimore, Munich, 1986 (cité ci-après Levine R. J., *Regulation*).

⁴⁶ National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, DHEW Publication No. (OS) 78-0012. Traduction in : *Médecine et expérimentation, Cahiers de Bioéthique* 4, Centre bioéthique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, 1982, p. 234ss.

⁴⁷ Cf. site Internet : <http://www.sshrc.ca/english/programinfo/policies/ethics.htm>

⁴⁸ Cf. par exemple Sprumont D., *La protection des sujets de recherche, notamment dans le domaine biomédical*, Berne, 1993. Voir également Caulfield T., *Wishful Thinking : Defining Medically Necessary*, *Health Law Journal* n°4, 1996.

protocole de recherche impose des règles de conduite dont l'investigateur ne peut s'écarter sans remettre en cause la fiabilité scientifique de l'essai.

Parallèlement à la subdivision entre catégories de « pratique médicale » et « recherche », Levine⁴⁹ établit une distinction entre trois types d'activité dans le domaine de la médecine : premièrement, les « pratiques non validées » ; deuxièmement, les « études pilotes » et troisièmement les « pratiques pour le bénéfice d'autrui ». Alors qu'elles sont conçues uniquement pour améliorer le bien être d'un patient, les « pratiques non validées » ne correspondent pas à la définition de la pratique médicale car on ne peut affirmer avec certitude qu'elles ont des chances raisonnables de succès. Autrement dit, il s'agit d'un « acte accompli pour le bénéfice direct et immédiat de celui qui le reçoit, mais qui, sur le plan scientifique, n'a pas encore complètement fait ses preuves »⁵⁰. Ce type d'activité étant mené uniquement dans l'intérêt du patient, il faut les évaluer selon les normes applicables à la pratique médicale. C'est, par exemple, le cas des thérapies de la dernière chance, c'est-à-dire des traitements dont la sûreté ou l'efficacité n'est pas encore reconnue qui sont administrés, en l'absence de traitements alternatifs, à des patients souffrant d'une affection mortelle ou pouvant causer de graves séquelles.

Si un médecin désire étendre l'utilisation d'une pratique non validée à un certain nombre de patients, il lui faudra alors soit développer un protocole de recherche, soit présenter devant un comité d'éthique de la recherche une « étude pilote ». De manière générale, les études pilotes servent à déterminer la pertinence d'une méthode que l'on se propose d'utiliser dans un protocole de recherche. Elles visent à gagner du temps, mais également à réduire les risques ainsi que le nombre de sujets de recherche qui seraient nécessaires à l'élaboration d'un protocole de recherche. Ces études ne sont cependant pas conçues pour fournir des connaissances généralisables du type de celles attendues d'une recherche et ne peuvent donc pas remplacer un protocole de recherche.

Enfin, les « pratiques pour le bénéfice d'autrui » sont des actes médicaux qui, bien qu'ils aient des chances raisonnables de succès, ne sont ni exécutés uniquement pour le bénéfice du patient, ni dans le but de développer ou d'élargir des connaissances généralisables. Les actes entrant dans cette catégorie sont, par exemple, le don d'organes, de tissus ou de cellules. Les bénéficiaires peuvent être la société en général et le patient en particulier (dans le cas des vaccinations par exemple), ou uniquement la société (dans le cas d'une mise en quarantaine).

Contrairement à certaines transplantations d'organes, de tissus ou de cellules qui sont devenues des pratiques courantes en médecine humaine et malgré les récentes avancées dans le domaine de la xénotransplantation cellulaire, les xénotransplantations se trouvent encore aujourd'hui à un stade où elles ne peuvent être considérées comme un traitement possible. Même si l'on espère améliorer l'état de santé et le bien-être des patients, l'objectif principal des essais de xénotransplantations reste de développer, de confirmer ou d'élargir des connaissances généralisables ou reproductibles. Il faut donc classer les xénotransplantations dans le domaine de la recherche. Ce cadre de la recherche avec des sujets humains se caractérise par une réglementation stricte visant d'une part la protection des sujets de recherche humains et d'autre part la qualité des résultats des essais cliniques.

⁴⁹ Cf. Levine R. J., Regulation, p. 4.

⁵⁰ Cf. Levine R. J., Regulation, p. 4.

3. La situation juridique des xénotransplantations en Suisse

3.1 Généralités

Comme nous l'avons vu ci-dessus les xénotransplantations relèvent, sur le plan de la qualification juridique, avant tout des domaines de la recherche avec l'être humain et de la santé publique. Si la législation sur la lutte contre les épidémies semble assez uniforme et simple à appréhender, il n'en va pas de même dans le domaine de la recherche avec l'être humain. Ce domaine n'est pas réglé pour l'instant de manière générale et uniforme en Suisse. Il est formé d'une multitude de réglementations disparates visant à normer les différents aspects des xénotransplantations.

Depuis que le peuple et les cantons ont accepté, le 7 février 1999, un nouvel article constitutionnel sur «la médecine de la transplantation»⁵¹, la réglementation des xénotransplantations est devenue du ressort de la Confédération. Toutefois, avant l'entrée en vigueur d'une loi fédérale sur la transplantation, les autres législations cantonales et fédérales dans ce domaine demeurent applicables.

Afin de décrire au plus proche la réglementation des xénotransplantations en Suisse, il convient de tenir compte aussi bien de la législation fédérale existante et en préparation que de la législation cantonale applicable dans l'intervalle. Nous nous baserons ainsi sur l'avant-projet de loi fédérale sur la transplantation et nous verrons de quelle manière les autres lois, fédérales et cantonales, réglementent provisoirement les xénotransplantations en Suisse.

Dans l'avant-projet de loi fédérale sur la transplantation, la réglementation des xénotransplantations s'articule en deux parties : d'une part, des dispositions concernant le domaine des xénotransplantations en général (articles 52 à 59) et, d'autre part, des dispositions concernant les essais cliniques de transplantation et de xénotransplantation (article 60 à 65). Comme le rappelle le rapport explicatif accompagnant l'avant-projet, «le projet de loi régit la xénotransplantation essentiellement du point de vue de la protection de l'être humain. Il s'agit en premier lieu de protéger le receveur ainsi que les personnes qui sont en contact avec le receveur et la population contre les risques d'infection. Il va cependant de soi que la question de la protection des animaux doit également être considérée. La dignité de la créature au sens de l'article 24 novies alinéa 3 de l'ancienne Constitution fédérale [120 Cst] doit également être prise en considération dans ce domaine. Cet aspect ne doit cependant pas être réglé par la loi sur la transplantation, mais par la loi du 9 mars 1978 sur la protection des animaux. La révision de la loi sur la protection des animaux prévue dans le cadre de Gen-lex prend également en considération la xénotransplantation»⁵².

Notre propos concernera principalement la protection de l'être humain. Nous exposerons d'abord les normes sur les xénotransplantations visant la protection de la santé publique, puis les normes sur les transplantations visant la protection des sujets de recherche. Dans un deuxième temps, nous nous pencherons sur les normes visant la protection des animaux dans le domaine des xénotransplantations.

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il paraît toutefois utile de rappeler de manière schématique les principales étapes de l'histoire récente de cette réglementation.

⁵¹ Cf. article 119a Cst.

⁵² Cf. Rapport explicatif, p. 115s.

- 21 juin 1984 : Interpellation Dirren (84.473) relevant le manque de clarté de la législation suisse dans le domaine du prélèvement et des greffes d'organes.
- 6 octobre 1986 : Postulat Jelmini (89.695) invitant le Conseil fédéral à examiner le domaine de la transplantation d'organe en vue d'établir une législation réglant les questions fondamentales.
- 7 décembre 1993 : La motion Thomas Onken (93.3573) demande l'interdiction du commerce d'organes humains.
- 28 février 1994 : La motion Hans Huber (94.3052) demande au Conseil fédéral d'élaborer des dispositions constitutionnelles et législatives afin de maîtriser les multiples problèmes juridiques et organisationnels liés à la transplantation d'organes.
- 9 décembre 1994 : Lettre de la Conférence des directeurs cantonaux des affaires sanitaires (CDS) au Conseil fédéral se prononçant pour l'adoption d'une réglementation fédérale en matière de médecine de la transplantation.
- 5 juin 1996 : Interpellation Margrith von Felten (96.3233) demandant un moratoire sur les xénogreffes.
- 15 août 1996 : Motion de la minorité de la Commission de la science, de l'éducation et de la culture du Conseil national (95.044) chargeant le Conseil fédéral d'établir un moratoire de 10 ans dans le domaine des xénotransplantations. Cette motion a été refusée par le Conseil national le 26 septembre 1996.
- 30 août 1996 : Un projet d'article constitutionnel sur la médecine de la transplantation entre en procédure de consultation auprès des milieux intéressés. Cet article constitutionnel prévoit la compétence de la Confédération pour la réglementation de la médecine de la transplantation (xénotransplantations comprises).
- 22 mai 1997 : Motion de la Commission de la science, de l'éducation et de la culture du Conseil national (96.419), transmise par le Parlement, invitant le Conseil fédéral à régler la xénotransplantation et à la soumettre provisoirement à autorisation. Le Conseil fédéral se déclare prêt à accepter la motion en précisant que l'introduction d'une autorisation impliquait une modification de l'arrêté fédéral du 22 mars 1996 sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants (RS 818.111).
- 10 octobre 1997 : Le Conseil national accepte la motion du 22 mai 1997 et décide le même jour de ne pas donner suite à l'initiative von Felten.
- 8 novembre 1997 : Motion de la Commission de la sécurité sociale et de la santé du Conseil national (97.3544) qui remet à l'ordre du jour la question d'un moratoire pour les questions de xénotransplantations déjà évoquées en 1996. Cette motion invite le Conseil fédéral à introduire dans l'arrêté fédéral une interdiction temporaire des transplantations d'organes animaux sur l'homme.
- 28 janvier 1998 : Le Conseil fédéral propose que la motion du 8 novembre 1997 soit transformée en postulat.
- 3 juin 1998 : Message aux Chambres du Conseil fédéral relatif à la modification de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants. Ce projet de modification vise à interdire la greffe sur

l'homme d'organes, de tissus et de cellules d'origine animale. Cette interdiction est prévue pour une période transitoire d'environ trois ans. Cette interdiction est assortie de deux dérogations. Les xéno greffes seraient permises dans le cadre d'essais cliniques autorisés par l'Office fédéral de la santé publique. Les xéno greffes de tissus et de cellules seraient permises hors du cadre des essais cliniques lorsqu'elles ne présentent pas, en l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques, des risques de maladies infectieuses pour la population et si elles ont une utilité thérapeutique.

- 7 février 1999 : Une forte majorité du peuple et des cantons accepte le nouvel article constitutionnel attribuant à la Confédération la compétence de réglementer le domaine de la médecine de la transplantation (xénotransplantations comprises)⁵³.
- Print/Aut 1999: Après avoir été débattue et acceptée devant le Conseil national (CN 04.03.1999 BO 123), la proposition de modification de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants du Conseil fédéral a été modifiée devant le Conseil des Etats (10.06.1999 BO 514). Se ralliant à la position de la Commission de la Sécurité sociale et de la santé publique chargée de l'examen préalable, le Conseil des Etats approuve un projet au terme duquel les xénotransplantations sont autorisées, mais à certaines conditions.
- 8 octobre 1999 : Les Chambres approuvent la modification de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants sous la forme du projet élaboré par le Conseil des Etats (FF 1999 7939). Le délai référendaire court jusqu'au 3 février 2000.
- Décembre 1999 : L'Office fédéral de la santé publique soumet à consultation des milieux intéressés jusqu'au 29 février 2000 un avant-projet de Loi fédérale sur la transplantation. Cet avant-projet a été élaboré par un groupe de travail interne à l'administration fédérale. Le domaine des xénotransplantations y est réglé de manière analogue à l'Arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants.
- Juillet 2000 : L'Office fédéral de la santé publique soumet à une consultation non-officielle auprès de quelques intéressés jusqu'au 31 août 2000 un avant-projet de modification de l'Ordonnance sur le contrôle du sang des produits sanguins et des transplants. Cette ordonnance règle les détails de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants. Elle distingue clairement entre les conditions d'autorisation pour les xénotransplantations dans le domaine d'un traitement standard et celles requises dans le cadre d'un essai clinique.
- 1^{er} juillet 2001 : Date annoncée de l'entrée en vigueur, d'une part, de la loi fédérale du 8 octobre 1999 portant modification de l'Arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants et, d'autre part, de la modification de l'ordonnance sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants.

⁵³ A l'époque, il s'agissait de l'art. 24 novies de la Constitution fédérale du 29 mai 1874 et depuis le 1^{er} janvier 2000, il s'agit de l'art 119a de la Constitution fédérale du 18 avril 1999, RS 101.

1^{er} janvier 2002 Date annoncée de l'entrée en vigueur de la Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, FF 2000 5689).

Ce rapide survol permet de réaliser la fragilité des positions et la nécessité de chercher un consensus allant au-delà des positions de principe.

3.2 La protection de la santé publique

a) La médecine de la transplantation

L'article 119a alinéa 1 de la **Constitution fédérale** stipule « La Confédération édicte des dispositions dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules. Ce faisant, elle veille à assurer la protection de (...) la santé ». Comme le fait remarquer le Conseil fédéral dans son Message aux Chambres⁵⁴, l'article 24 decies alinéa 1 de l'ancienne Constitution fédérale (qui correspond à l'art. 119a al. 1 Cst) s'applique également aux organes, tissus et cellules d'origine animale. Dans le cadre d'un essai de xénotransplantation, la protection de la santé vise en premier lieu la santé du receveur. Celui-ci doit être mis à l'abri d'une contamination par des agents pathogènes. Mais la protection de la santé vise également toutes les personnes dont la santé pourrait être touchée par cet essai de xénotransplantation⁵⁵.

L'article 119a alinéa 2 Cst pose le principe de la répartition équitable des organes. Dans le rapport explicatif de l'avant-projet de l'article 24 decies alinéa 2 de l'ancienne Constitution fédérale⁵⁶, le Conseil fédéral déclarait, assez légèrement d'ailleurs : « l'article constitutionnel ne s'applique qu'aux organes d'origine humaine. Si à l'avenir, les xénogreffes deviennent réalisables, on peut s'attendre à ce que les organes d'origine animale seront en nombre suffisant. Il ne sera donc pas nécessaire d'établir de règles d'attribution dans ce secteur, les organes pouvant être attribués selon les lois de l'économie de marché ». Par la suite, dans son message aux Chambres d'avril 1997⁵⁷, le Conseil fédéral est revenu sur cette prise de position en affirmant : « Des règles seront nécessaires pour attribuer des organes qui seront en nombre insuffisant, ce qui est le cas actuellement des organes humains, ou pour lesquels le marché libre pourrait, par exemple pour des raisons financières, conduire à des situations intenable (scénario possible des xénotransplantations). Le législateur sera donc habilité à établir des règles d'attribution des organes humains et des organes d'origine animale. Si la transplantation d'organes d'animaux devient possible un jour, on peut admettre qu'il y aura un nombre suffisant de ces organes et qu'on pourra renoncer à établir des règles et laisser jouer les lois du marché. Il n'est cependant pas possible de prévoir aujourd'hui que les lois du marché ne donneront pas lieu à des situations intenable. En effet, même en nombre suffisant, les organes d'origine animale seront très chers et des problèmes pourraient se poser tant que la transplantation n'est pas prise en charge par l'assurance maladie obligatoire. Il faut donc

⁵⁴ Cf. FF 1997 III 637

⁵⁵ Cf. FF 1997 III 639

⁵⁶ Cet article stipulait : « Elle [la Confédération] prévoit la gratuité du don et veille à ce que les organes soient attribués de manière équitable ». Cf. Département fédéral de l'Intérieur, Article constitutionnel sur la médecine de la transplantation. Rapport explicatif et projet d'article 24 decies Cst, Août 1996.

⁵⁷ Cf. FF 1997 III 613

que le législateur ait aussi la compétence de régler l'attribution des transplants d'origine animale »⁵⁸.

L'article 119a alinéa 3 Cst pose quant à lui les principes de gratuité du don d'organes, de tissus et de cellules et de l'interdiction du commerce d'organes. Il limite cependant ces principes aux organes humains et ne concerne donc pas les xénotransplantations.

Afin d'éviter les risques de contamination de la population, **l'avant-projet de Loi sur la transplantation** prévoit l'obligation d'obtenir une autorisation du service fédéral compétent pour quiconque entend greffer sur l'être humain des organes, des tissus ou des cellules d'origine animale dans le cadre d'un traitement standard ou d'un essai clinique. L'autorisation est délivrée à condition qu'un risque d'infection pour la population soit exclu compte tenu des dernières connaissances scientifiques et techniques dans le cadre d'un traitement standard (art. 52 al. 1 lit. a) et si un risque d'infection de la population peut être exclu selon de fortes probabilités compte tenu des dernières connaissances scientifiques et techniques dans le cadre d'un essai clinique (art. 62 al. 4 lit. a). On prévoit également toute une série d'obligations incombant aux détenteurs de telles autorisations afin de protéger la population contre le risque d'infection: monitoring à long terme, analyses d'échantillons, enregistrement et conservation des données, autopsie, information aux autorités... (art. 52 al. 2 et 62 al. 5). Afin d'éviter les risques d'infection du public il existe encore des obligations spécifiques quant à l'élevage des animaux ressource (art. 53) et au prélèvement et à la transplantation de leurs organes, tissus ou cellules (art. 54).

L'avant-projet de Loi sur la transplantation introduit également une responsabilité, incombant aux personnes privées comme aux collectivités publiques, pour mise en danger indépendante de toute faute (responsabilité causale) du fait de l'utilisation d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale dans un but de xénotransplantation. La condition de responsabilité comprend le prélèvement, la préparation, le stockage, le transport et la transplantation (art. 55). Cette responsabilité se prescrit par trois ans à compter du jour de la connaissance du dommage et de la personne responsable et, dans tous les cas, par 30 ans à compter du jour de la survenance du dommage ou du jour où celui-ci a pris fin (art. 57). L'auteur du dommage assume également le coût des mesures prises par les autorités compétentes en relation avec la survenance de ce dommage (art. 58). Le Conseil fédéral peut prévoir, dans le but de protéger la partie lésée, l'obligation pour les personnes utilisant des organes, des tissus ou des cellules d'origine animale de contracter une assurance-responsabilité civile privée et ses modalités (art. 56). Enfin, l'avant-projet de Loi sur la transplantation prévoit que le Conseil fédéral édicte les prescriptions de détail (art. 59).

b) La lutte contre les maladies transmissibles

En parallèle à l'article 119a Cst, l'article 118 de **la Constitution fédérale** déclare qu'il est du ressort de la Confédération, dans les limites de ses compétences, de prendre des mesures afin de protéger la santé :

« elle légifère sur:

- a. l'utilisation (...) des agents thérapeutiques, (...), des organismes, des produits chimiques et des objets qui peuvent présenter un danger pour la santé ;

⁵⁸ Cf. FF 1997 III 643

- b. la lutte contre les maladies transmissibles, les maladies très répandues et les maladies particulièrement dangereuses de l'être humain et des animaux ».

L'utilisation de transplants d'origine animale et, en particulier, de transplants génétiquement modifiés est soumise à la Loi fédérale sur la lutte contre les maladies transmissibles (**Loi sur les épidémies**)⁵⁹. Les autorités cantonales et fédérales sont chargées d'assurer la lutte contre les maladies transmissibles. Elles peuvent déléguer certaines tâches et attributions officielles à des organisations privées d'utilité publique (art. 1). Les laboratoires qui procèdent à des analyses de transplants doivent être titulaires d'une autorisation délivrée par l'Office fédéral de la santé publique (art. 5 al. 1 bis). Dans le but de protéger le public contre la dissémination d'agent pathogènes dangereux pour la santé, on soumet à autorisation toute dissémination à des fins de recherche ainsi que toute mise sur le commerce (art. 29 a). De plus, la loi sur les épidémies prévoit certaines obligations pour les personnes utilisant des organismes pathogènes. Ce sont principalement ces obligations qui touchent les personnes utilisant des organes, tissus ou cellules dans le cadre d'essais cliniques de xénotransplantation. Ces personnes doivent, premièrement, prendre toutes les mesures propres à empêcher tout dommage pour l'homme et les animaux (art. 29). Elles sont ensuite tenues de prendre toutes les mesures de confinement exigées par le danger qu'ils présentent (29 c). La Commission d'experts pour la sécurité biologique est chargée de conseiller le Conseil fédéral dans l'élaboration de prescriptions, dans les demandes d'autorisation ainsi que de formuler des recommandations ; elle peut également faire réaliser des expertises et des analyses (art 29 e al. 1). Elle est enfin chargée d'informer le public des principales connaissances acquises par un rapport annuel (art. 29 e al. 2). Remarquons encore ici que l'article 15 de cette loi prévoit la possibilité d'imposer des tests, des mesures de confinement ou des traitements à des personnes afin de prévenir la propagation d'une maladie. Cet article n'est cependant pas applicable s'il n'existe aucune indication ou suspicion que ces personnes excrètent des agents pathogènes. Il ne serait donc pas un moyen adapté pour forcer une personne ayant subi une xénotransplantation de se soumettre à un monitoring sur une longue durée.

L'utilisation de transplants d'origine animale implique également l'assujettissement à la **Loi fédérale sur les épizooties⁶⁰ et à son ordonnance d'exécution⁶¹**. Cette législation a pour but de protéger l'être humain et les animaux contre les maladies animales transmissibles ainsi que de régler les compétences et les responsabilités dans ce domaine. Elle prévoit l'éradication, le combat et la surveillance des épizooties et les classe en plusieurs catégories selon leur dangerosité. La Confédération et les cantons sont chargés de prendre toutes les mesures qui, d'après l'état de la science et de l'expérience, paraissent propres à empêcher l'apparition et la propagation d'une épizootie (article 9 de la loi). L'article 11 de la loi impose à tout détenteur, gardien ou soignant d'animaux d'annoncer sans délai à un vétérinaire l'apparition d'épizooties et de signes pouvant faire suspecter celles-ci.

L'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants⁶², a pour objet de « protéger la sécurité de toute manipulation liée au sang, aux produits sanguins et aux transplants en vue notamment de protéger les donneurs et les receveurs »⁶³. L'arrêté

⁵⁹ Loi fédérale du 18 décembre 1870, RS 818.101.

⁶⁰ Loi fédérale du 1^{er} juillet 1966 (LFE), RS 916.40

⁶¹ Ordonnance sur les épizooties du 27 juin 1995 (OFE), RS 916.401

⁶² Arrêté fédéral du 22 mars 1996, RS 818.111

⁶³ Cf. article premier de l'Arrêté fédéral.

fédéral, modifié par la Loi fédérale du 8 octobre 1999⁶⁴, sera abrogé avec l'entrée en vigueur de la Loi fédérale sur la transplantation⁶⁵ ou avec l'entrée en vigueur de la Loi fédérale sur les produits thérapeutiques⁶⁶, annoncée le 1^{er} janvier 2002. Entre temps, il règle divers aspects de la protection des personnes dans le domaine des xénotransplantations. **L'Ordonnance sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants**⁶⁷, qui devrait être modifiée le 1^{er} juillet 2001⁶⁸, se fonde sur l'arrêté fédéral et en assure l'exécution.

L'arrêté fédéral prévoit l'obligation d'obtenir une autorisation du service fédéral compétent pour toute personne greffant des transplants d'origine animale sur l'homme (art. 18a al. 1 de l'arrêté fédéral). De plus, toute personne qui conserve, importe, met sur le marché ou greffe des transplants animaux est tenue de le déclarer à l'OFSP⁶⁹. La déclaration à l'OFSP doit indiquer le type et le nombre de transplants prélevés, le type et la nature des transplants greffés et les tests utilisés (art. 23 de l'Ordonnance sur le contrôle du sang).

L'OFSP peut autoriser des essais cliniques de xénotransplantation si un risque d'infection pour la population peut être exclu avec une forte probabilité et si un bénéfice thérapeutique peut être escompté (art. 18a al. 2 de l'arrêté fédéral). L'article 28a de l'ordonnance prévoit les conditions nécessaires pour l'octroi de l'autorisation de greffer des transplants d'origine animale dans le cadre d'essais cliniques. Il exige la participation à l'essai d'un infectiologue, d'un microbiologiste, d'un virologue (tous trois avec une formation continue dans le domaine des zoonoses), d'un épidémiologiste, d'un vétérinaire et du personnel médical nécessaire. Il exige également des locaux et installations adaptés, la possibilité de disposer des services d'un laboratoire de microbiologie médicale accrédité en virologie diagnostique humaine et animale. Finalement, il soumet l'octroi de l'autorisation à la preuve par le requérant que toutes les conditions de sécurité sont remplies et à l'approbation de l'essai clinique par le comité d'éthique de la recherche compétent. L'ordonnance prévoit également les conditions dans lesquelles ces essais cliniques doivent se dérouler en renvoyant aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (BPEC) du Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique (article 28 b de l'ordonnance). Plus restrictive que les règles internationales de BPEC, l'ordonnance prévoit l'interdiction d'effectuer des essais cliniques sur des mineurs, des interdits ou des incapables de discernement (article 28 c de l'ordonnance). Les articles 28 d, 28 e et 28 f règlent les modalités et l'étendue de l'information transmise au receveur, aux personnes « de contact »⁷⁰ et au personnel médical mis à contribution dans le cadre de l'essai clinique ainsi que le recueil de leur consentement. Quant aux articles 28 g, 28 h et 28 i, ils

⁶⁴ Cf. FF 1999 7939. Le délai référendaire de la Loi fédérale courait jusqu'au 3 février 2000 et les modifications devraient entrer en vigueur au 1^{er} juillet 2001, cf. ci-dessus, p. 17.

⁶⁵ Cf. article 90 de l'avant-projet de loi sur la transplantation.

⁶⁶ Cf. article 37 alinéa 3 de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants.

⁶⁷ Ordonnance du 26 juin 1996 (Ordonnance sur le contrôle du sang), RS 818.101.3

⁶⁸ Le 10 juillet 2000, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a soumis à un cercle d'intéressés un avant-projet de modification de l'Ordonnance sur le contrôle du sang. Nous intégrons ici ces modifications dans le texte. Cette ordonnance « a pour principal objet l'introduction d'une réglementation distincte pour les transplants d'origine animale. Jusqu'à présent, la manipulation de transplants d'origine humaine et de ceux d'origine animale était réglée dans le même chapitre. Cette nouvelle solution prend en considération le fait que ces deux domaines de la médecine de la transplantation sont très différents et, de ce fait, ne doivent pas être réglementés de façon identique ». Cf. Rapport explicatif sur la modification de l'ordonnance sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants du 10 juillet 2000, p. 1.

⁶⁹ Il s'agit de l'office compétent selon l'article premier de l'Ordonnance sur le contrôle du sang.

⁷⁰ L'avant-projet de modification de l'ordonnance entend par là le partenaire sexuel du receveur et les personnes vivant en ménage avec lui.

fixent les examens médicaux, la fréquence à laquelle le receveur devra s'y soumettre ainsi que la procédure à suivre en cas de soupçon d'infection ou de décès du receveur.

A côté de la greffe de transplants d'origine animale lors d'essais cliniques, l'arrêté prévoit la possibilité de donner des autorisations dans le cadre de traitements standards. L'OFSP peut autoriser une xénotransplantation si le risque d'infection pour la population peut être exclu et si le bénéfice thérapeutique de la greffe est démontré par des expériences cliniques (art. 18a III de l'arrêté fédéral). L'ordonnance fixe aux articles 28 j et suivants les conditions d'octroi d'une telle autorisation. L'article 28 j requiert qu'il n'existe aucun traitement ayant une efficacité comparable et que le requérant prouve que toutes les conditions de sécurité sont remplies. Comme le fait remarquer le rapport explicatif, la preuve des conditions de sécurité « se fonde sur les connaissances acquises lors de transplantations comparables et récoltées dans le cadre des essais cliniques »⁷¹. Cela sous-entend qu'aucune xénotransplantation ne pourra être effectuée à des fins strictement thérapeutiques tant que la phase de recherche n'aura pas abouti. Cette disposition impose donc un moratoire de fait en l'état actuel de la science. L'article 28 k rappelle l'obligation d'information au receveur et la nécessité d'avoir obtenu son consentement libre et écrit. Quant aux articles 28 l et 28 m, ils précisent les examens que le titulaire de l'autorisation doit mener sur le receveur ainsi que la procédure en cas de décès du receveur.

Quiconque manipule des transplants, que ce soit dans le cadre d'essais cliniques ou lors de traitements standards, a un devoir général de diligence de prendre toutes les mesures requises, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques pour ne pas mettre en danger la santé de la population et notamment des donneurs et des receveurs (art. 4 de l'arrêté fédéral et art. 28 o et suivants de l'ordonnance). Les articles 28 o, 28 p et 28 q de l'ordonnance prévoient quels animaux peuvent être utilisés comme animaux ressource et les modalités de cette utilisation (tests et procédure). En plus de ce devoir général, toute personne qui exerce une activité soumise à la déclaration doit s'assurer, à l'aide des tests disponibles en l'état actuel de la science et de la technique, que les transplants et l'animal sur lequel ils ont été prélevés ont été contrôlés quant à la présence d'agents pathogènes ou aux indices de la présence de ceux-ci (art 19 de l'arrêté fédéral et art. 25 I de l'Ordonnance sur le contrôle du sang). Pour les xénotransplantations, il y a donc lieu de prendre les mesures conformes à l'état de la science et de la technique en vue de prévenir les zoonoses et les maladies à prion susceptibles de provoquer des infections chez l'être humain (art. 25 VI de l'Ordonnance sur le contrôle du sang). Il y a lieu également d'effectuer un contrôle médical régulier du receveur d'un transplant d'origine animale (art. 20 III lit. a de l'arrêté fédéral). Afin d'assurer un suivi dans la prévention des maladies et la recherche, les détenteurs d'autorisation ont le devoir d'enregistrer et de conserver toutes les données ayant une importance pour la protection de la santé et de les mettre à disposition des autorités compétentes qui en font la demande (art. 20 al. 3 lit. c et d de l'arrêté fédéral). Les articles 28 r, 28 s et 28 t de l'ordonnance règlent les modalités des prélèvements biologiques à effectuer sur le receveur et sur les animaux ressource, l'enregistrement des divers examens et tests ainsi que la conservation de ces enregistrements et des prélèvements. La durée de cette conservation est indéterminée⁷² dans le cadre des essais cliniques et se monte à 20 ans après le décès du receveur dans le cadre des traitements standards. Quant à l'article 29 de l'ordonnance, il prévoit les informations que les titulaires d'autorisation doivent transmettre à l'OFSP dans tous les cas. En outre, le titulaire d'une autorisation a un devoir d'informer l'OFSP de toute constatation qui pourrait avoir une importance pour la protection de la santé (art. 20 al. 3 lit. b de l'arrêté fédéral, 20a de l'arrêté

⁷¹ Cf. Rapport explicatif, p. 7.

⁷² Le rapport explicatif parle d'une conservation « illimitée ».

fédéral et 28 u de l'ordonnance). De leur côté, les autorités compétentes sont tenues de prendre immédiatement les mesures nécessaires pour la protection de la santé de la population ou d'un individu (art. 20a de l'arrêté fédéral). L'article 29 a de l'ordonnance fixe la procédure pour l'examen de la demande. L'OFSP soumet la demande à la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB) (voir ci-après) pour prise de position, fait appel à des experts externes et porte la prise de position de la CFSB et l'avis des experts à la connaissance de la commission d'éthique de la recherche compétente. Après que ces instances se sont prononcées, l'OFSP prend sa décision sur la demande d'autorisation.

L'arrêté fédéral prévoit enfin toute une série de mesures de contrôle et d'exécution de ces dispositions (les art. 21ss de l'arrêté fédéral et l'art. 30 al. 1 de l'ordonnance). Elle institue, notamment, un service d'inspection chargé de contrôler la conformité des locaux et des installations, des transplants eux-mêmes ainsi que des procédés de prélèvement. Elle confère un droit à ce service de pénétrer dans les immeubles et les véhicules qu'elle veut inspecter (art. 22 de l'arrêté fédéral). Il existe également une obligation pour les personnes manipulant les transplants de seconder gratuitement ces organes d'exécution et de leur fournir toutes les informations nécessaires (art. 23 de l'arrêté fédéral).

c) Le génie génétique

Les xénotransplantations étant touchées par la technologie génétique, les articles 119 et 120 de la **Constitution fédérale** s'appliquent également. Dans leur premier alinéa, ces deux articles déclarent : « l'être humain (...) doi[ven]t être protégé[s] contre les abus en matière de (...) génie génétique ». Alors que l'article 119 Cst vise le génie génétique dans le domaine humain, l'article 120 Cst concerne le génie génétique dans le domaine non humain. Cependant, puisque les xénotransplantations touchent autant au génie génétique appliqué à l'être humain qu'au génie génétique appliqué à l'animal, les deux articles entrent ici en ligne de compte. L'article 120 alinéa 2 Cst stipule que : « La Confédération légifère sur l'utilisation du patrimoine germinal et génétique des animaux, des végétaux et des autres organismes. Ce faisant, elle respecte l'intégrité des organismes vivants et la sécurité de l'être humain... ». Alors que l'article 119a Cst mentionne expressément la protection de la santé, ce n'est pas le cas de l'article 120 Cst qui utilise la notion de « sécurité de l'être humain » ni de l'article 119 Cst qui mentionne « la protection de la personnalité ». Cependant, comme le font remarquer Saladin et Schweizer dans leur commentaire de l'article 120 alinéa 2 Cst (anciennement art. 24 novies al. 3), les biens juridiques protégés dans la notion de « sécurité » sont notamment « la vie et la santé des êtres humains, des animaux, des plantes et des autres organismes, y compris leur capacité de se reproduire »⁷³.

Dans la mesure où les transplants d'origine animale sont génétiquement modifiés, leur production et leur utilisation sont en principe soumis à la **Loi fédérale sur la protection de l'environnement**⁷⁴ (LPE) et plus précisément à ses articles 29a et suivants. Il faut noter ici que le Conseil fédéral a proposé des modifications de cette loi dont nous tiendrons compte dans notre analyse⁷⁵. Les articles de la LPE visent à protéger l'être humain et son environnement contre les organismes qui pourraient représenter un danger pour eux. A cette fin, ils prévoient une série d'obligations à la charge des personnes produisant ou utilisant de

⁷³ Cf. Saladin P., Schweizer R.J., Commentaire de l'article 24 novies de la Constitution fédérale du 29 mai 1874. Etat mai 1995.

⁷⁴ Loi fédérale du 7 octobre 1983 (LPE), RS 814.01

⁷⁵ Cf. FF 2000 2327 pour le projet de modification de la LPE et FF 2000 2283 pour le message du Conseil fédéral à ce sujet.

tels organismes. Il existe d'abord un devoir général d'utiliser ces organismes de manière à ce qu'ils ne constituent pas une menace pour l'être humain et son environnement (article 29a). L'article 29b interdit la mise dans le commerce d'organismes « lorsqu'eux-mêmes, leurs métabolites ou leurs déchets peuvent, même s'ils sont utilisés conformément aux prescriptions, constituer une menace pour l'environnement ou, indirectement, pour l'homme ». Les articles 29c et 29d portent quant à eux sur l'autorisation obligatoire pour la mise dans le commerce et l'information du preneur à charge de la personne mettant sur le commerce de tels organismes. Alors que la dissémination d'organisme dans le cadre d'essais cliniques avec l'être humain a été exclue du champ d'application de l'article 29e⁷⁶, la production et l'utilisation d'organes, de tissus et de cellules d'animaux génétiquement modifiés sont soumises à l'article 29f concernant les mesures de confinement et à **l'Ordonnance sur l'utilisation d'organismes en milieu confiné** (Ordonnance sur l'utilisation confinée)⁷⁷. Ces dispositions ont pour but de « protéger l'homme et l'environnement, en particulier les animaux et les plantes, ainsi que leurs biocénoses et leurs biotopes, des atteintes nuisibles ou incommodes pouvant résulter de l'utilisation d'organismes [et en particulier d'organismes génétiquement modifiés ou pathogènes] en milieu confiné ». L'Ordonnance institue d'abord un devoir de diligence pour quiconque utilise des organismes (article 4), des mesures de sécurité supplémentaires pour l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés ou pathogènes (article 10) et une obligation de fournir une garantie d'au minimum 20 millions de francs couvrant la responsabilité civile légale (article 11 et 12). Elle distingue divers groupes et classes pour ces organismes selon leur pathogénicité et les risques qu'ils représentent pour l'être humain et l'environnement (article 6 et 7). Elle ordonne ensuite l'évaluation du risque (article 8) et la notification ou la demande d'autorisation à l'autorité compétente selon la classe de risque dans laquelle se trouve les organismes utilisés (article 9). Les articles 13 et 14 posent des exigences quant à « la mise dans le commerce d'organismes génétiquement modifiés ou pathogènes destinés à être utilisés en milieu confiné ». Ces dispositions s'appliquent à la vente d'animaux génétiquement modifiés à des fins de recherche et d'essais cliniques avec l'être humain. Elles prévoient un devoir d'information et les mesures de sécurité incombant aux personnes mettant sur le commerce ou exportant des organismes génétiquement modifiés⁷⁸. Les articles 15 et suivants règlent les « tâches des autorités » dans la procédure de notification, d'autorisation et dans le contrôle de l'utilisation confinée d'organismes.

L'article 29g de la LPE permet encore au Conseil fédéral d'adopter des prescriptions supplémentaires afin de protéger l'homme et son environnement contre les dangers que pourraient représenter certains organismes, à cause de leurs propriétés, des modalités de leur utilisation ou des quantités utilisées. Quant à l'article 29h, il charge le Conseil fédéral de nommer une Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique qui, selon la

⁷⁶ La dissémination dans l'environnement d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre d'essais cliniques de xénotransplantation, n'est en fait pas exclue du champ d'application de l'article lui-même. Cet article est cependant complété par l'Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement qui stipule à son article 2 alinéa 5 qu'elle « ne s'applique pas à l'utilisation d'organismes pour des essais cliniques chez l'homme... ».

⁷⁷ L'Ordonnance sur l'utilisation d'organismes dans l'environnement du 25 août 1999 (Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement, ODE) (RS 814.911), ainsi que cette dernière ordonnance du 25 août 1999 (Ordonnance sur l'utilisation confinée, OUC) (RS 814.912) matérialisent en fait les Directives européennes sur l'utilisation des organismes génétiquement modifiés : la Directive européenne 90/219 du 23 avril 1990 sur l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés et la Directive 90/220 du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement (cf. Journal officiel des Communautés européennes, N° L 117, 8 mai 1990, p. 1 à 27).

⁷⁸ L'article 14 renvoie notamment à diverses ordonnances dans le domaine du transport de marchandises dangereuses.

proposition de modification de la LPE, collabore avec les autres commissions fédérales qui traitent de questions relevant de la biotechnologie. Cette Commission interdisciplinaire, dont l'organisation et les charges sont réglées en détail dans **l'Ordonnance sur la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique**⁷⁹ est chargée de conseiller le Conseil fédéral en matière d'exécution. Elle est consultée pour les demandes d'autorisation et peut émettre des recommandations. Elle informe également périodiquement le public des développements dans le domaine.

L'article 29i du projet de modification de la LPE⁸⁰ institue également une **Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain**⁸¹. Cet article règle la composition de cette commission et fixe son rôle qui est de suivre et d'évaluer d'un point de vue éthique l'évolution et les applications de la biotechnologie et de se prononcer d'un point de vue éthique sur les questions scientifiques et sociales qui leur sont liées. En outre, elle conseille le Conseil fédéral dans l'élaboration de prescriptions et les autorités de la Confédération et des cantons dans l'exécution, en particulier dans les demandes d'autorisation. Enfin, elle informe périodiquement le public à l'occasion d'événements particuliers en rapport avec des problèmes éthiques liés aux biotechnologies⁸². Dans le même sens, l'article 29k du projet de modification de la LPE confère à toute personne qui en fait la demande (si des intérêts privés ou publics ne s'y opposent pas) le droit d'accéder aux informations relatives à l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés, pathogènes ou faisant l'objet d'une réglementation spéciale selon l'article 29g. Quant à l'article 51a du projet de modification, il engage la Confédération à étendre les connaissances de la population en matière de biotechnologies et à encourager le débat public et les évaluations technologiques dans ce domaine.

Enfin les articles 59a et suivants du projet de modification de la LPE prévoient une responsabilité causale du producteur d'organismes génétiquement modifiés ou pathogènes. Les producteurs visés disposent cependant d'un droit de recours contre les personnes qui ont traité ces organismes de manière inadéquate. Les actions se prescrivent par trois ans à compter du jour où le lésé a eu connaissance du dommage et de la personne qui en assume la responsabilité et au plus tard par 30 ans après la survenance du dommage (article 59c).

En rapport avec la législation sur la protection de l'environnement, on trouve encore **l'Ordonnance sur les substances dangereuses pour l'environnement** (Ordonnance sur les substances, Osubst)⁸³. Cette ordonnance a pour but de « protéger l'homme, les animaux et les

⁷⁹ Ordonnance du 20 novembre 1996, RS 172.327.8

⁸⁰ Cf. adresse internet : <http://www.admin.ch/buwal/presse/2080/f0001991.htm>

⁸¹ Une décision du Conseil fédéral du 27 avril 1998 porte création de cette Commission fédérale.

⁸² Dans ce sens, la Commission a pris position publiquement sur l'avant-projet de loi sur la transplantation lors d'une séance publique organisée à Berne en mai 2000. Voici un extrait de la prise de position qu'elle a remis au Conseil fédéral suite à cette séance : « Une majorité des deux tiers de la commission se prononce en faveur d'un moratoire pour la xénotransplantation d'organes et de tissus. Pour le moment, la recherche clinique sur l'homme ne doit pas être autorisée. La CENH se prononce à l'unanimité en faveur notamment d'un moratoire concernant la recherche préclinique sur les singes anthropoïdes. Une minorité de la commission accepte le principe d'une autorisation de la xénotransplantation d'organes, avec cependant la restriction susmentionnée concernant l'interdiction de la recherche préclinique sur les singes anthropoïdes. La recherche clinique sur l'homme doit en revanche être autorisée. Une minorité de la commission souhaite étendre le moratoire concernant l'utilisation de singes anthropoïdes à tous les primates. Une autre minorité de la commission se prononce en faveur d'un moratoire général, afin qu'aucune recherche sur la xénotransplantation ne soit autorisée, que ce soit dans la phase préclinique ou clinique, et quelle que soit l'espèce animale ». Cf. adresse Internet : <http://www.buwal.ch/stobobio/ekah/pdf/280200f.pdf>

⁸³ Ordonnance du 9 juin 1986, RS 814.013

plantes, leurs biotopes et leurs biocénoses ainsi que le sol, des atteintes nuisibles ou incommodantes dues à l'usage de substances pouvant présenter un danger pour l'environnement... »⁸⁴. Même si cette ordonnance n'a pas été prévue pour réglementer le domaine des xénotransplantations ou du génie génétique, on ne peut exclure son application de façon subsidiaire. En effet, abstraction faites des animaux génétiquement modifiés eux-mêmes, leurs organes, tissus ou cellules constituent des "organismes" au sens de l'Ordonnance sur l'utilisation confinée⁸⁵ et rien n'empêche de les considérer comme des "produits" au sens de l'Osubst⁸⁶. Les produits étant considérés comme des substances particulières, ils sont soumis à cette ordonnance. Le fait que l'on travaille, que ce soit dans l'élevage des animaux ressource ou dans le cadre des essais cliniques de xénotransplantation, essentiellement en milieu confiné n'empêche pas l'application de l'Osubst. En effet, cette ordonnance ne dit pas qu'elle ne s'applique pas aux substances utilisées en milieu confiné. L'ordonnance stipule à son article 9 un devoir général de diligence pour toute personne qui fait usage de substances. Elle établit ensuite le principe du « contrôle autonome » selon lequel le fabricant est tenu d'évaluer les risques que représentent la substance pour l'homme et son environnement (articles 12 à 18) et l'obligation de communiquer les résultats de cette évaluation à l'autorité concernée (articles 19 à 21). Le fabricant ne peut remettre ses produits que s'il est autorisé par l'autorité compétente à le faire (articles 22 à 30). Lorsqu'il remet de telles substances, il est également tenu par un devoir d'information à l'égard des acquéreurs (articles 35 à 41). Les articles 47 et suivants règlent encore les diverses tâches des autorités dans la vérification du contrôle autonome, des questions de notification, d'autorisation et de surveillance du marché.

Toujours dans le domaine de la protection de l'environnement, la production et l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés dans le but de xénotransplantation sont également soumis à **l'Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes (OPTM)**⁸⁷. Cette ordonnance renvoie en outre à l'Ordonnance du 19 décembre 1983 sur la prévention des accidents (OPA) ainsi qu'aux ordonnances 3 et 4 du 18 août 1993 relatives à la loi sur le travail, à défaut de réglementation spéciale. L'OPTM « fixe les mesures à prendre pour assurer la protection des travailleurs en cas d'utilisation de microorganismes et d'exposition à de telles entités »⁸⁸. Elle édicte d'abord les mesures que doit prendre l'employeur afin d'assurer la protection des travailleurs. Il s'agit de l'identification des dangers et de l'évaluation du risque (articles 5 à 7), des mesures de sécurités proprement dites (articles 8 et 9), de la notification aux autorités compétentes et de l'information et de l'instruction aux travailleurs (articles 10 à 13 et 15) et de la surveillance médicale (article 14). Enfin, elle oblige les travailleurs à se conformer aux directives de l'employeur et à annoncer immédiatement au responsable de la sécurité tout accident les exposant à des microorganismes (article 16).

Enfin, une ultime réglementation dans le domaine de la protection de l'environnement à laquelle est soumise la production et l'utilisation d'animaux transgéniques à des fins de transplantation est **l'Ordonnance sur la protection contre les accidents majeurs (Ordonnance sur les accidents majeurs, OPAM)**⁸⁹. Cette ordonnance a pour but de

⁸⁴ Cf. art 1 de l'Osubst.

⁸⁵ Cf. art. 3 lit.a de l'OUC.

⁸⁶ Cf. art. 4 al. 3 de l'Osubst.

⁸⁷ Ordonnance du 25 août 1999, RS 832.321. Cette directive correspond en fait à la Directive européenne 90/679 du 26 novembre 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail (cf. Journal officiel des Communautés européennes, N°374, 31 décembre 1990, p. 1 à 12),

⁸⁸ Cf. art. 1 de l'OPTM.

⁸⁹ Ordonnance du 27 février 1991, RS 814.012

« protéger la population et l'environnement de graves dommages résultant d'accidents majeurs »⁹⁰. Elle s'applique « aux entreprises utilisant en milieu confiné des micro-organismes... », donc également aux entreprises produisant des animaux génétiquement modifiés à des fins de transplantation. L'OPAM prévoit d'abord une obligation pour le détenteur de l'entreprise de prendre les mesures de sécurité générales (article 3) et spéciales (article 4), de fournir à l'autorité compétente un rapport, notamment sur les risques potentiels de l'entreprise (article 5). Elle y ajoute une obligation du détenteur de prendre toutes les dispositions nécessaires pour maîtriser un accident majeur (article 11). Enfin les articles 12 et suivants définissent les tâches des cantons et de la Confédération en matière de prévention et d'intervention en cas d'accidents majeurs.

d) Les dispositifs médicaux

L'Ordonnance sur les dispositifs médicaux (ODim)⁹¹ a pour but de « garantir une utilisation sûre des dispositifs médicaux »⁹². Cette ordonnance exclut de son champ d'application les organes, tissus ou cellules d'origine animale, sauf si, « pour la fabrication d'un dispositif médical, on utilise un tissu d'origine animale rendu non viable ou des produits non viables provenant de tissus d'origine animale »⁹³. Cette réserve vise en fait des tissus animaux rendus inertes et dépourvus de tout génome. Il s'agit, par exemple, des valves de porcs utilisés dans le domaine de la chirurgie cardiaque. Ce genre de chirurgie est devenu aujourd'hui pratique courante. Elle ne relève cependant plus, à strictement parler, du domaine des xénotransplantations, puisque les dispositifs implantés n'ont plus « d'identité animale ».

3.3 La protection des sujets de recherche⁹⁴

a) La recherche avec l'être humain

Depuis plusieurs années, il est prévu en Suisse d'édicter une loi cadre qui réglerait la recherche avec des êtres humains. Les motions Dormann en 1997⁹⁵, et Plattner en 1999⁹⁶, chargent le Conseil fédéral de préparer une loi dans ce sens⁹⁷. Celle-ci devrait indiquer les principes éthiques et juridiques à observer dans ce domaine, formuler les restrictions

⁹⁰ Cf. art. 1 de l'OPAM.

⁹¹ Ordonnance du 24 janvier 1996, RS 819.124

⁹² Cf. art. 1 de l'ODim

⁹³ Cf. art. 2 al. 2 lit. d de l'ODim

⁹⁴ Les dispositions que nous examinons dans cette section visent directement à protéger les sujets de recherche humains et correspondent à l'une des qualifications juridiques des xénotransplantations identifiées ci-dessus. Alors que les dispositions concernant la protection de la santé publique (section 3.2) et celles concernant la protection des animaux (section 3.4) s'appliquent également aux personnes menant une recherche dans le domaine des xénotransplantations, elles ne seront pas abordées directement dans cette section.

⁹⁵ Motion 97.3623, déposée par Rosmarie Dormann le 18 déc. 1997 au Conseil national.

⁹⁶ Motion 98.3543, déposée par Gian-Reto Plattner le 1^{er} déc. 1998 au Conseil des Etats.

⁹⁷ Le Conseil fédéral s'est déclaré prêt à accepter ces deux motions. Alors que la motion Dormann qui avait connu des oppositions au Conseil national et était en suspens depuis plus de deux ans, a été classée le 22 déc. 1999, la motion Plattner a été adoptée par le Conseil des Etats le 16 mars 1999 et le mardi 21 mars 2000 par le Conseil national. Elle vise à ce qu'un avant-projet de loi fédérale concernant la recherche médicale impliquant des êtres humains soit mise en consultation d'ici fin 2001.

nécessaires afin de garantir les droits de l'homme et faire en sorte que la recherche médicale sur l'homme ne soit pas entravée. En avril de l'an 2000, le Conseil fédéral a constitué un groupe d'experts chargé d'élaborer un avant-projet de loi sur la recherche impliquant des êtres humains.

b) La médecine de la transplantation

Parmi les biens à protéger dans les dispositions du domaine des transplantations, l'article 119a de la **Constitution fédérale** mentionne, en plus de la santé, la personnalité et la dignité humaine. Comme nous l'avons vu ci-dessus, cette disposition concerne également le domaine des xénotransplantations. Cela signifie que les dispositions sur les xénotransplantations devraient, en plus de protéger la santé de chacun, également promouvoir la protection de la personnalité et la dignité des sujets de recherche humains et des futurs patients. Comme le mentionne le Message du Conseil fédéral, « la protection de la personnalité comprend toutes les valeurs physiques, psychiques, morales et sociales (...) appartenant à une personne en vertu de sa qualité d'être humain et de son existence, c'est-à-dire tous les éléments du développement de la personnalité »⁹⁸.

L'article 7 Cst vise également le respect de la dignité humaine. Il stipule que : « la dignité humaine doit être respectée et protégée ».

L'avant-projet de loi fédérale sur la transplantation fixe une obligation d'obtenir une autorisation du service fédéral compétent pour quiconque entend greffer sur l'être humain des organes, des tissus ou des cellules d'origine animale dans le cadre d'un traitement standard (art. 52 al. 1) ou dans le cadre d'un essai clinique (art. 62 al. 4). Pour un traitement standard, l'autorisation est délivrée à condition que l'utilité thérapeutique de la greffe soit démontrée et s'il n'existe pas d'autre traitement ayant un effet comparable. Pour un essai clinique, l'autorisation est délivrée si une utilité thérapeutique peut être attendue de cette greffe. Outre cette obligation d'autorisation par le service fédéral compétent, l'avant-projet de loi sur les transplantations soumet l'essai clinique de xénotransplantation au consentement libre et éclairé, exprimé par écrit, du sujet de recherche, à la garantie de dédommagement pour les atteintes subies par le sujet de recherche et à l'approbation de l'essai par la commission d'éthique compétente (art. 61). L'article 65 alinéa 1 précise que les cantons nomment ces commissions d'éthiques et qu'ils peuvent créer une commission commune. Le service fédéral tient une liste de ces commissions et en coordonne les activités. Cet article indique également les conditions auxquelles devront répondre ces commissions. Elles doivent vérifier la qualité scientifique des essais cliniques et assurer la protection des sujets de recherche en appliquant des principes éthiques (art. 65 al. 2). Ces commissions doivent être indépendantes et posséder l'expérience et les connaissances techniques nécessaires (art. 65 al. 3). Le Conseil fédéral édictera encore par voie d'ordonnance les prescriptions de détail concernant ces commissions ou il délèguera cette tâche aux cantons (art. 65 al. 4).

Les essais cliniques de xénotransplantation avec des personnes mineures, interdites ou incapables de discernement sont soumis à des dispositions particulières. On distingue entre les essais cliniques ayant une « utilité directe » pour les sujets de recherche et ceux qui n'en ont pas. S'il y a une utilité directe, il faut que l'essai ne soit pas réalisable sur des personnes majeures et capables de discernement, que les sujets de recherche (ou leur représentant légal) aient donné un consentement libre et éclairé et qu'il n'y ait aucun indice donnant à penser que la personne incapable de discernement refuserait de participer à l'essai (art. 63 al.1). S'il n'y a

⁹⁸ Cf. FF 1997 III 639.

pas d'utilité directe, on ajoute encore deux conditions : Premièrement, on doit pouvoir escompter que « les essais permettront d'obtenir sur l'état des sujets de recherche, leur maladie ou leurs souffrances des informations fondamentales susceptibles de se révéler utiles à long terme pour eux-mêmes ainsi qu'à d'autres personnes de la même classe d'âge ou à des personnes atteintes de la même maladie ou présentant les mêmes caractéristiques » (art. 63 al. 2 lit. b). Deuxièmement, les risques et les désagréments que subissent les sujets de recherche doivent rester minimales (art. 63 al. 2 lit. c).

Afin d'éviter les risques d'infection des sujets de recherche humains et des futurs patients, il existe encore des obligations spécifiques quant à l'élevage des animaux ressource (art. 53), et au prélèvement et à la transplantation de leurs organes, tissus ou cellules (art. 54).

c) Les produits thérapeutiques

En parallèle à l'article 119a Cst, l'article 118 de **la Constitution fédérale** déclare qu'il est du ressort de la Confédération, dans les limites de ses compétences, de prendre des mesures afin de protéger la santé :

« elle légifère sur :

- a. l'utilisation (...) des agents thérapeutiques (...), des organismes, des produits chimiques et des objets qui peuvent présenter un danger pour la santé ;
- b. la lutte contre les maladies transmissibles, les maladies très répandues et les maladies particulièrement dangereuses de l'être humain et des animaux ».

Les essais cliniques de xénotransplantation sont également soumis à la **loi sur les médicaments et les dispositifs médicaux** (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT)⁹⁹. La définition des médicaments à l'article 4 de la loi ne mentionne pas expressément les transplants animaux : « les produits d'origine chimique ou biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, ou présentés comme tels, et servant notamment à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter des maladies, des blessures et des handicaps ; le sang et les produits sanguins sont considérés comme des médicaments ». Cette définition correspond à celle de la pharmacopée qui se veut particulièrement large. Il est du reste rappelé qu'elle recouvre également le sang et les produits sanguins. Elle n'exclut pas en soi de son champ d'application les organes, tissus et cellules d'origine animale dans la mesure où ceux-ci sont utilisés aux mêmes fins qu'un médicament. Il faut néanmoins souligner que le législateur a tenu à réglementer les transplants - d'origine humaine ou animale - de manière distincte des médicaments. Cette différenciation se retrouve d'ailleurs déjà au niveau de la Constitution fédérale: l'article 118 Cst concerne les agents thérapeutiques, et donc les médicaments, alors que les transplants sont traités à l'article 119a Cst. Les règles sur le contrôle des médicaments s'appliquent toutefois de manière connexe dans le domaine de la transplantation d'organes dans la mesure où l'utilisation de transplants implique nécessairement l'utilisation de médicaments.

Les articles 53 et suivants de la loi sur les produits thérapeutiques traitent des essais cliniques et s'appliquent aux essais cliniques de xénotransplantations. On y trouve d'abord l'obligation de respecter les Bonnes pratiques des essais cliniques. Le Conseil fédéral est tenu de préciser

⁹⁹ Cf. FF 2000 5689. Le délai référendaire a expiré le 7 avril 2001 (jour ouvrable : 9 avril 2001) sans avoir été utilisé. L'entrée en vigueur est annoncée pour le 1^{er} janvier 2002.

ces règles en tenant compte « des normes et des directives reconnues sur le plan international ». Cela signifie notamment que ces Bonnes pratiques des essais cliniques devront se conformer aux critères établis par les normes ICH¹⁰⁰. L'article 54 prévoit une obligation d'annoncer les essais cliniques à l'Institut suisse des produits thérapeutiques (voire, si elle est prévue par le Conseil fédéral, une autorisation obligatoire) ainsi que les conditions à satisfaire pour pouvoir effectuer des essais cliniques. Cette disposition oblige notamment à obtenir le consentement des sujets de recherche, de garantir la pleine compensation des sujets de recherche en cas de dommages subis dans le cadre de l'essai, et d'avoir reçu l'avis favorable de la commission d'éthique de la recherche compétente.

L'article 55 alinéa 1 soumet les essais cliniques sur des personnes mineures, interdites ou incapables de discernement à des conditions spéciales, notamment, l'impossibilité de mener les mêmes essais sur des personnes majeures et capables de discernement, le consentement éclairé des représentants légaux, le consentement des mineurs ou interdits capables de discernement, l'absence d'indices laissant supposer que les sujets incapables de discernement auraient refusé de participer. L'alinéa 2 de cet article prévoit également la possibilité de mener des recherches sur des sujets mineurs, interdits ou incapables de discernement sans bénéfice direct pour eux lorsque, en plus des conditions de l'alinéa 1, « ces essais permettent d'escompter l'acquisition de connaissances importantes sur l'état des sujets de recherche, leur maladie ou leurs souffrances, en vue d'obtenir, à terme, un bénéfice pour eux-mêmes, pour d'autres personnes de la même classe d'âges ou pour les personnes atteintes de la même maladie ou présentant les mêmes caractéristiques » et que « les risques et les désagréments que doivent subir les sujets de recherche sont minimes ».

L'article 56 autorise exceptionnellement la pratique d'essais cliniques en cas d'urgence médicale à condition qu'il existe une procédure prévue et approuvée par la commission d'éthique qui permette d'une part d'obtenir le consentement du représentant légal des personnes mineures ou interdites et, d'autre part, d'établir la volonté des sujets de recherche, notamment en consultant leurs proches. Il faut également qu'il n'existe aucun indice laissant supposer que les sujets de recherche auraient refusé de participer s'ils avaient pu le faire, que les essais « permettent d'escompter l'acquisition de connaissances importantes sur l'état des sujets de recherche, leur maladie ou leurs souffrances, en vue d'obtenir, à terme, un bénéfice pour eux-mêmes ou pour d'autres personnes atteintes de la même maladie ou présentant les mêmes caractéristiques ». Enfin, il faut qu'un médecin, non impliqué dans les essais, assure l'assistance médicale du sujet de recherche en sauvegardant les intérêts de ce dernier.

L'article 57 prévoit l'institution de commissions d'éthique de la recherche devant garantir la protection des sujets de recherche conformément aux règles reconnues des Bonnes pratiques des essais cliniques. Elles apprécient les protocoles de recherche sur le plan éthique et scientifique. Pour cela, elles doivent être indépendantes et posséder l'expérience et les connaissances spécialisées requises. Le Conseil fédéral règle les détails de leur organisation et l'Institut suisse des produits thérapeutiques coordonne leurs activités.

En Suisse, jusqu'à aujourd'hui, les essais cliniques sont réglés tant au niveau cantonal qu'au niveau fédéral. Afin de comprendre ce partage de compétences, il faut partir de l'article 3 Cst qui se lit comme suit : « Les cantons sont souverains en tant que leur souveraineté n'est pas limitée par la Constitution fédérale et exercent tous les droits qui ne sont pas délégués à la Confédération ». Les cantons suisses ont fait usage de cette souveraineté dans le domaine de la santé et ont notamment organisé le contrôle des médicaments en instituant le 23 mars 1900 un premier concordat intercantonal sur le contrôle des médicaments. Cet accord a été

¹⁰⁰ Cf. ci-dessous : Le droit international en matière d'essai clinique de xénotransplantation.

renouvelé la dernière fois le 3 juin 1971 sous la forme de la Convention intercantonale sur le contrôle des médicaments (CICM)¹⁰¹. Cette convention institue l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM), organe exécutif de l'Union intercantonale de contrôle des médicaments (UICM), formée des directeurs cantonaux des affaires sociales et dont l'assemblée des délégués dispose d'un pouvoir législatif en matière de contrôle des médicaments. C'est à ce titre que l'UICM a adopté le 18 novembre 1993 le **Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique**¹⁰². Ce règlement s'applique à tout essai clinique de médicament mené en Suisse. L'article 2 alinéa 1 du Règlement stipule : « Le contrôle s'étend à tout essai clinique avec un agent thérapeutique ». Du fait que les essais cliniques de xénotransplantation associent également des médicaments dont on ne connaît pas l'effet en combinaison avec cette nouvelle technologie, ils sont également soumis à ce règlement. Le Règlement s'articule autour de deux parties : le règlement proprement dit et ses annexes. Alors que le règlement porte uniquement sur la régulation des essais cliniques de médicaments, les annexes, en particulier les Bonnes Pratiques des Essais cliniques (BPEC) font référence à l'ensemble des essais cliniques. Cette articulation en deux parties a permis au Conseil fédéral et à certains cantons de faire référence aux BPEC dans d'autres domaines de la recherche avec l'être humain¹⁰³.

Les BPEC annexées au Règlement sur les médicaments au stade d'essai clinique contiennent « l'ensemble des règles générales - reconnues dans l'Union européenne, aux Etats-Unis et au Japon¹⁰⁴ - applicables aux essais cliniques (...) [Elles] vise[nt] à garantir la protection des sujets de recherche, à établir la crédibilité des données et à améliorer la qualité éthique, scientifique et technique des essais cliniques »¹⁰⁵. Dans un premier chapitre consacré à la « Protection des sujets de recherche et consultation des comités d'éthique de la recherche », les BPEC fondent la protection des sujets de recherche dans la Déclaration d'Helsinki ; elles rappellent également la responsabilité de l'investigateur, l'importance des comités d'éthique de la recherche et du consentement libre et éclairé dans la protection des sujets de recherche. Alors que les chiffres 1.3 à 1.7 sont consacrés au rôle des comités d'éthique de la recherche dans la révision des protocoles de recherche, les chiffres 1.8 et suivants rappellent les règles de base pour la protection des sujets de recherche. Ces règles sont notamment :

- approbation du projet de recherche par un comité d'éthique de la recherche compétent ;
- consentement libre, exprès et éclairé des sujets de recherche ;
- respect de la confidentialité des données concernant les sujets de recherche ;
- sélection équitable des sujets de recherche ;
- indemnisation des sujets de recherche en cas de préjudice subi dans le cadre de l'essai ;
- pré-requis scientifique (études préalables en laboratoire et sur les animaux) ;
- rapport favorable entre les risques et les bénéfices ;

¹⁰¹ Cf. RS 812.101

¹⁰² Règlement du 18 novembre 1993, entré en vigueur le 1^{er} janvier 1995.

¹⁰³ Notamment dans le cadre de l'Ordonnance sur les essais cliniques de produits immunologiques ou dans les lois sanitaires des cantons de Bâle-ville, Bâle-campagne, Berne, Fribourg, Jura, Neuchâtel et du Valais.

¹⁰⁴ Comme le fait remarquer Dominique Sprumont, on constate ici l'influence des ICH-GCP dont l'OICM a suivi de près l'élaboration. Cf. Sprumont D., La protection de la personne dans le domaine de la recherche médicale, Rapports suisses présentés au XV^{ème} Congrès international de droit comparé, Publications de l'Institut suisse de droit comparé, Zürich, 1998.

¹⁰⁵ Cf. Annexe 1 du Règlement, Introduction.

- respect du principe de non-malfaisance ou de réduction des risques;
- compétences de l'investigateur;
- cadre adéquat de la recherche.

Le chapitre 2 des BPEC décrit les responsabilités du promoteur, du moniteur et de l'investigateur dans les essais cliniques. Le chapitre 3 concerne, quant à lui, le recueil et la gestion des données de la recherche. Le chapitre 4 traite de biométrie, c'est-à-dire des critères de validité statistique dans l'élaboration des protocoles et dans l'exploitation de leurs résultats. Enfin, le chapitre 5 s'occupe de l'assurance de qualité dans les essais cliniques.

Dans le but « d'établir le contrôle des agents thérapeutiques au stade d'essai clinique, afin de garantir la protection des sujets de recherche et d'assurer la qualité des résultats des essais cliniques des agents thérapeutiques »¹⁰⁶, le Règlement sur les médicaments au stade d'essai clinique reprend les BPEC en y ajoutant quelques dispositions, notamment sur la composition des comités d'éthique de la recherche et sur leur mode de fonctionnement. Il établit également une procédure de contrôle en trois parties. Dans un premier temps, le protocole est examiné par un comité d'éthique de la recherche, puis, si le comité approuve le protocole, il doit être notifié à l'OICM qui lui délivre alors un numéro de référence. La délivrance de ce numéro tient lieu d'autorisation de commencer la recherche après un délai de trente jour si l'OICM ne s'y est pas opposé ou s'il n'a pas prolongé le délai afin d'obtenir des renseignements supplémentaires. Cette première autorisation de l'OICM est donnée sous réserve d'une éventuelle autorisation exigée par le droit cantonal.

Le but de **l'Ordonnance sur les essais cliniques de produits immunologiques**¹⁰⁷ est de régler le contrôle des essais cliniques de produits immunologiques en assurant la protection des sujets de recherche et la qualité des résultats des essais cliniques. Il reprend en fait pour l'essentiel les exigences du règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique et renvoie expressément aux BPEC. Les essais cliniques de xénotransplantations faisant intervenir des produits immunologiques sont obligatoirement soumis aux Bonnes pratiques des essais cliniques (article 4 de l'Ordonnance) ainsi qu'à l'approbation par une commission d'éthique de la recherche et par l'OFSP (article 3). La commission d'éthique de la recherche évalue chaque protocole sur les plans éthique et scientifique. Elle porte une attention particulière au protocoles effectués sur des sujets vulnérables (article 6). L'article 7 de l'Ordonnance règle les détails de la composition de la commission d'éthique de la recherche.

d) Le génie génétique

Enfin, les xénotransplantations étant touchées par la technologie génétique, l'article 119 de **la Constitution fédérale** s'applique également. L'article 119 alinéa 2 Cst dit que

« La Confédération légifère sur l'utilisation du patrimoine germinal et génétique humain. Ce faisant, elle veille à assurer la protection de la dignité humaine, de la personnalité (...) et respecte notamment les principes suivant :

(...)

- b. Le patrimoine génétique et germinal non humain ne peut être ni transféré dans le patrimoine germinal humain ni fusionné avec celui-ci... ».

¹⁰⁶ Cf. article 1 du Règlement.

¹⁰⁷ Ordonnance du 26 juin 1996, RS 818.124.1

Toujours dans le domaine de la technologie génétique, l'article 120 Cst s'applique également. Dans son alinéa premier, cet article déclare : « l'être humain et son environnement doivent être protégés contre les abus en matière de génie génétique ». L'article 120 alinéa 2 Cst stipule :

« La Confédération légifère sur l'utilisation du patrimoine germinal et génétique des animaux, des végétaux et des autres organismes. Ce faisant, elle respecte l'intégrité des organismes vivants et la sécurité de l'être humain... ».

La **Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée (LPMA)**¹⁰⁸ se fonde sur l'article 119 Cst et prévoit la création d'une Commission nationale d'éthique notamment compétente dans le domaine du génie génétique¹⁰⁹. Dans la mesure où la pratique des xénotransplantations est réalisable grâce à des techniques de génie génétique et qu'elle s'applique à l'être humain, cette commission aura la compétence de se prononcer sur le domaine des xénotransplantations. Selon le projet d'Ordonnance sur la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine de septembre 2000 (OCNE)¹¹⁰, la Commission suit les développements scientifiques et leurs applications dans les domaines de la santé et de la maladie chez l'être humain. Elle prend position d'un point de vue éthique sur les questions sociales, scientifiques et juridiques qui s'y rapportent. Elle doit en particulier: informer le public sur des questions importantes et encourager le dialogue public sur des questions éthiques; élaborer des directives en matière de pratique médicale; signaler les lacunes des législations fédérale et cantonale; conseiller, à la demande, le Parlement, le Conseil fédéral et les cantons; examiner, à la demande du Conseil fédéral, des questions particulières. Elle peut procéder à des manifestations et à des auditions publiques¹¹¹. La commission collabore, si nécessaire, avec d'autres offices, avec des organisations ou avec des particuliers. Elle collabore notamment de manière particulièrement étroite avec la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique et la Commission fédérale d'éthique pour le génie génétique dans le domaine non humain¹¹². La commission compte entre 18 et 25 membres¹¹³, nommés par le Conseil fédéral pour une durée de quatre ans et pour un maximum de 12 ans¹¹⁴. Elle est composée de professionnels de l'éthique et de non-professionnels faisant preuve d'une compréhension spéciale des questions éthiques, de professionnels de la santé et de représentants des intérêts des patients, de professionnels d'autres domaines (par exemple, des sciences naturelles, du droit, des sciences sociales, de l'économie). Divers courants éthiques, les deux sexes, les langues et les groupes d'âge y sont représentés équitablement¹¹⁵.

e) Les autres dispositions fédérales

Afin d'être complet dans l'exposé des normes protégeant les sujets de recherche, il faut encore mentionner diverses dispositions relevant des législations générales de droit public et de droit privé. Sans prétention d'exhaustivité, nous mentionnerons ici les articles du Code

¹⁰⁸ Loi fédérale du 18 décembre 1998, FF 1998 4992.

¹⁰⁹ Cf. article 28 LPMA.

¹¹⁰ Cf. site Internet: <http://ofj.admin.ch/f/index.html>

¹¹¹ Cf. article 1 OCNE.

¹¹² Cf. article 2 OCNE.

¹¹³ Cf. article 5 OCNE.

¹¹⁴ Cf. article 7 OCNE.

¹¹⁵ Cf. article 6 OCNE.

civil protégeant la personnalité et donc également les droits des patients¹¹⁶, les articles du Code des obligations portant sur les obligations du mandataire qui s'appliquent au rapport entre sujets de recherche et médecins-investigateurs¹¹⁷, les articles du Code pénal portant sur les infractions contre la vie et l'intégrité corporelle¹¹⁸ et ceux portant sur le secret médical¹¹⁹ en tant que ces dispositions s'appliquent également aux médecins-investigateurs.

f) Le droit cantonal en matière d'essai clinique de xénotransplantation

Sur le plan cantonal, les essais avec des êtres humains et donc également les essais de xénotransplantation, sont de plus en plus souvent soumis au respect des BPEC. C'est le cas des cantons de Bâle-Campagne, Bâle-Ville, Berne, Fribourg, Jura, Neuchâtel, Tessin et du Valais. Le canton de Vaud est également en train d'élaborer une réglementation dans ce sens.

3.4 La protection des animaux

a) Généralités

En raison de l'utilisation des animaux ressource dans la recherche et dans les essais cliniques de xénotransplantation, il est nécessaire de se pencher sur les normes visant la protection des animaux. De manière générale, il serait possible de distinguer ici les dispositions visant à protéger la dignité de l'animal en général, de celles qui visent à protéger la santé des populations animales et de celles dont le but est de protéger les sujets de recherche animaux. Notre exposé se limitera cependant à l'énumération de l'ensemble de ces dispositions suivant leur source.

b) La Constitution fédérale

L'article 120 Cst concerne la protection des animaux dans le domaine des xénotransplantations dans la mesure où il s'agit d'une technologie liée au génie génétique. Dans son alinéa premier, cet article déclare : « l'être humain et son environnement doivent être protégés contre les abus en matière de génie génétique ». Dans son alinéa 2, cet article stipule : « la Confédération légifère sur l'utilisation du patrimoine germinal et génétique des animaux (...). Ce faisant, elle respecte l'intégrité des organismes vivants et la sécurité de (...) l'animal ». Dans les versions allemande et italienne de ce dernier alinéa, le texte initial de l'article 24 novies de l'ancienne Constitution fédérale a été conservé et l'on trouve à la place du respect de l'intégrité des organismes vivants, le respect de la dignité de la créature (« Würde der Kreatur » et « dignità della creatura »).

¹¹⁶ Cf. articles 27ss CC

¹¹⁷ Cf. articles 397ss CO

¹¹⁸ Cf. en particulier les articles 117, 122 et 123 CP

¹¹⁹ Cf. en particulier les articles 320, 321 et 321bis CPS. Dans ce domaine, il faudrait encore mentionner la Loi fédérale sur la protection des données, ses ordonnances, ainsi que les législations cantonales sur la protection des données.

c) La Loi fédérale et son ordonnance sur la protection des animaux

La première législation qui veille à assurer la protection des animaux dans le cadre de la recherche et des essais de xénotransplantation est la loi fédérale sur la protection des animaux (LPA)¹²⁰ ainsi que son ordonnance d'exécution¹²¹. Cette législation prévoit des dispositions concernant les expériences sur les animaux. Suite aux propositions de modification de la LPE du 1^{er} mars 2000 par le Conseil fédéral, la loi fédérale sur la protection des animaux devrait, elle aussi, subir quelques modifications dont nous tiendrons compte ici¹²². Si la modification du Conseil fédéral est adoptée, la LPA rappellera à son article 2 alinéa 3 que « Personne ne doit de façon injustifiée imposer aux animaux des douleurs, des maux ou des dommages ni les mettre en état d'anxiété ni compromettre le respect de leur dignité d'une autre manière ». Cette même proposition de modification prévoit un article 7a sur les modalités de l'élevage et de la production d'animaux génétiquement modifiés et un article 7b prévoyant le régime de l'autorisation pour les animaux génétiquement modifiés. Un article 19 alinéa 2 prévoit la collaboration de la Commission fédérale pour les expériences sur les animaux avec la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain. Quant à l'article 19a, il charge l'Office vétérinaire fédéral d'informer le public des expériences sur les animaux, notamment des modifications obtenues par génie génétique. Outre ces propositions de modification, la loi fédérale pose le principe de la limitation de ces expériences à l'indispensable (article 13) et soumet leur exécution à déclaration et autorisation par l'autorité cantonale compétente (article 13a). Ces autorisations sont accordées en outre lorsque les expériences servent : « A la conservation ou à la multiplication de matériel vivant à des fins médicales ou à d'autres fins scientifiques, dans la mesure où il est impossible de procéder autrement » (article 14 lit. e). L'ordonnance sur la protection des animaux décrit par le détail les conditions auxquelles une autorisation peut être délivrée (articles 60), la procédure obligatoire pour la notification des expériences à l'autorité compétente (article 63a), le contrôle des expériences par l'autorité compétente ainsi que l'organisation (article 63) et le rôle de la Commission fédérale pour les expériences sur les animaux (article 64). La loi et l'ordonnance prévoient encore d'autres dispositions visant à réduire le plus possible les douleurs, maux ou dommages qui seraient imposés aux animaux d'expérience¹²³.

d) La Loi fédérale sur la protection de l'environnement

Le projet de modification de la LPE¹²⁴ prévoit lui aussi des dispositions veillant à protéger les animaux dans la mesure où ils seraient l'objet de modifications génétiques. Puisque c'est le cas dans le domaine des xénotransplantations, cette législation s'appliquera également si elle est adoptée par le Parlement. Un article premier mentionne : « La présente loi (...) doit protéger la dignité de la créature chez les animaux... ». Il rappelle encore ce principe à l'article 29a, alinéa 1, lit. c. : « Quiconque utilise des organismes, leurs métabolites ou leurs déchets doit procéder de manière à ce que cette utilisation ne manque pas au respect de la dignité de la

¹²⁰ Loi fédérale du 9 mars 1978 (LPA), RS 455

¹²¹ Ordonnance sur la protection des animaux du 27 mai 1981 (OPAn), RS 455.1

¹²² Cf. FF 2000 2337.

¹²³ Cf. les articles 13 alinéa 1, 15 alinéa 3 et 16 de la Loi fédérale sur la protection des animaux, les articles 58a, 59, 59d à 61 de l'Ordonnance sur la protection des animaux, ainsi que l'Ordonnance du 12 octobre 1998 sur la formation et le perfectionnement du personnel spécialisé dans l'expérimentation animale

¹²⁴ Cf. FF 2000 2327. On trouve également le texte du projet à l'adresse internet suivante : <http://www.admin.ch/buwal/presse/2000/f0001191.htm>

créature chez les animaux... » et à l'alinéa 2 de ce même article: « Toute modification du patrimoine génétique des animaux et des plantes doit être précédée d'une pondération des intérêts en présence en prévision d'un éventuel non-respect de la dignité de la créature. Il sera tenu compte de la différence entre les animaux et les plantes. Les animaux et les plantes doivent être protégés dans leur dignité, en particulier dans leur nature et leur manière de vivre. Le Conseil fédéral peut définir des critères pour la pondération des intérêts et déterminer à quelles conditions des modifications génétiques peuvent être autorisées dans des cas particuliers sans que les intérêts en présence soient pondérés ».

e) **La Commission fédérale d'éthique pour le génie génétique dans le domaine non humain**

Le Conseil fédéral a également institué le 27 avril 1998 une Commission fédérale d'éthique pour le génie génétique dans le domaine non humain. Cette commission interdisciplinaire évalue d'un point de vue éthique et prend position sur les développements et les applications des biotechnologies et du génie génétique dans le domaine non-humain, notamment sur « la production et l'utilisation en milieu confiné d'organismes génétiquement modifiés ou pathogènes »¹²⁵ Elle donne son avis sur l'observation de principes comme le respect de la dignité de la créature, protection de la sécurité de l'homme et de l'environnement. Elle conseille le Conseil fédéral et les autorités fédérales et cantonales. Comme nous l'avons vu ci-dessus, elle a déjà pris position en matière de xénotransplantation¹²⁶.

3.5 Influences de la législation internationale en matière de xénotransplantation

En tant qu'elles sont rattachées au domaine de la recherche avec des sujets humains, les xénotransplantations sont également soumises à des réglementations internationales, telles les ICH-GCP¹²⁷, ainsi que les Recommandations du Conseil de l'Europe et de l'OMS.

Les recommandations « ICH-GCP » ont été adoptées par un collège international d'experts. Elles ont pour but d'uniformiser les règles assurant les droits, la sécurité et le bien-être des sujets de recherche, ainsi que celles portant sur la qualité scientifique des essais cliniques et de leurs résultats. Ces recommandations sont directement inspirées des recommandations de Bonne Pratique Clinique européennes, australiennes, canadiennes, scandinaves ainsi que de celles de l'OMS. Elles ont été intégrées dès janvier 1997 dans les règles régissant les produits pharmaceutiques dans l'Union Européenne¹²⁸. Au printemps 1997, le Ministère de la santé japonais ainsi que la Food and Drug Administration aux Etats-Unis ont également adopté les ICH-GCP¹²⁹.

¹²⁵ Cf. Décision du Conseil fédéral du 27 avril 1998, p. 1.

¹²⁶ Cf. site Internet: http://www.buwal.ch/stobobio/ekah/f/prises_position.htm

¹²⁷ International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice (consolidated guideline). On peut trouver le texte consolidé de ces recommandations sur Internet à l'adresse : <http://www.ifpma.org/ich5e.html#GCP>

¹²⁸ Ces règles sont publiées par la Commission, comme prévu dans l'annexe de la Directive 75/318/CEE.

¹²⁹ Cf. Site officiel de l' « International Conference on Harmonisation ». A l'adresse Internet : <http://www.ifpma.org/ich1.html>

Le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a adopté le 30 septembre 1997 une **Recommandation sur la xénotransplantation**¹³⁰. Considérant que la xénotransplantation peut devenir une intervention thérapeutique praticable dans un très proche avenir, mais qu'elle présente un risque de transmission de maladies infectieuses, le Comité des Ministres recommande aux Etats membres, en vue de minimiser les risques de transmission de maladies connues ou inconnues à la population, de prendre des mesures pour réglementer les aspects suivants de la xénotransplantation :

- la recherche fondamentale et les études cliniques ;
- la provenance et la détention des animaux ressource ;
- les programmes de xénotransplantation ;
- la surveillance à long terme des receveurs xéno greffés et des animaux ressource.

L'assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a adopté à l'unanimité le 29 janvier 1999 une **recommandation au Conseil des Ministres**¹³¹ et s'est prononcé pour un moratoire dans le domaine de la xénotransplantation. D'une manière générale, les risques de cette technologie sont présentés comme importants et non résolus. Le danger représenté par le développement de maladies transmises de l'animal à l'être humain par des virus pathogènes est particulièrement souligné. Les aspects éthiques, juridiques et sociaux qui nécessitent une discussion plus approfondie sont mis en exergue. Le Comité des Ministres n'a pas encore rendu de décision relative à cette recommandation.

Les recommandations de l'OMS en matière de prévention des maladies infectieuses en relation avec la xénotransplantation ont été publiées en 1998¹³². Dans ces recommandations, l'OMS constate que la xénotransplantation présente le risque de transmission vers l'être humain d'agents infectieux d'origine animale, connus ou inconnus, qui pourraient provoquer dans la population des maladies et des épidémies par l'intermédiaire des receveurs. Le potentiel thérapeutique de la xénotransplantation pour l'être humain est considérable ; mais il n'est pas exempt de risques. Comme on ne connaît pas aujourd'hui tous les agents potentiellement infectieux, on ne pourra jamais éliminer tout risque pour le receveur et la population. Le risque pourrait toutefois être ramené à un niveau acceptable par des mesures de précaution. Les recommandations soulignent l'importance de la sélection et de la détention des animaux ressource. En complément aux mesures concernant ces derniers, l'OMS recommande la surveillance des receveurs. Les intérêts de la population exigent que les receveurs acceptent un programme de surveillance de longue durée, voire leur vie durant en vue de détecter d'éventuelles maladies infectieuses. En conclusion, l'OMS souligne la nécessité de trouver un consensus sur la manière d'apprécier l'utilité de la xénotransplantation par rapport aux risques d'infections pour le receveur et la population. Des mesures visant à minimiser les risques devraient être prises avant que les problèmes ne se posent. Tant qu'un consensus n'aura pas été trouvé quant à la protection de l'individu et de la population, les risques de la xénotransplantation devront être considérés comme supérieurs à son utilité potentielle.

¹³⁰ Recommandation No. R (97) du Comité des Ministres aux Etats membres sur la xénotransplantation.

¹³¹ Recommandation 1399 (1999) de l'Assemblée parlementaire concernant la xénotransplantation.

¹³² Xenotransplantation : Guidance on Infection Disease Prevention and Management ; World Health Organization, Emerging and other Communicable Disease Surveillance and Control, 1998.

Dans la mesure où les essais cliniques de xénotransplantations impliquent également l'utilisation de nouveaux produits thérapeutiques, il faudra également tenir compte des **recommandations de l'OMS concernant les Bonnes pratiques cliniques**¹³³.

Finalement, du fait du rattachement des xénotransplantations aux normes sur la protection des animaux, il faut aussi tenir compte de la « **Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques** » décidée par le Conseil de l'Europe le 18 mars 1986 et amendée le 22 juin 1998. Cette convention fixe d'abord les buts dans lesquels il est autorisé de pratiquer de la recherche avec des animaux vertébrés (art. 2). Puis elle prescrit les conditions relatives aux soins et à l'hébergement des animaux (art. 5) et à la conduite des procédures de recherche (art. 6 à 12). L'article 13 oblige toute personne menant une recherche sur un animal vertébré à disposer d'une autorisation de l'autorité compétente. Enfin, les articles 14 et suivants décrivent les conditions applicables aux établissements fournisseurs (art. 14 à 17) et aux établissements utilisateurs d'animaux (art. 18 à 24).

3.6 Les xénotransplantations sous l'angle des procédures d'autorisation

a) Généralités

Face à la complexité de cet ensemble de normes juridiques présenté ci-dessus, il convient maintenant de recenser et de synthétiser les procédures applicables dans le domaine des xénotransplantations. Cette analyse devrait d'une part permettre aux spécialistes des normes de constater si les procédures respectent les principes de transparence et de coordination et, d'autre part, de donner aux scientifiques impliqués dans ce domaine un outil utile dans la compréhension du système d'autorisation. Nous distinguerons ci-dessous les procédures à suivre par les personnes élevant des animaux génétiquement modifiés à des fins de recherche ou de xénotransplantation et celles applicables aux personnes utilisant ces animaux à des fins de recherche ou de xénotransplantation.

b) Procédure à suivre par les personnes produisant, élevant, transportant ou stockant des organes, tissus ou cellules génétiquement modifiés d'origine animale à des fins de recherche ou de xénotransplantation

On observe un système d'autorisation sur deux niveaux, les autorisations cantonales et les autorisations fédérales. Il n'existe à notre connaissance aucune coordination des procédures entre ces deux niveaux. L'Ordonnance fédérale sur la protection des animaux prévoit toutefois à son article 63a alinéa 2 l'obligation pour l'autorité cantonale d'informer l'Office vétérinaire fédéral.

La personne ayant l'intention de produire, d'élever ou de détenir des animaux génétiquement modifiés doit, selon le projet de modification de la Loi fédérale sur la protection de l'environnement qui modifierait la Loi fédérale sur la protection des animaux¹³⁴, obtenir une autorisation de l'autorité cantonale compétente¹³⁵. Cette personne doit également obtenir une

¹³³ Cf. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, p. 97ss.

¹³⁴ Cf. FF 2000 2337.

¹³⁵ Cf. article 7b de la Loi fédérale sur la protection des animaux (LPA) dans sa version modifiée par le projet.

autorisation de l'autorité cantonale compétente dans la mesure où l'élevage d'animaux génétiquement modifiés constitue une expérimentation sur ces animaux¹³⁶. L'autorité cantonale décide alors de l'autorisation sur préavis de la Commission cantonale pour les expériences sur les animaux¹³⁷.

La personne ayant l'intention de produire, d'élever ou de détenir des animaux génétiquement modifiés est également soumise à l'Ordonnance fédérale sur l'utilisation d'OGM en milieu confiné (OUC)¹³⁸ et à l'Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes (OPTM)¹³⁹. Suivant la classe de risque dans laquelle l'activité est classée¹⁴⁰, cette personne doit notifier son activité ou obtenir une autorisation auprès de l'OFSP ou de l'OFEFP. C'est le Bureau de Biotechnologie de la Confédération qui est chargé de la coordination de la procédure et c'est à lui que les notifications ou les demandes d'autorisation doivent être adressées¹⁴¹. Les offices fédéraux compétents pour les décisions d'autorisation sont l'OFSP en accord avec l'OFEFP si l'activité implique en premier lieu un risque pour l'homme, l'OFEFP en accord avec l'OFSP et l'OFAG pour les activités qui impliquent des organismes phytopathogènes et l'OFEFP en accord avec l'OFSP dans tous les autres cas¹⁴². C'est le Bureau de Biotechnologie de la Confédération qui est chargé de transmettre ces notifications ou demandes d'autorisation à l'OFSP, à l'OFEFP, à la CNA, à la CFSB, au service du canton concerné ainsi que sur demande au Secrétariat d'Etat à l'économie (seco); il transmet également ces dossiers pour avis à l'OVF, à l'OFAG et à la CENH¹⁴³.

c) Procédure à suivre par les personnes utilisant des organes, tissus ou cellules génétiquement modifiés d'origine animale à des fins de recherche ou de xénotransplantation

La personne ayant l'intention d'utiliser des organes, tissus ou cellules génétiquement modifiés d'origine animale à des fins de recherche ou de xénotransplantation doit, selon le projet de modification de Loi fédérale sur la protection de l'environnement qui modifierait la Loi fédérale sur la protection des animaux¹⁴⁴, obtenir une autorisation de l'autorité cantonale compétente¹⁴⁵. Cette personne doit également obtenir une autorisation de l'autorité cantonale compétente si elle veut avoir le droit de procéder à des recherches avec ces animaux¹⁴⁶. L'autorité cantonale décide alors de l'autorisation sur proposition de la Commission cantonale

¹³⁶ Cf. article 13a de la LPA.

¹³⁷ Cf. article 18 de la LPA.

¹³⁸ Cf. article 9 OUC.

¹³⁹ Cf. article 15 OUC.

¹⁴⁰ Cf. article 6 et 7 OUC et annexes 2.1 et 2.3 de l'OUC.

¹⁴¹ Cf. article 9 alinéa 6 et article 15 OUC ainsi que article 15 OPTM.

¹⁴² Cf. articles 16 à 19 OUC.

¹⁴³ Cf. article 15 OUC.

¹⁴⁴ Cf. FF 2000 2337.

¹⁴⁵ Cf. article 7b de la Loi fédérale sur la protection des animaux (LPA) dans sa version modifiée par le projet.

¹⁴⁶ Cf. article 13a de la LPA.

pour les expériences sur les animaux¹⁴⁷. Enfin, une 3^{ème} autorisation cantonale est nécessaire par un comité d'éthique de la recherche s'il s'agit d'essais cliniques avec l'être humain¹⁴⁸.

La personne ayant l'intention d'utiliser des organes, tissus ou cellules génétiquement modifiés d'origine animale à des fins de recherche ou de xénotransplantation est également soumise à l'Ordonnance fédérale sur l'utilisation d'OGM en milieu confiné (OUC)¹⁴⁹ et à l'Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes (OPTM)¹⁵⁰. Suivant la classe de risque dans laquelle l'activité est classée¹⁵¹, cette personne doit notifier son activité ou obtenir une autorisation auprès de l'OFSP ou de l'OFEFP. C'est le Bureau de Biotechnologie de la Confédération qui est chargé de la coordination de la procédure et c'est à lui que les notifications ou les demandes d'autorisation doivent être adressées¹⁵². Les offices fédéraux compétents pour les décisions d'autorisation sont l'OFSP en accord avec l'OFEFP si l'activité implique en premier lieu un risque pour l'homme, l'OFEFP en accord avec l'OFSP et l'OFAG pour les activités qui impliquent des organismes phytopathogènes et l'OFEFP en accord avec l'OFSP dans tous les autres cas¹⁵³. C'est le Bureau de Biotechnologie de la Confédération qui est chargé de transmettre ces notifications ou demandes d'autorisation à l'OFSP, à l'OFEFP, à la CNA, à la CFSB, au service du canton concerné ainsi que sur demande au Secrétariat d'Etat à l'économie (Seco); il transmet également ces dossiers pour avis à l'OFV, à l'OFAG et à la CENH¹⁵⁴. Selon la procédure prévue dans la modification de l'Arrêté fédéral sur le contrôle du sang (articles 18a I à III), une autorisation de l'OFSP est nécessaire pour toute personne qui entend greffer des organes, tissus ou cellules d'origine animale.

S'il s'agit d'essais cliniques, la demande d'autorisation est envoyée pour avis à la CFSB et à un Comité d'éthique de la recherche (CER)¹⁵⁵. L'OFSP se prononce ensuite sur la demande. L'avant-projet de loi sur la transplantation¹⁵⁶ prévoit quant à lui l'obligation d'une autorisation auprès de l'OFSP pour toute personne qui entend greffer des organes, tissus ou cellules d'origine animale. S'il s'agit d'un essai clinique, l'autorisation d'un CER est nécessaire. Enfin, la Loi fédérale sur les produits thérapeutiques prévoit l'obligation d'annoncer les essais cliniques de médicaments à l'Institut suisse des produits thérapeutiques. Dans la mesure où les essais cliniques de xénotransplantation prévoient l'utilisation de nouveaux médicaments ou de médicaments employés pour une nouvelle indication thérapeutique, ils sont soumis à cette obligation¹⁵⁷. Toujours selon cette loi, le Conseil fédéral peut remplacer l'obligation d'annoncer certains essais cliniques par une autorisation obligatoire de l'Institut compétent. La loi cite en exemple les essais cliniques de thérapie génique¹⁵⁸. Il n'est donc pas impossible

¹⁴⁷ Cf. article 18 de la LPA.

¹⁴⁸ Cf. législations cantonales

¹⁴⁹ Cf. article 9 OUC.

¹⁵⁰ Cf. article 15 OUC.

¹⁵¹ Cf. article 6 et 7 OUC et annexes 2.1 et 2.3 de l'OUC.

¹⁵² Cf. article 9 alinéa 6 et article 15 OUC ainsi que article 15 OPTM.

¹⁵³ Cf. articles 16 à 19 OUC.

¹⁵⁴ Cf. article 15 OUC.

¹⁵⁵ Cf. article 29a de la modification de l'Ordonnance sur le contrôle du sang

¹⁵⁶ Cf. articles 52, 61 et 62 du projet.

¹⁵⁷ Cf. article 53 du projet.

¹⁵⁸ Cf. article 53 alinéa 5 du projet.

d'imaginer que les essais cliniques de xénotransplantations dans lesquelles interviendrait l'utilisation de médicaments nouveaux ou pour une nouvelle indication seraient soumis à une telle autorisation.

Procédures dans le domaine de la xénotransplantation : tableau récapitulatif

Activités	Objet de la Procédure	Nature de la Procédure	Requérants	Autorités de décision	Contenu du dossier	Critères d'évaluation	Délais	Décision	Droit applicable
1. Utilisation d'OGM ou d'organismes pathogènes (animaux, organismes, organes, tissus ou cellules)	Protection des animaux (seulement si l'activité implique des animaux au sens de la LPA)	Notification ou Autorisation suivant les caractéristiques de la recherche (13a LPA, 60 OPAn)	Utilisateur (3 lit. f OUC)	Canton (en général le médecin cantonal)	Selon formulaire officiel de l'Office fédéral vétérinaire (62 OPAn)	13-19 LPA, 61 OPAn		Expresse pour l'autorisation	7a, 13a, 18 LPA
	Protection de l'environnement	Notification ou Autorisation suivant la classe de risque et la nouveauté de l'utilisation (9 OUC)	Utilisateur (3 lit. f OUC)	OFSP en accord avec OFEFP (16a OUC) Le dossier à transmettre au BBC (9 VI OUC)	Annexe 3 OUC	17, 18 OUC	45 à 90 jours (17,18 OUC)	Expresse pour l'autorisation Expresse ou tacite pour la notification	6-9, 15-19 OUC
	Protection des travailleurs	Notification	Employeur	Idem ci-dessus	10, 15 III OPTM	17, 18 OUC	45 jours	Tacite	15 OPTM
2. Xéno-transplantation d'organes, de tissus ou de cellules dans le cadre d'essais cliniques avec l'être humain	Protection des animaux	Idem ci-dessus							
	Protection de l'environnement	Idem ci-dessus							
	Protection des travailleurs	Idem ci-dessus							
	Protection de la santé publique	Autorisation	Celui qui entend greffer	OFSP	29 II OCS	18a II AFCS et 28a OCS		Expresse	18a I et II AFCS et 29a OCS
	Protection des sujets de recherche	Notification et Autorisation	Celui qui entend greffer	OFSP et CER local	61 pr. LTrans (reste à définir)	62 IV pr. LTrans (reste à définir)	(reste à définir)	Expresse	61, 62 pr. LTrans

	Protection des sujets de rech.	Notification	Promoteur	OICM et CER local	Dir. OICM	RMEC et BPEC	30 jours	Tacite	9, 13 RMEC
	Protection des sujets de rech.	Notification ou Autorisation suivant décision du Conseil féd.	(reste à définir)	ISPT et CER local	(reste à définir)	(reste à définir)	(reste à définir)	(reste à définir)	54 LPT
Activité	Objet de la Procédure	Nature de la Procédure	Requérant	Autorité compétente	Contenu du dossier	Critères d'évaluation	Délais	Décision	Droit applicable
3. Xéno-transplantation d'organes, de tissus ou de cellules dans le cadre d'un traitement standard	Protection des animaux	Idem ci-dessus							
	Protection de la santé publique	Autorisation	Celui qui entend greffer	OFSP	29 III OCS	18a III AFCS et 28j OCS	_____	Expresse	18a I et III AFCS et 29a OCS
	Protection du patient et de la santé publique	Autorisation	Celui qui entend greffer	OFSP	52 pr. Ltrans (reste à définir)	52 pr. Ltrans (reste à définir)	(reste à définir)	Expresse	52 pr. LTrans

AFCS	=	Arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants du 22 mars 1996, RS 818.111
BBC	=	Bureau de Biotechnologie de la Confédération
BPEC	=	Bonnes Pratiques des Essais Clinique (Annexe au RMEC)
Dir. OICM	=	Directives de l'OICM concernant la documentation requise pour l'enregistrement de médicaments destinés à l'usage humain du 16 décembre 1977
LPA	=	Loi fédérale sur la protection des animaux du 9 mars 1978 (LPA), RS 455
ISPT	=	Institut Suisse des Produits Thérapeutiques
OCS	=	Ordonnance sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants du 26 juin 1996 (Ordonnance sur le contrôle du sang), RS 818.111.3
OFEFP	=	Office Fédéral de l'Environnement, des Forêts et des Paysages
OFSP	=	Office Fédéral de la Santé Publique
OPAn	=	Ordonnance sur la protection des animaux du 27 mai 1981 (OPAn), RS 455.1
OPTM	=	Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes du 25 août 1999 (OPTM), RO 1999 1
OUC	=	Ordonnance sur l'utilisation des organismes génétiquement modifiés en milieu confiné du 25 août 1999, (Ordonnance sur l'utilisation confinée ; OUC), RS 814.912
LPT	=	Loi fédérale sur les médicaments et dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques), FF 2000 5689.
proj. LTrans	=	Avant-projet de Loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (Loi sur la transplantation), En consultation chez les milieux intéressés jusqu'au 29 février 2000
RMEC	=	Règlement sur les médicaments au stade d'essai clinique du 18 novembre 1993, Office intercantonal de contrôle des médicaments

4. Aspects socio-culturels du défi de la xénogreffe⁺

La réglementation des xénotransplantations – comme toute réglementation – est indissociable du contexte dans lequel elle se développe. L’objet de cette partie est ainsi d’énoncer certaines pistes qui devraient aider à mieux percevoir et situer l’ensemble des réactions sociales à l’annonce d’une pratique possible, celles des xénogreffes, dans un futur dont on ne sait s’il est proche ou lointain. Cette tâche est particulièrement ardue, alors qu’il manque des repères empiriques à ce sujet, du moins pour ce qui est de la Suisse. Nous sommes ainsi contraints de travailler en partie sur de simples hypothèses encore non vérifiées sur le terrain de la recherche sociale.¹⁵⁹

Il faut donc se limiter à proposer de façon tout à fait fragmentaire quelques éléments de réflexion autour des aspects socio-culturels de ce défi qui nous entoure, et cela dans le but de rendre plus facile et rationnelle la stratégie d’implémentation juridique et politique de cette pratique encore en grande partie hypothétique.

Une première observation s'impose: toute réaction sociale doit s’appréhender comme telle et ne peut pas prétendre devenir par elle-même normative. Si tel était le cas, on serait tous condamnés à accepter la facticité du jeu des réactions sociales, sans pouvoir y mettre une limite externe. Le fixisme normatif en serait la conséquence impitoyable.

A cet égard, il convient de faire une deuxième observation préalable: les réactions réelles que l'on peut constater dans une société donnée ne disent encore presque rien sur les réactions possibles, après des événements significatifs dans ce domaine, fussent-ils des succès ou des échecs technologiques. Cette mise en contexte de la réglementation se concentrera ainsi en premier lieu sur les réactions aux risques factuels véhiculés par l'information scientifique. Nous aborderons ensuite les réactions psychologiques et morales face aux scénarios potentiels pour conclure par un survol des diverses stratégies juridiques et politiques à suivre.

4.1. La perception des difficultés internes à la science

Une première série de difficultés sur le chemin d'une introduction éventuelle de la xénogreffe réside dans la perception sociale des *facteurs de risques* liés à cette pratique en devenir. Les médias qui se consacrent à l'information et à la vulgarisation de la recherche scientifique savent en général énumérer les risques avec précision: risques de rejet des organes, liés à leur diversité d'espèce et de conformation génétique, risques d'infection de différentes sources, risques de zoonoses, etc.

Le trait particulier de cette énumération n'est pas son caractère plus ou moins exhaustif, mais la *perception additive* du risque même. Il s'en dégage le sentiment que si la liste devait s'allonger, les risques deviendraient d'autant plus grands, et donc que la probabilité d'une introduction responsable de cette technologie exige de réduire le risque à zéro.

⁺ Cette partie a été rédigée à titre principal par le Prof. Dr. Alberto Bondolfi, Arbeitsstelle für Ethikunterricht an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

¹⁵⁹ La littérature sociologique ne fait que s’amorcer et elle est pratiquement inexistante pour ce qui est de la Suisse. Certes, le Publiforum organisé pendant l’année 2000 par le Conseil suisse de la science et de la technologie en collaboration avec différentes institutions a donné la possibilité de dégager une certaine image de la réaction sociale, mais il est prématuré de parler d’une recherche sociologique empirique véritablement représentative sur le terrain de la société suisse dans son ensemble.

Une telle lecture du risque n'est pas nécessairement idéologique ou partisane, elle n'en demeure pas moins assez simpliste. En effet, les risques sont tous réels dans leur diversité, mais il faut savoir les affronter et les résoudre de manière distincte, avec des stratégies propres qui se touchent seulement par hasard et qui ont toutes leurs spécificités. Il n'est pas non plus possible d'établir un agenda général de leur résolution et, par là, de prévoir un calendrier politique qui légitimerait *a priori* des dates possibles d'introduction de la technologie en discussion. La science avance par chemins croisés en posant des évaluations globales en cours de route, sans savoir à l'avance où (vraiment) le chemin va nous porter.

De plus, on ne peut pas non plus attendre des médias et encore moins de l'opinion publique une réaction en termes d'assomption de la complexité de tous ces risques en partie connus et en partie encore supposés. Ce que l'on pourrait tout au plus exiger, du moins avec le temps, c'est que l'information du grand public soit donnée de telle façon qu'elle puisse être assumée dans le contexte de la recherche d'un consensus non pas complet, mais convergent pour ce qui est des grandes options.

Devant la pluralité des révolutions scientifiques et technologiques, il y aura toujours davantage de "consommation partielle" de ces mêmes résultats et possibilités offertes par la science et les technologies, et on sera toujours davantage confronté au phénomène d'une sorte d'"*objection de conscience*" devant différentes technologies.

4.2. La pluralité des réactions psychologiques et morales et leur combinaison

On peut observer dans le débat qui est en train de s'amorcer autour des xéno greffes que les arguments psychologiques contre une telle pratique se mêlent souvent à des considérations que l'on appelle un peu hâtivement "éthiques". Cela vaut pour différentes technologies de la médecine de pointe, mais en particulier pour ce qui touche à la médecine de transplantation.

La liaison entre les deux registres est rendue possible en soutenant l'idée qu'une telle réaction est le reflet non seulement d'un malaise, mais aussi et surtout d'un sentiment de culpabilité lié à la rupture d'un impératif moral. Même si un tel sentiment de culpabilité était réduit à des considérations à caractère éthique qui se passeraient dans l'intériorité de quelques citoyen(ne)s, cela ne démontrerait pas encore qu'un tel malaise est véritablement justifié sur le fond.

Les spécialistes d'éthique seront toujours plus appelés à mettre le doigt sur la distinction à faire entre les arguments psychologiques et ceux qui relèvent spécifiquement d'une réflexion éthique.

En se limitant au registre psychologique, on verra que les résistances aux greffes d'organes en général et aux xéno greffes en particulier sont très diverses en fonction des paramètres retenus: la région géographique, les classes sociales et les milieux visés, la profession des personnes concernées, leur âge, leur appartenance religieuse et leur mode de vie, etc.

Il ne s'agit pas ici de se livrer à une analyse de la pertinence de ces différentes variables, car cela relève de la compétence spécifique de la sociologie empirique. Il faudrait plutôt essayer de classer les résistances à partir de leurs arrière-fonds idéologiques, c'est-à-dire à partir de différentes visions globales du monde et des droits et devoirs de l'homme à la frontière entre la vie et la mort. Ces visions touchent à la représentation du corps surtout au moment du décès, au statut du cadavre et de la «vie» dans l'au-delà, ainsi qu'à la conception que l'on a de l'autonomie humaine et du rôle que l'on attend de la médecine dans ces circonstances, ainsi

que, dans le cas des xénogreffes, à la conception globale de l'animal supérieur et de son rôle dans l'ensemble de la nature.

En examinant ces différentes dimensions du problème, il faudra se défendre d'une forme de *réductionnisme* qui tendrait à considérer les résistances à la greffe comme la somme mécanique de ces mêmes facteurs. En réalité, une telle résistance est toujours le résultat d'une combinaison très complexe de facteurs idéologiques qui se lient aussi à d'autres facteurs contingents et qu'il s'agirait de déceler avec précision.

Ne pouvant pas entreprendre une analyse aussi détaillée, nous limiterons notre attention sur l'absence de distinction entre le discours et la critique psychologique à la xénogreffe et la spécificité de la réflexion éthique. La prise de conscience de cette distinction ne fera pas tout de suite l'unanimité chez les éthicien(e)s, mais elle aidera à désidéologiser tout le débat et aussi à créer au moins les prémisses pour un consensus social et politique.

4.3. Les stratégies juridico-politiques et la prise en charge de la dimension culturelle de la problématique

Pour ce qui est justement du consensus social et politique, il ne faut pas oublier le rôle spécifique du droit, que ce soit dans son moment créateur de formation d'une législation ou dans celui du travail d'interprétation et d'application de normes existantes. Les attentes sociales par rapport à ce que le droit peut provoquer sont assez différentes. On va d'une attitude fort sceptique envers tout rôle créateur du droit jusqu'à un enthousiasme qui pense que le droit peut de soi-même abolir toute complexité dans le jeu social et politique. L'attitude qu'il faudrait prôner dans ce domaine serait celle d'un optimisme modéré qui demande au droit de régler au mieux un domaine fortement controversé, mais sans préjuger pour l'éternité de tout changement d'orientation en cours de route.

On peut observer, tant en Suisse que dans d'autres pays européens, une double stratégie juridique à l'œuvre. D'un côté, on cherche à formuler des *principes fondamentaux* ou des catégories globales qui devraient orienter – à la manière d'une boussole – toute décision dans les domaines où l'homme intervient sur la nature vivante. C'est le cas, par exemple, de la catégorie de "*dignité de la créature*" insérée récemment dans le texte de la Constitution fédérale suisse.¹⁶⁰ D'un autre côté, la réglementation se construit par couches successives en abordant les problèmes par le petit bout de la lorgnette. L'approche est inversée, elle part du particulier pour aboutir à une vision globale.

En ce qui concerne les xénogreffes, la stratégie "descendante" allant du général au particulier, s'est avérée plutôt stérile. Les fronts entre partisans et critiques sans merci de la xénogreffe n'ont pas pu trouver de convergence en se rattachant à cette catégorie car, soit elle fonctionne comme une sorte de "passe-partout" à caractère idéologique, soit elle se limite à jouer un rôle d'ornement sans vraiment se "greffer" sur la réalité.

Les expériences faites avec la voie "ascendante" devraient donner davantage confiance dans des stratégies législatives inductives, qui procéderaient par approches particulières, sans oublier le contexte global dans lequel les questions de détail se posent. Une telle voie

¹⁶⁰ Les débats qui ont suivi l'introduction de cette notion auront certainement servi à approfondir les fondements éthiques de notre respect de la nature vivante, mais ils n'ont pas beaucoup servi à créer une législation de détail dans différents domaines. La littérature est déjà à ce jour immense et on renvoie seulement à ces titres représentatifs: "*Würde der Kreatur*" Essays zu einem kontroversen Thema. Ed. par A. Bonodlfi, W. Lesch et D. Pezzoli-Olgiati. Zürich: Pano Verlag 1997; *La dignité de l'animal*. Ed. par D. Müller et H. Opoltier. Genève: Labor et Fides 2000.

privilège non seulement le détail mais aussi le fragment: on ne peut et on ne doit pas toujours légiférer avec la prétention d'être complet et de maîtriser toute la matière en jeu. Cette préférence donnée à l'imperfection volontaire dans le moment législatif n'est pas une sorte de démission de la part de l'Etat par rapport à ses tâches spécifiques, mais plutôt un instrument qui devrait faire diminuer les peurs collectives de part et d'autre.

Si, en effet, la communauté des chercheurs de pointe devait développer de façon systématique une sorte de soupçon envers toute tentative de législation dans ce domaine, il se formerait non seulement une "double morale sociale", mais aussi un état d'incertitude juridique qui aurait des effets néfastes sur tout le tissu social. Mieux vaut une imperfection actuelle en vue d'une législation plus cohérente demain plutôt que la recherche d'une perfection et d'une stabilité que l'on ne peut pas garantir aujourd'hui et qui rendrait le consensus plus difficile et la confiance dans les instruments de la démocratie encore plus précaire.

Il ne convient pas, dans ce sens, d'interpréter comme un signe de faiblesse le fait que la Confédération ait voulu réglementer, du moins au début, toute cette matière par des ordonnances anciennes qui ont été révisées de manière ad hoc. Devant l'ambivalence de la réaction sociale à la xénogreffe, l'éthique et le droit se révèlent des instruments indispensables de réflexion collective en vue d'une pratique qui devrait pouvoir aider les membres les plus faibles de notre société. Le droit et l'éthique peuvent éviter que le débat évolue par simples réactions aux craintes parfois exagérées de la société. Il s'agit toutefois d'en maîtriser le développement dans le respect de toutes les sensibilités, en évitant toute forme de dogmatisme moralisant ou totalitaire, que ce soit en faveur d'une science toute puissante ou d'un retour inconditionnel à l'état de nature. Plutôt que d'imposer un consensus qui ne peut être que partiel, une approche pragmatique de cette problématique paraît la voie la plus raisonnable. Elle implique toutefois un véritable dialogue entre les milieux concernés qui est en soi un défi de société.

Résumé du rapport et conclusions du Groupe XénoCH

Résumé

Le présent rapport a pour but essentiel de présenter l'ensemble des normes applicables dans le domaine des xénotransplantations en les replaçant dans leur contexte général, notamment sous l'angle éthique et socio-politique. Il se construit en quatre parties. La première constitue une introduction générale à la problématique des xénotransplantations et, plus particulièrement, aux risques potentiels qu'elles présentent ainsi qu'à leur qualification en termes juridiques. Dans une deuxième partie, l'ensemble des règles applicables et en projet en la matière sont exposées dans le détail. La troisième partie porte plus particulièrement sur les diverses procédures auxquelles doivent se soumettre les personnes qui poursuivent une activité liée au développement des xénotransplantations. Enfin, la quatrième partie a pour objet une analyse des principales interrogations éthiques soulevées par les xénotransplantations en Suisse.

La plupart des questions que soulèvent les xénotransplantations peuvent être résumées en termes d'évaluation et de gestion des risques. C'est sous cet angle que le groupe XénoCH a tenu d'aborder la matière en s'intéressant principalement aux normes actuelles qui visent à prévenir et à limiter ces risques.

Le modèle de réglementation qui prévaut actuellement en matière de xénotransplantation est celui de l'autorisation contrôlée, à savoir l'obligation d'obtenir une autorisation de l'organe

compétent de l'Etat à chaque étape de développement de cette nouvelle technologie avec possibilité pour les organes compétents de procéder aux contrôles nécessaires pour s'assurer que les conditions d'octroi de l'autorisation demeurent respectées. Compte tenu des biens juridiques protégés et promus par l'ordre juridique, la réglementation de la xénotransplantation peut être subdivisée en trois groupes distincts:

Il s'agit premièrement de la **protection de la santé publique**, y compris de l'environnement. En raison des risques qu'elles présentent pour la santé de la population, les xénotransplantations sont rattachées à la législation concernant la santé publique.

Les dispositions modifiées de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants ainsi que celles de son ordonnance prévoient ainsi un système autorisant les xénotransplantations à condition qu'un risque d'infection pour la population soit exclu selon de fortes probabilités dans le cadre d'essais cliniques et totalement exclu pour les traitements standards. L'avant-projet de loi fédérale sur la transplantation intègre la lutte contre les maladies transmissibles dans son système d'autorisation pour les xénotransplantations en reprenant les mêmes conditions que celles prévues par l'arrêté fédéral. La législation sur la protection de l'environnement et le génie génétique aménage également des dispositions qui ont pour but de protéger l'être humain et l'environnement contre les organismes qui pourraient représenter un danger pour eux. Dans ce domaine, c'est principalement l'Ordonnance sur l'utilisation confinée d'OGM qui s'applique. Elle prévoit également un système de notification ou d'autorisation suivant l'importance des risques impliqués ainsi qu'une série d'obligations à charge des personnes manipulant de tels organismes. L'Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes soumet les personnes travaillant en contact avec des microorganismes à des mesures de sécurité afin d'identifier et de gérer les risques. Quant aux législations sur les épidémies et les épizooties, elles prévoient des charges pour les personnes utilisant des organismes pathogènes ou des animaux afin de protéger la population contre des agents pathogènes dangereux.

Il s'agit deuxièmement de la **protection des sujets de recherche**. Contrairement à certaines transplantations d'organes, de tissus ou de cellules qui sont devenues des techniques courantes de la médecine humaine et malgré les récentes avancées dans le domaine de la xénotransplantation cellulaire, les xénotransplantations se trouvent encore aujourd'hui à un stade où elles ne peuvent être assimilées à une pratique validée ou un traitement standard. Même si une amélioration de l'état de santé et du bien-être des patients peut être espérée, l'objectif principal des essais de xénotransplantations reste de développer, de confirmer ou d'élargir des connaissances généralisables ou reproductibles. C'est sous cet angle que les xénotransplantations sont rattachées au domaine de la recherche. Le cadre de la recherche avec des sujets humains se caractérise par une réglementation stricte visant à garantir, d'une part, la protection des sujets de recherche humains et de la population et, d'autre part, la qualité des résultats des essais cliniques. Cette réglementation relève principalement de la législation sur le contrôle des médicaments.

La définition des médicaments contenue dans la Loi fédérale sur les produits thérapeutiques reprend la définition de la pharmacopée qui se veut particulièrement large. Il est du reste rappelé qu'elle recouvre également le sang et les produits sanguins. Elle n'exclut pas en soi de son champ d'application les organes, tissus et cellules d'origine animale dans la mesure où ceux-ci sont utilisés aux mêmes fins qu'un médicament. Il faut néanmoins souligner que le législateur a tenu à réglementer les transplants - d'origine humaine ou animale - de manière distincte des médicaments. Cette différenciation se retrouve d'ailleurs déjà au niveau de la Constitution fédérale: l'art. 118 Cst concerne les agents thérapeutiques, et donc les

médicaments, alors que les transplants sont traités à l'art. 119a Cst. Les règles sur le contrôle des médicaments s'appliquent toutefois de manière connexe dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules dans la mesure où l'utilisation de transplants implique nécessairement l'utilisation de médicaments. Pour les essais cliniques de médicaments, la loi sur les produits thérapeutiques prévoit un système de notification, voire d'autorisation obligatoire auprès de l'Institut suisse des produits thérapeutiques. Il rappelle également l'application des règles de Bonnes pratiques des essais cliniques. Avant l'adoption de cette loi fédérale, c'était le Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique qui s'appliquait. Il convient de souligner à ce propos que la loi sur les produits thérapeutiques ne fait que reprendre et parfois renforcer les exigences du Règlement de l'OICM. Ainsi, celui-ci prévoit déjà l'annonce des essais cliniques à l'OICM et aux autorités cantonales, ainsi que l'application des règles de Bonnes pratiques des essais cliniques.

De manière particulièrement indiquée, l'avant-projet de loi sur la transplantation opère une séparation claire entre transplants, xénotransplants et transplants standardisés. Les dispositions sur les essais cliniques de xénotransplantations prévoient un système d'autorisation contrôlée ainsi que le respect des règles de Bonne pratique des essais cliniques. Ce système est également calqué sur les exigences actuelles en matière d'essais cliniques de médicaments. Enfin, un projet d'Ordonnance sur la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine institue une commission chargée de conseiller les autorités, prendre position, informer le public et stimuler la discussion sur les questions liées à l'éthique et à la médecine humaine.

Il s'agit troisièmement de la **protection des animaux**. La recherche dans le domaine des xénotransplantations implique par définition l'utilisation d'animaux ressource. La loi sur la protection des animaux prévoit ainsi des normes visant à protéger leur intégrité. Elle établit d'une part un principe de limitation des expérimentations à l'indispensable et interdit les abus, également en matière de génie génétique. D'autre part, la loi interdit que l'on inflige aux animaux des souffrances ou des dommages inutiles. Afin de faire respecter ces principes et suivant les risques impliqués, la législation fédérale prévoit un système de notification ou d'autorisation autant pour l'élevage et l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés que pour les expérimentations sur les animaux en général. Plus ou moins intégrée à ce système d'autorisation, la Commission fédérale d'éthique pour le génie génétique dans le domaine non humain est une instance consultative principalement chargée de conseiller les autorités et de prendre position dans le domaine du génie génétique non humain. En plus de cette Commission, les cantons disposent de commissions pour les expériences sur les animaux; celles-ci sont chargées de donner un préavis à l'autorité de décision dans le cadre des autorisations d'expérimentation sur les animaux.

Zusammenfassung

Die derzeit gültige Regelung der Xenotransplantation sieht eine Bewilligungspflicht mit Auflagen vor. Für jeden Schritt bei der Weiterentwicklung dieser neuen Technologie muss bei der zuständigen Behörde eine Bewilligung eingeholt werden. Diese Behörde ist ermächtigt, beim Gesuchsteller die notwendigen Kontrollen durchzuführen, um sich zu vergewissern, dass die mit der Erteilung der Bewilligung verbundenen Auflagen eingehalten werden. In Abhängigkeit der geschützten Rechtsgüter kann die Regelung der Xenotransplantation in der aktuellen Rechtsordnung in drei Bereiche unterteilt werden:

Der erste Bereich umfasst den **Schutz der Gesundheit der Bevölkerung** und berücksichtigt dabei auch die Umwelt. Dies liegt darin begründet, dass mit der Xenotransplantation Risiken für die Gesundheit der Bevölkerung verbunden sind.

Die geänderten Bestimmungen des Bundesbeschlusses über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten sowie die dazu gehörende Verordnung sehen eine Regelung vor, welche die Xenotransplantation zulässt unter der Bedingung, dass das Risiko einer Infektion der Bevölkerung mit grösster Wahrscheinlichkeit (bei klinischen Versuchen) bzw. völlig ausgeschlossen ist (im Rahmen von Standard-Therapien). Auch im Entwurf zum künftigen Transplantationsgesetz des Bundes sind die Auflagen des erwähnten Bundesbeschlusses als Vorsichtsmassnahmen zur Verhinderung von Infektionskrankheiten vorgesehen. Zu den Bereichen Umweltschutz und Gentechnik gibt es ebenfalls Regelungen, die zum Ziel haben, den Menschen und die Umwelt vor potenziell gefährlichen Organismen zu schützen. In diesem Zusammenhang sei insbesondere die so genannte „Einschliessungsverordnung“ (ESV, Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen) erwähnt. Sie schreibt ein Verfahren der Notifikation bzw. Bewilligung beim Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen vor, abhängig davon, welcher Risiko-Kategorie die Organismen angehören. Zudem müssen sich die Personen, die mit solchen Organismen arbeiten an spezielle Vorschriften halten. Die Verordnung über den Schutz von Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern vor Gefährdung durch Mikroorganismen (SAMV) schreibt Sicherheits-Massnahmen vor, welche die Identifikation und den Umgang mit allfälligen Risiken ermöglichen sollen. Das Epidemien-gesetz sieht ferner Auflagen vor für Personen, welche mit pathogene Organismen oder mit Tieren arbeiten. Auch dadurch soll die Bevölkerung vor gefährlichen Krankheitserregern geschützt werden.

Zweitens geht es um den **Schutz der betroffenen Individuen** (Transplantat-Empfänger/innen). Die Transplantation von menschlichen Organen, Geweben und Zellen ist heute ein Routine-Eingriff. Im Unterschied dazu ist die Xenotransplantation – trotz der jüngsten Fortschritte insbesondere auf dem Gebiet der zellulären Xenotransplantation – nach wie vor ein experimentelles Verfahren, das in keiner Weise als erprobte Praxis oder als Standard-Behandlung bezeichnet werden kann. Auch wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und des Wohlbefindens von Patienten erhofft werden kann, bleibt das primäre Anliegen von Versuchen der Xenotransplantation derzeit die Erweiterung der Wissensbasis im Sinne allgemeingültiger bzw. reproduzierbarer Aussagen. Deshalb ist die Xenotransplantation als Forschungsaktivität zu betrachten. Der Bereich der Forschung am Menschen zeichnet sich aus durch eine strikte Regelung, die einerseits zum Ziel hat, die Forschungs-subjekte zu schützen und andererseits eine möglichst hohe Qualität der Resultate klinischer Versuche gewährleisten soll. Die entsprechenden Vorschriften sind primär im Bereich des Heilmittelgesetzes angesiedelt.

Die Definition von Heilmitteln, so wie sie im Entwurf zum Heilmittelgesetz des Bundes festgehalten ist, nimmt Bezug auf die sehr breit angelegte Definition der Pharmakopöe. Diese umfasst auch Blut sowie Blutprodukte. Sie schliesst auch die Verwendung von Organen, Geweben oder Zellen tierischen Ursprungs nicht aus, falls diese demselben Zweck dienen sollten wie eine medikamentöse Behandlung. Man sollte dennoch betonen, dass der Gesetzgeber eine von der Regelung der Medikamente abweichende Regelung von Transplantaten – seien sie menschlichen oder tierischen Ursprungs – vorsieht. Diese Unterscheidung ist bereits in der Bundesverfassung zu finden: Der Artikel 118 bezieht sich auf Heilmittel, und somit auf Medikamente, der Artikel 119 hingegen auf Transplantate. Die Vorschriften zur Heilmittelkontrolle erstrecken sich allerdings auch auf den Bereich der Transplantation von Organen, weil bei einem solchen Eingriff zwangsläufig die Verwendung

von Medikamenten erforderlich ist. Für klinische Versuche mit Medikamenten sieht der Entwurf des Heilmittelgesetzes ein System der Notifikation vor, d.h. beim (künftigen) Schweizerischen Heilmittelinstitut muss eine Zulassung beantragt werden. Zudem wird die Berücksichtigung der GCP-Regeln (good clinical practice) verlangt. Bis zum Inkrafttreten dieses Gesetzes gelten die Vorschriften der IKS (Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel) für klinische Versuche mit Medikamenten. Es sei hier darauf hingewiesen, dass der Entwurf zum Heilmittelgesetz in der Regel die Vorschriften der IKS übernimmt und sie in einzelnen Fällen verschärft. Auch die IKS-Vorschriften sehen eine Prüfung der Gesuche für klinische Versuche durch die IKS selbst und durch kantonale Behörden vor, ebenso wird bereits die Einhaltung der GCP-Regeln gefordert.

Ausdrücklich sieht der Entwurf zum Transplantationsgesetz die klare Unterscheidung von Transplantation, Xenotransplantation und standardisierten Verfahren vor. Die Vorschriften zu den klinischen Versuchen mit Xenotransplantaten schreiben ein Bewilligungsverfahren und die Einhaltung der GCP-Regeln vor. Dieses System liegt auch den aktuellen Bestimmungen zu klinischen Versuchen mit Medikamenten zugrunde. Schliesslich verlangt der Entwurf zur Verordnung über die Eidgenössische Ethikkommission im Bereich der Medizin die Berufung einer Kommission, welche Position beziehen, die Entscheidungstragenden beraten, die Öffentlichkeit informieren und die breite Diskussion zu den ethischen Fragen der Medizin anregen soll.

Der dritte Bereich betrifft den **Tierschutz**. Die Forschung auf dem Gebiet der Xenotransplantation bedingt notwendigerweise die Verwendung von „Spendertieren“ (source animals). Die Regelungen, die den Schutz dieser Tiere gewährleisten sollen, sind im Tierschutzgesetz zu finden. Dieses schreibt einerseits fest, dass die Experimente auf das unerlässliche Mass beschränkt werden und verbietet Missbräuche, auch was die Anwendung der Gentechnik betrifft. Andererseits untersagt das Gesetz, dass man die Tiere unnötigerweise Schmerzen erleiden lässt oder ihnen Schäden zufügt. Um diese Prinzipien durchzusetzen und unter Berücksichtigung allfälliger Risiken sieht der Gesetzgeber ein Verfahren der Notifikation oder Bewilligung sowohl für die Aufzucht wie für die Verwendung gentechnisch veränderter Tiere bzw. generell für die Durchführung von Tierversuchen vor. Mehr oder weniger in dieses System integriert nimmt die Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich (EKAH) Stellung zu den Vorhaben in ihrem Zuständigkeitsbereich und fungiert als Beratungsorgan für Entscheidungstragende. Neben dieser Kommission auf Bundesebene gibt es auch kantonale Kommissionen, die sich zu geplanten Tierversuchen äussern können, indem sie die entscheidende Behörde im Rahmen des Bewilligungsverfahrens für Tierversuche beraten.

Die Bewilligungsverfahren in den drei genannten Bereichen werden laufend angepasst. Die entsprechenden Vorschriften werden – als Folge des technischen Fortschritts – regelmässig aktualisiert. Auf keine dieser Regelungen kann verzichtet werden, soll ein wirksamer Schutz der Gesundheit der allgemeinen Bevölkerung und der betroffenen Individuen, deren Rechte und Freiheiten sowie der Tierschutz gewährleistet werden. Es gibt auch keine wesentlichen Lücken in diesem Regelwerk. Die verschiedenen potenziellen Risiken sind berücksichtigt und Massnahmen zu ihrer Vermeidung sind angeordnet. Die Gesamtheit der Regelungen zeigt jedoch eine sehr grosse Komplexität und lässt Transparenz vermissen. Es handelt sich hierbei allerdings nur um eine formelle Unzulänglichkeit, welche die Zweckmässigkeit dieses Regelwerks nicht in Frage stellt in Anbetracht der Schwierigkeit, die Risiken der Xenotransplantation abzuschätzen und der noch grösseren Schwierigkeit, einen effizienten und akzeptablen Umgang mit diesen Risiken zu gewährleisten.

Conclusions

Le système d'autorisation contrôlée dans les trois domaines susmentionnés est en constante évolution. Les diverses législations sont révisées régulièrement dans le but de les adapter aux progrès technologiques. Aucune de ces réglementations n'est en soi superflue pour garantir une protection effective de la santé des sujets humains et de la population, ainsi que le respect des droits et libertés des sujets humains et la protection des animaux. Il n'existe pas non plus d'importantes lacunes dans cette réglementation. Les différents risques potentiels sont pris en considération et les moyens pour les prévenir ont été adoptés. L'ensemble de cette réglementation s'avère néanmoins d'une grande complexité et manque de transparence. On peut aussi relever plusieurs points pour lesquels la législation actuelle ou en préparation manque de précision ou pose des problèmes de mise en oeuvre:

- la justification de l'interdiction d'effectuer des essais cliniques de xénotransplantation sur des personnes mineures ou interdites capables de discernement;
- la question du retrait du consentement et ses modalités lorsqu'un sujet de recherche a déjà subi une xénotransplantation et qu'il ne désire plus se soumettre aux tests réguliers imposés pour des raisons de santé publique;
- l'obligation des sujets de recherche d'informer l'ensemble des personnes de contact sur leur état et les précautions à prendre;
- le consentement des personnes de contact et ses modalités lorsqu'il s'agit de personnes incapables de discernement;
- le consentement du personnel médical et paramédical, le cercle des personnes concernées, l'étendue des informations qui doivent leur être fournies et l'identification du ou des professionnels chargés de recueillir leur consentement;
- la nécessité pour la personne qui requiert une autorisation de pratiquer une xénotransplantation dans le cadre d'un traitement standard d'apporter une preuve *fondée sur des essais cliniques* que toutes les conditions de sécurité et d'efficacité sont remplies et qu'il n'existe pas d'autre traitement dont l'efficacité est comparable.

Ces différents points doivent absolument être clarifiés de manière à éviter de placer les chercheurs, les autorités et les sujets potentiels dans la situation délicate de devoir y apporter une réponse au cas par cas. Non seulement, cela ne ferait qu'accroître l'insécurité juridique, mais cela pourrait également s'avérer préjudiciable à une saine gestion des risques.

Outre les réponses qu'il faudrait apporter à ces critiques ponctuelles de la réglementation, plusieurs implications du système actuel d'autorisation contrôlée des xénotransplantations devraient faire l'objet d'une réflexion approfondie de l'ensemble des milieux concernés. Un débat public sur le sujet paraît plus que jamais une nécessité.

La première implication du système d'autorisation contrôlée dans un domaine où les risques ne sont pas encore entièrement quantifiés ou quantifiables est la multiplication des charges imposées aux personnes requérant ces autorisations ainsi qu'aux sujets de recherche. Parmi ces mesures liées au principe de précaution, on peut citer l'obligation pour les personnes ayant l'intention d'élever des animaux génétiquement modifiés à des fins de xénotransplantations de présenter à l'autorité compétente un dossier complet concernant l'évaluation des risques; la même obligation assortie de charges supplémentaires existe à l'égard des personnes qui veulent pratiquer des xénotransplantations. On peut également rappeler l'obligation d'effectuer des examens médicaux réguliers sur les animaux donneurs comme sur les humains receveurs, l'obligation de conserver les données et les prélèvements ou encore l'obligation pour les humains receveurs de se soumettre à des tests jusqu'à la fin de leur vie. Toutes ces charges

sont mises en place afin de permettre la poursuite de ces activités dans des conditions de sécurité acceptables pour tous, mais également afin de donner aux autorités compétentes des moyens de contrôles efficaces pour évaluer le degré de sécurité de ces activités et, le cas échéant, de prendre les mesures qui s'imposent. Il s'agit toutefois de s'assurer que l'ensemble des conditions prévues soient gérées de manière coordonnée et que leur appréciation se fasse selon les mêmes critères. La question à résoudre est de savoir si, dans chaque cas, les conditions fixées par la réglementation répondent à un intérêt public et respectent le principe de proportionnalité. A priori, tel semble être le cas, mais des efforts accrus de coordination paraissent nécessaires.

La deuxième implication du système d'autorisation contrôlée pour cette activité à risques est le développement d'un système de responsabilité civile différent du système ordinaire puisqu'il prévoit une responsabilité sans faute avec des délais de prescription nettement plus longs qu'à l'accoutumée. Les institutions étatiques étant coresponsables dans la mise en place et la gestion et le fonctionnement d'un système d'autorisation contrôlée, les risques sont évalués de façon systématique et le législateur fédéral fait supporter aux scientifiques et aux acteurs de l'économie de lourdes conditions de responsabilité. Comme l'a relevé un membre du groupe Xéno-CH, il existe un effet quasi moratoire lorsqu'on impose au chercheur une responsabilité civile avec un délai de prescription de 30 ans assorti d'une obligation de contracter une assurance pour ces risques. Il serait donc important de procéder à plusieurs expertises afin de savoir si un tel régime de responsabilité se justifie, plus particulièrement s'il est réellement adéquat pour prévenir la survenance de risques qui ne sont de toute manière pas maîtrisés à la base.

La troisième implication du système d'autorisation contrôlée dans le contexte d'une activité aux risques multiples est le développement de procédures d'autorisation et de notifications pour les activités réglementées. Le danger qui guette un tel système est l'accumulation des procédures et des autorités compétentes sans réelle coordination. D'ailleurs, afin de comprendre la complexité d'une procédure, il faut non seulement tenir compte des autorités de décision, mais également des autorités chargées par la loi de rendre un préavis ainsi que des organes consultés qui ont une possibilité d'être entendus dans le cadre d'une procédure. Le cumul des procédures peut avoir, d'une part, un effet décourageant pour les chercheurs qui ne savent plus à quelles autorités s'adresser et à quelles conditions pour poursuivre leurs activités en toute légalité et, d'autre part, un effet paralysant en raison de la lenteur des procédures. Tout en considérant que ces procédures répondent à un besoin réel, le groupe XénoCH estime nécessaire de les simplifier et de mieux les coordonner. Il ne faudrait toutefois pas supprimer les deux échelons de contrôles - au niveau local ou cantonal et au niveau national - dans le domaine de l'expérimentation humaine ou animale (comme par exemple les comités d'éthique de la recherche, le vétérinaire cantonal ou la commission cantonale pour l'expérimentation sur les animaux). Ces instances paraissent au contraire nécessaires au bon fonctionnement de la procédure. Cependant, il serait souhaitable que les compétences soient clarifiées sur le plan fédéral et qu'une procédure unique avec un délai connu existe pour les autorisations ou notifications liées à la même activité.

En conclusion, il convient de constater que si les Chambres fédérales ont décidé, après une valse hésitation, de rejeter le principe d'un moratoire dans le domaine des xénotransplantations, les procédures administratives mises en place ou en projet dans ce domaine aboutissent *de facto* à un moratoire. Cette contradiction devrait conduire à une réévaluation de la situation dans un souci de transparence. Il s'agit pour le moins d'identifier clairement les critères fondamentaux qui devraient guider l'adoption de la réglementation en matière de xénotransplantation. D'un point de vue scientifique, moral et juridique, le critère de

l'identification et de la gestion des risques paraît le plus sage. D'autres critères entrent également en ligne de compte, notamment la liberté de la recherche et l'impact négatif que pourrait avoir un moratoire sur l'industrie pharmaceutique dans notre pays. A nouveau, un débat public qui prenne en considération l'ensemble des intérêts en jeu paraît plus que jamais une nécessité.

Membres du groupe de travail « Xéno-CH »

Prof. Dr. Alberto Bondolfi, Arbeitsstelle für Ethikunterricht an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

PD Dr. Phil. Walter Bossart, Institut für Medizinische Virologie, Universität de Zurich.

Lic. Iur. Damian König, Institut de droit de la santé, Université de Neuchâtel.

Lic. Iur. Jean-Christophe Méroz, Office intercantonal de contrôle des médicaments, Berne.

Prof. Dr. med. Karin Mölling, Institut für Medizinische Virologie, Universität Zürich.

Madame Béatrice Schaad, Journaliste, L'Hebdo, Lausanne.

Dr. med. Jörg Seebach, Universitätspspital, Medizinische Klinik A, Labor für Transplantations-Immunologie, Zürich.

PD. Dr. med. Christian Seiler, Chefarzt-Stv., Klinik für Viszerale-& Transplantationschirurgie, Inselspital, Bern.

Prof. Beat Sitter-Liver, Académie suisse des sciences humaines et sociales, Berne.

Dr. Iur. Dominique Sprumont, Institut de droit de la santé, Directeur adjoint, Université de Neuchâtel.

Dr.med. Lic. Iur. Marinette Ummel, Institut universitaire de médecine légale, Université de Genève.

Dr. med. vét. Théodor Weber, Office fédéral de la santé publique, Division produits biologiques, Directeur-adjoint du Service de sécurité biologique, Berne.

Dr. sc. pharm. Cornelia Kunz, Office fédéral de la santé publique, Division produits biologiques, Berne.

Bibliographie^{*}

Ouvrages

- Ach J. S., *Ersatzteillager Tier. Moralische Probleme der Xenotransplantation. Hirntod und Organverpflanzung. Ethische, medizinische, psychologische und rechtliche Aspekte der Transplantationsmedizin*, Stuttgart/Bad Canstatt, 1997.
- Barta H., Kalchschmid G., Kopetzki C. (Hrsg), *Rechtspolitische Aspekte des Transplantationsrecht*, Wien, 1999.
- Basler Appell gegen Gentechnologie, *Herz von Schweinen? Risiken der Xenotransplantation beim Menschen*, Basel, 1996.
- Bayertz K. Paslack R., et al., *Xenotransplantation. Eine vergleichende Analyse verschiedener nationaler und internationaler TA-Studien und Gutachten*, Münster, 1998.
- Beckman J. P., *Xenotransplantation. Ethische Fragen und Probleme*, Bad Neuenahr/Ahrweiler, 1997.
- Beddard S. and Lyons D., *The Science and Ethics of Xenotransplantation*, Sheffield, 1998.
- Bondolfi A., Lesch W., Pezzoli-Olgiati D., *"Würde der Kreatur". Essays zu einem kontroversen Thema*, Zürich, 1997.
- Bondolfi A., Malacrida R., Rohner A. (A cura di), *Ethique et transplantation*, Comano, 1993.
- Borghi M., Sprumont D., *La transplantation d'organes, Repères pour une législation fédérale*, Fribourg, 1995.
- Chenau J.-F., *Transplantation d'organes : sauver des vies, Histoire, coûts, résultats, éthique, législations, menaces centralistes*, Lausanne, 2000.
- Cooper D. K. C., Kemp E., Platt J. L. White D. J. G. (eds), *Xenotransplantation, The transplantation of organs and tissues between species*, second edition, Heidelberg, 1997.
- Dees D., *Xénotransplantation*, Conseil de l'Europe, commission des questions sociales de la santé et de la famille, 1998.
- Dumoulin J.-F., *Transplantation d'organes en Suisse : Le droit au carrefour de la vie et de la mort*, Cahiers de l'IDS, Hors série I, 1997.
- Engels E.-M., *Xenotransplantation aus ethischer Sicht unter besonderer Berücksichtigung ihrer Risikodimension*, Freiburg, 2000.

* Nous remercions ici le Professeur Alberto Bondolfi qui nous a fait profiter d'une bibliographie très fournie.

- Engels E.-M., *The Moral Status of Animals in the Discussions on Xenotransplantation*. Report of the Conference: Dignité Humaine et Dignité de l'Animal, Lausanne, 2000.
- Englert Y. (ed.), *Organ and tissue transplantation in the European Union : Management of difficulties and health risks linked to donors*, Dordrecht, 1995.
- Fishman J., Sachs D. H. et al. (Eds.), *Xenotransplantation: International Issues Including the Use of Non-Human Cells, Tissues, and Organs*, Annals of the New York Academy of Sciences. New York, 1998.
- Fishman J., Sachs D. H. et al. (Eds.), *Xenotransplantation: Scientific Frontiers and Public Policy*, Annals of the New York Academy of Sciences, New York, 1998.
- Frick T. W., *Gutachten zu medizinisch-wissenschaftlichen und Sicherheitsaspekten der Xenotransplantation im Hinblick auf eine klinische Anwendung*, 1997.
- Hilhorst M., *Will the Xenografting Imperative Become an Issue in Public Debate? The Social Management of Biotechnology*, Tilburg, 1996.
- Hüsing B., Engels E.-M., Frick T., Menrad K., Reiss T., *Xenotransplantation, Rapport TA du Conseil Suisse de la science*, Berne, 1998.
- Hüsing B., Engels E.-M. et al., *Xenotransplantation - Geprüft auf Herz und Nieren. Kurzfassung der TA-Studie "Xenotransplantation"*, Schweizerischer Wissenschaftsrat Bern, 1998.
- Institute of Medicine (US), Committee on Xenograft Transplantation: *Ethical Issues and Public Policy. Xenotransplantation: Science, Ethics and Public Policy*, Washington DC, 1996.
- Krepper P., *Zur Würde der Kreatur in Gentechnik und Recht, Thesen zum gentechnischen Umgang mit Tieren in der Schweiz unter Berücksichtigung des internationalen Rechtsumfelds*, Basel, 1998.
- Kühn H. C., *Die Motivationslösung, Neue Wege im Recht der Organtransplantation*, Berlin, 1998.
- La Prairie A., *Ébauche de la norme canadienne de xénotransplantation*, Ottawa, 1998.
- Laing P., *The Unrecognised Potential of Xenotransplantation*, London, 1996.
- Langley G., D'Silva J., *Animal Organs in Humans. Uncalculated Risks and Unanswered Questions*, London, 1998.
- Largiadèr F. (éd.), *Actes du symposium « Transplantations – Gesetzgebung » du 24 avril 1997 à Erlenbach (ZH)*.
- Largiadèr F., Candinas D., Mosimann F. (éd.), *Organ Allokation – Zuteilung von Organen für die Transplantation*, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 1997.

- Leroux Th., Létourneau L., *L'être humain, l'animal et l'environnement: dimensions éthiques et juridiques*, Montréal, 1996.
- Létourneau L., *L'expérimentation animale, L'homme, l'éthique et la loi*, Montréal, 1994.
- Levine R. J., *Ethics and regulation of clinical research*, 2nd ed., New Haven, London, 1988.
- Malacrida R., Martinoli S., Wullschlegler R., *Donazioni e trapianti d'organo, Gli xenotrapianti*, Comano, 1998.
- McNeill P., *The politics and ethics of human experimentation*, Cambridge, 1993.
- Nuffield Council on Bioethics, *Animal-to-Human Transplants: The Ethics of Xenotransplantation*, London, 1996.
- Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), *Advances in Transplantation Technology: Animal to Human Organ Transplants: Xenotransplantation*, Paris, 1996.
- Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), *Xenotransplantation: International Policy Issues*, Paris, 1999.
- Orlans F. B., Beauchamp T. L. et al., *The Human Use of Animals: Case Studies in Ethical Choice*, New York, 1998.
- Platt J. L., *Xenotransplantation from Basic Research to Clinical Application*, CRC Press, 2000.
- Plattner G.-R., *Xénotransplantation*, Conseil de l'Europe, commission de la science et de la technologie: 15 octobre 1998.
- Pereira de Melo H., *Xenotransplantation, Legal Report, Country : Portugal*, Eu-Projekt – Xenotransplantation : Ethical, Social, Economical and Legal Aspects, Bilbao, December 1999.
- Rothlin M. E., *Ökonomische Aspekte der Xenotransplantation*, 1998.
- Schmidt V. H., *Politik der Organverteilung. Eine Untersuchung über Empfängerenauswahl in der Transplantationsmedizin*, Baden-Baden, 1996.
- Schöning R., *Rechtliche Aspekte der Organtransplantation, unter besonderer Berücksichtigung des Strafrechts*, Zürich, 1996.
- Seebach J. D., Candinas D., Largiadèr F., *Potential und Risiken der Xenotransplantation. Was Experten dazu meinen*, Bern, 2000.
- Spriet A., Dupin-Spriet T., *Bonnes pratiques des essais cliniques des médicaments*, Bâle, 1990.
- Sprumont D., *La protection des sujets de recherche, notamment dans le domaine biomédical*, Berne, 1993.

Teutsch G.M., *Die "Würde der Kreatur", Erläuterungen zu einem neuen Verfassungsbegriff am Beispiel des Tieres*, Bern, 1995.

UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority, *Clinical procedures involving xenotransplantation*, 1998.

Witt C. J., Meslin F.-X. et al., *Emerging and Other Communicable Disease Surveillance and Control*, Draft WHO Recommendations on Xenotransplantation and Infectious Disease Prevention. Geneva, 1997.

Articles

Abouna G. M., *Commercialization in human organs*, Revista española de transplantes, Vol. 2 Extraordinario 1, 1993, p. 62ss.

Alexander T., *Xenotransplantation – Infection risks*, In: Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation: Animal Tissue into Humans. A Report. Leitung: Ian Kennedy, 1996, Norwich, p. 202s.

Allan J. S., *Xenograft Transplantation and the Infectious Disease Conundrum*, Institute of Animal Laboratory Resources Journal, 1995, n°1, p. 37ss.

Allan J. S., *Xenotransplantation at a crossroads: Prevention versus progress*, Nature Medicine, 1996, n°1, p. 18ss.

Aynaud J. M., *Les risques infectieux en xénotransplantation, quels sont-ils et comment les maîtriser?* In: Pathologie Biologie, 2000, p. 387ss.

Bach F. H., Fineberg H. V., *Call for Moratorium on Xenotransplants*, Nature, 1998, n°6665, p. 326ss.

Bach F. H., Fishman J. A. et al., *Uncertainty in xenotransplantation: Individual benefit versus collective risk*, Nature Medicine, 1998, n°2, p. 141ss.

Bach F. H., *Il faut peser un bénéfice individuel face à un risque collectif*. Entretien avec Fritz Bach, La Recherche, 1999, p. 68ss.

Bach F. H., *Xenotransplantation: Problems and Prospects*, Annual Review of Medicine, 1998, p. 301ss.

Baertschi B., *Les xénotransplantations: aspects éthiques et philosophiques*, Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1998, n°24, p. 961ss.

Bailey LL., Nehlsen-Cannarella SL., Concepcion W., Jolley WB., *Baboon to human cardiac xenotransplantation in a neonate*, JAMA, 1985, n°254, p. 3321ss.

- Beauchamp T. L., *The moral standing of animals in medical research*, Law, Medicine and Health Care, 1992, n°20, p. 7ss.
- Beckmann J. P., *Xenotransplantation aus ethischer Sicht. Eine Skizze*, Zentralblatt für Chirurgie, 1999, n°7, p. 636ss.
- Beckmann J. P., *Xenotransplantation und Ethik. Über die Notwendigkeit einer Vergleichzeitigung wissenschaftlicher Entwicklungen und ethischer Analyse*, Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik, 1998, p. 97ss.
- Bellucci S., Bondolfi A. et al., *The Swiss Technology Assessment Project on Xenotransplantation. Xenotransplantation*, In: Scientific Frontiers and Public Policy, Fishman J., Sachs D., and Shaikh R., 1998, p. 155ss.
- Bellucci S., Bondolfi A., Hüsing B., Rügsegger A., *Xenotransplantation : Scientific frontiers and public policy*, Annals of the New-York Academy of Sciences, December 30, 1998, p. 155ss.
- Bigam D., Zhong R. et al., *Xenotransplantation*, Canadian Journal of Surgery, 1999, n°1, p. 12ss.
- Bondolfi A., *Greffes d'organes : signification éthique*, Choisir, janvier 1999, p. 21ss.
- Bondolfi A., *Le statut moral du cadavre : pour une réflexion éthique*, Ethica Clinica, Le cours sans vie, n°12, 1998, p. 33ss.
- Bondolfi A., *Les xénogreffes: quelques critères éthiques pour bien poursuivre un chemin plein de difficultés*, In: Malacrida R., Martinoli S., Wullschlegler R., Donazioni e trapianti d'organo. Gli xenotrapianti, Comano, 1998, p. 163ss.
- Borghi M., *La xénotransplantation: un virus pour l'ordre juridique?*, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1998, n°24, p. 979ss.
- Bosch X., *Spain releases xenotransplantation guidelines*, Nature Medicine, 1998, n°8, p. 876ss.
- Bramstedt K. A., *Arguments for the ethical permissibility of transgenic xenografting*, In: Gene Therapy, 2000, n°8, p. 633ss.
- Bramstedt K. A., *Ethics and the clinical utility of animal organs*, Trends in Biotechnology, 1998, n°11, p. 428ss.
- Bronsther O., *The Dialectic Nature of Xenotransplantation*, Journal of the American College of Surgeons, 1998, n°4, p. 397ss.
- Butler D., *Last Chance to Stop and Think on Risks of Xenotransplants*, Nature, 1998, n°6665, p. 320ss.
- Byk C., *Le droit de la transplantation d'organes en Europe*, Revista española de transplantes, Vol. 2 Extraordinario 1, 1993, p. 12ss.

- Byk C., *Legal aspects of xenografting*, International Journal of Bioethics, 1995, n°6, p. 138ss.
- Candinas D., *Immunbiologie von Xenotransplantaten*, Medizinische Fakultät, Universität Zürich, p. 162.
- Caplan A. L., *Is xenografting morally wrong?*, Transplantation Proceedings 1992, n°2, p. 722ss.
- Caplan A., *Ethical Issues Raised by Research Involving Xenografts*, Journal of the American Medical Association, 1985, n°23, p. 3339ss.
- Cartwright W., *The Ethics of Xenografting in Man*, In: Land W., Dossetor J. B., Organ Replacement Therapy: Ethics, Justice, Commerce, New York, 1991, p. 519ss.
- Cartwright W., *The pig, the transplant surgeon and the Nuffield Council*, Medical Law Review, 1996, n°3, p. 250ss.
- Caulfield T., *Wishful Thinking : Defining Medically Necessary*, Health Law Journal, 1996, p. 63ss.
- Cavalieri P., *Xénotransplantation et cohérence éthique*, Bioethica Forum, n°24, 1997, p. 8.
- Cerf O., Sanaa M., Dufour B., Toma B., *Nomenclature proposée pour l'analyse du risque en santé humaine et animale*, In: Epidémiologie et santé animale, 1996, p. 35ss.
- Chae J. S., Cooper K. C., *Legal implications of xenotransplantation*, Xenotransplantation, 1997, p. 132ss.
- Chalmer T. C., Block J. B., Lee S., *Controlled Studies in Clinical Research*, New England Journal of Medicine, n 2, 1972, p. 75ss.
- Chapman L. E., Folks T. M. et al., *Xenotransplantation and xenogeneic infections*, New England Journal of Medicine, 1995, n°22, p. 1498ss.
- Chiche L., Adam R. et al., *Xenotransplantation: Baboons as potential liver donors?* Scientific and ethical issues, Journal of the American Medical Association, 1993, n°6, p. 1418ss.
- Clark M. A., *This little piggy went to market: The xenotransplantation and xenozoon debate*, Journal of Law, Medicine and Ethics, 1999, n°2, p. 137ss.
- Coffman K. L., *Survey results of transplant patients' attitudes on xenografting*, Psychosomatics, 1998, n°4, p. 379ss.
- Cohen B., Wright C., *The need for xenografting*, Xenotransplantation, 1995, p. 21s.
- Conrads C., *Eurotransplant und UNOS – Modelle der Organallokation ?*, Medizinrecht, n°7, 1996, p. 349ss.
- Cooper D. K. C., *Xenografting: How great is the clinical need*, Xenotransplantation, 1993, p. 25s.

- Cooper D. K. C., *Xenotransplantation: Benefits, risks and regulation*, Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1996, n°2, p. 92ss.
- Cooper D. K. C., Groth C. G., McKenzie I. F. C., *Xenotransplantation - This new form of treatment might benefit millions*, In: British Medical Journal, 2000, n°7238, p. 868ss.
- Cortesini R., *Ethical aspects in xenotransplantation*, Transplantation Proceedings, 1998, n°5, p. 2463ss.
- Cozzi E., White D. J. G., *The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans*, Nature Medicine, 1995, n°9, p. 964ss.
- Daar A. S., *Commerce in transplantable human kidney*, Revista española de transplantes, Vol. 2 Extraordinario 1, 1993, p. 58ss.
- Daar A. S., *Ethics of xenotransplantation: Animal issues, consent, and likely transformation of transplant ethics*, World Journal of Surgery 1997, n°9, p. 975ss.
- Daar A. S., *Xenotransplantation: Informed Consent/Contract and Patient Surveillance*, Biomedical Ethics, 1999, n°3, p. 87ss.
- De Grazia D., *The Moral Status of Animals and Their Use in Research: A Philosophical Review*, Kennedy Institute of Ethics Journal, March 1991, p. 48ss.
- Derenge S., Bartucchi M. R., *Issues surrounding xenotransplantation*, AORN Journal, 1999, n°3, p. 428ss.
- Dickens B. M., *Property rights in transplantable organs*, Revista española de transplantes, Vol. 2 Extraordinario 1, 1993, p. 19ss.
- Dobson R., *Cloning of pigs bring xenotransplantation closer*, In: British Medical Journal, 2000, n°7238, p. 826ss.
- Downie R., *Xenotransplantation*, Journal of Medical Ethics, 1997, p. 205ss.
- Ebert J. W., Chapman L. E. et al., *Xenotransplantation and public health*, Current Issues in Public Health, 1996, p. 215ss.
- Engels E.-M., *Aspects éthiques et philosophiques de la xénotransplantation*, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1998, n°24, p. 973ss.
- Engels E.-M., *Biological, Medical and Ethical Problems of Xenotransplantation*, Biologist. Journal of the Institute of Biology, 1999, n°2, p. 73ss.
- Engels E.-M., *Ethical Problems of Cross-Species Transplantation (Xenotransplantation)*, Biomedical Ethics, 1998, n°1, p. 22ss.
- Engels E.-M., *Ethische Überlegungen zur Xenotransplantation*, Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 1999, n°4, p. 149ss.

- Engels E.-M., *Tierethik: Konfliktfall Xenotransplantation*, Genethischer Informationsdienst, 1999, n°132, p. 14ss.
- Engels E.-M., Lotter G. et al., *The German Society Research Project: New Perspectives in Transplantation Medicine: The Biological, Medical and Ethical Aspects of Xenotransplantation and the Derivation of Organs from Embryonic Stem Cells*, Biomedical Ethics, 1999, n°3, p. 74ss.
- Fano A., *Xenotransplantation - Public health risk must not be dismissed*, In: British Medical Journal, 2000, n°7238, p.869ss.
- Fiane A. E., Mollnes T. E., Degre M., *Pig endogenous retrovirus--a threat to clinical xenotransplantation?* In: APMIS, 2000, n°4, p. 50ss.
- Fishman J. A., *Infection in xenotransplantation*, In: British Medical Journal, 2000, p. 717ss.
- Fishman J. A., *Xenosis and Xenotransplantation: Addressing the Infectious Risks Posed by an Emerging Technology*, Kidney International Supplement, 1997, p. 541ss.
- Fishman J. A., Rubin R. H., *Infection in the organ transplant patient*, In: New England Journal of Medicine, 1998, p. 1741ss.
- Fletcher J. C., Robertson J. A. et al., *Primates and anencephalics as sources of pediatric organ transplants. Medical, legal, and ethical issues*, Fetal Therapy, 1986, n°2-3, p. 150ss.
- Florenco P. S., Caulfield T., *Xenotransplantation and public health: Identifying the legal issues*, Canadian Journal of Public Health 1999, n°4, p. 282ss.
- Fox J. L., *Analyzing the science and ethics of xenografts*, Biotechnology, 1995, n°8, p. 737ss.
- Fox M., McHale J., *Xenotransplantation: The ethical and legal ramifications*, Medical Law Review, 1998, n°1, p. 42ss.
- Francione G. L., *Xenografts and Animal Rights*, Transplantation Proceedings, 1990, n°3, p. 1044ss.
- Freedman B., *Equipoise and the Ethics of Clinical Research*, New England Journal of Medicine, n° 3, 1987, p. 141ss.
- Fullbrook S. D., Wilkinson B. M., *Animal to human transplants: The ethics of xenotransplantation (1)*, British Journal of Theatre Nursing, 1996, n°2, p. 28ss.
- Fullbrook S. D., Wilkinson B. M., *Animal to human transplants: The ethics of xenotransplantation (2)*, British Journal of Theatre Nursing, 1996, n°3, p. 13ss.
- Fullbrook S. D., Wilkinson B. M., *Xenotransplantation and the law*, British Journal of Theatre Nursing, 1997, n°2, p. 21ss.
- Gerber U., *Xenotransplantation als Testfall für den gesellschaftlichen Diskurs*, Ethica, 1999, n°4, p. 339ss.

- Goldman E., *Xenotransplantation - Public health risk must not be dismissed*, In: British Medical Journal, 2000, n°7238, p.868ss.
- Guillod O., *A few thoughts on informed consent*, Good clinical practice and ethics in European drug research, Bath, 1994. P. 97ss.
- Guillod O., Dumoulin J.-F., *Définition de la mort et prélèvement d'organes*, *Aspects constitutionnels*, Site Internet : <http://www.admin.ch/bag/transpla/gesetz/f/index.htm>
- Guillod O., *Réglementation des transplantations : l'éthique au secours du droit*, Revista española de transplantes, Vol. 2 Extraordinario 1, 1993, p. 47ss.
- Gunzburg W. H., Salmons B., *Xenotransplantation: Is the risk of viral infection as great as we thought?*, *Molecular Medicine Today*, 2000, n°5, p. 199ss.
- Gutman T., *Probleme einer gesetzlicher Regelung der Lebensspende von Organen*, *Medizinrecht*, n°4, 1997, p. 147ss.
- Hammer C., *Comments on Ethics in Human Xenotransplantation*, In: Cooper D. K., Kemp E., Platt J. L., White D. J. G., *Xenotransplantation. The Transplantation of Organs and Tissues between Species*, New York, 1997, p. 766ss.
- Hammer C., Linke R. et al., *Organs from Animals to Man*, *Archives of Allergy and Immunology*, 1998, p. 5ss.
- Hammer C., Molloy B., *Ethical Aspects in Xenotransplantation*, *Transplantation Proceedings*, 1993, n°4, Suppl. 3, p. 38ss.
- Hammer C., *Potentielle Barrieren der xenogenen Organtransplantation*, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1998, p. 931ss.
- Hammer C., *Xenotransplantation zwischen medizinische Möglichkeiten und ethischen Ansprüchen*, *Aus Politik und Zeitgeschichte*, n°6, 1999, p. 30ss.
- Hammer C., *Xenotransplantation. Kann sie halten, was sie verspricht?*, *Deutsches Ärzteblatt*, 1995, n°3, p. B99ss.
- Hancock W. W., *Xenotransplantation: Is this the future?*, *Seminars in Nephrology*, 2000, n°2, p. 217ss.
- Hanson M. J., *The Seductive Sirens of Medical Progress: The Case of Xenotransplantation*, *Hastings Center Report*, 1995, n°5, p. 5s.
- Heuer S., Conrads C., *Aktueller Stand der Transplantationsgesetzgebung 1997*, *Medizinrecht*, n°5, 1997, p. 195ss.
- Hobbs M. N., *US Public Health Service sets out plan for xenotransplantation*, *Lancet*, 1998, n°9099, p. 343.
- Höfling W., *Hirntodkonzeption und Transplantationsgesetzgebung*, *Medizinrecht*, n°1, 1996, p. 6ss

- Höfling W., *Rechtsfragen der Transplantationsmedizin: eine rechtsvergleichende Betrachtung*, RSJB, 1996, p. 787ss.
- Hughes J., *Xenografting: Ethical issues*, Journal of Medical Ethics, 1998, n°1, p. 18ss.
- Hüsing B., *La Xénogreffe sous toutes ses sutures*, La Recherche, 1999, p. 58ss.
- Hüsing B., Engels E.-M., Frick T., Menrad K., Reiss T., *Xenotransplantation. Rapport TA 30/1998 du Conseil Suisse de la Science*, Berne, 1998, p. 15.
- Hutchinson A., Singer P., *Xenotransplantation: Is it ethically defensible?*, Xenotransplantation, 1995, n°4, p. 58ss.
- Julvez J., *Summary of principles of good practice for the production of pigs used for xenotransplantation. A report of the expert committee on xenotransplantation*, In: Pathologie Biologie, 2000, p. 443ss.
- Julvez J., Vannier P., *Risques et gestion des risques liés aux xénogreffes*, In: Pathologie Biologie, 2000, p. 399ss.
- Jung A., *Die französische Rechtslage auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin*, Medizinrecht, n°8, 1996, p. 355ss.
- Kalter S. S., Heberling R. L., *Xenotransplantation and Infectious Diseases*, Institute of Animal Laboratory Resources Journal, 1995, n°1, p. 31ss.
- Kennedy I., *Xenotransplantation: Ethical Acceptability*, Transplantation Proceedings, 1997, n°6, p. 2729ss.
- Koehlin F., *“93%Mensch, 7%Schwein? Xenotransplantationen bringen neue Gefahren und ethische Probleme*, Wechselwirkung, 1996, n°79, p. 7ss.
- Kühn H. C., *Das neue deutsche Transplantationsgesetz*, Medizinrecht, n°10, 1998, p. 455ss.
- Lanza R. P., Cooper D. K. C. et al., *Xenotransplantation*, Scientific American, July 1997, p. 54ss.
- Lavitrano M., Frati L., *Xenotransplantation: State of the art*, Forum, 1999, n°3, Suppl 3, p. 74ss.
- Le Tissier P., Stoye J. P. et al., *Two sets of human-tropic pig retrovirus*, Nature, 1997, p. 681ss.
- Leroux T., *Aspects juridiques des xénotransplantations*, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1998, n°2, p. 982ss.
- Lindemann Nelson J., *Moral Sensibilities and Moral Standing: Caplan on Xenograft "Donors"*, Bioethics 1993, n°1, p. 315ss.

- Logan J. S., Sharma A., *Potential use of genetically modified pigs as organ donors for transplantation into humans*, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1999, n°12, p. 1020ss.
- Marescotti K., *Aspects juridiques et éthiques de la transplantation d'organes*, *Médecine et Hygiène*, 1995, p. 264ss.
- Marwick C., *British, American reports on xenotransplantation*, *Journal of the American Medical Association*, 1996, n°8, p. 589ss.
- Masood E., *Xenotransplant experts face good and bad news*, *Nature*, 1998, n°6693, p. 513.
- McCarthy C. R., *A New Look at Animal-to-Human Organ Transplantation*, *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 1996, n°2, p. 183ss.
- McCarthy C. R., *Ethical Aspects of Animal-to-Human Xenografts*, *Institute of Laboratory Animal Resources Journal*, 1995, n°1, p. 3ss.
- Mephram T. B., Crilly R. E., *Transgenic xenotransplantation: Utilitarian and deontological caveats*, In: van Zutphen, L. F. M., Balls M., *Animal Alternatives, Welfare and Ethics*, New York, 1997, p. 355ss.
- Mephram T. B., Moore C. J. et al., *An ethical analysis of the use of xenografts in human transplant surgery*, *Bulletin of Medical Ethics*, 1996, March, p. 13ss.
- Méroz J.-C., Sprumont D., *Le Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique*, *Bulletin des médecins suisses*, n° 17, 1994, p. 674ss.
- Michaels M. G., *Infectious concerns of cross-species transplantation: xenozoonoses*, *World Journal of Surgery*, 1997, n°9, p. 968ss.
- Michler R. E., Chen J. M., *Cardiac xenotransplantation: a therapy whose time has come*, *Xenotransplantation*, 1994, n°4, p. 55ss.
- Milford E. L., *Organ Transplantation – barriers, outcomes and evolving policies*, *Journal of the American Medical Association*, 1998, p. 1184ss.
- Mordacci R., *Trapianti di organi da animali: La problematica etica*, *Aggiornamenti sociali*, 1997, n°12, p. 873ss.
- Morgan F., *Babe the magnificent organ donor? The perils and promises surrounding xenotransplantation*, *Journal of Contemporary Health Law and Policy*, 1997, n°1, p. 127ss.
- Morris P. J., *Xenotransplantation*, *British Medical Bulletin*, 1999, n°2, p. 446ss.
- Mosimann F., *La légitimité de la xénotransplantation et son avenir en Suisse*, *Bioethica Forum*, n°24, 1997, p. 7s.
- Mosimann F., *Xénotransplantation d'organes: aspects historiques*, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1998, n°24, p. 927ss.

- Mosimann F., *Xénotransplantation : Quelques repères*, Médecine et Hygiène, n°2214, 1998, p. 1346ss.
- Murphy F. A., *The public health risk of animal organ and tissue transplantation into humans*, Science, 1996, n°5276, p. 746ss.
- Nasto B., *Xenotransplantation: Proceed with caution*, Nature Biotechnology, 1996, n°4, p. 424ss.
- Nbenowitz S., *Many scientists contesting xenotransplant guidelines*, The Scientist, 1997, n°8, p. 1ss.
- Nelson J. L., *Animals as Source of Humans Transplant Organs*, Biomedical Ethics Reviews. Clifton, 1987.
- Nelson J. L., *Moral Sensibilities and Moral Standing: Caplan on Xenograft "Donors"*, Bioethics, 1993, n°4, p. 315ss.
- Patience C., Takeuchi Y., Cosset F. L., Weiss R. A., *Packaging of endogenous retroviral sequences in retroviral vectors produced by murine and human packaging cells*, In: Journal of Virology, 1998, p. 2671ss.
- Patience C., Takeuchi Y., Weiss R. A., *Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs*, In: Nature Medicine, 1997, p. 276ss.
- Persidis A., *Xenotransplantation*, Nature Biotechnology 1999, n°2, p. 205ss.
- Pichlmayr R., *Medizinische Ethik und medizinischer Fortschritt am Beispiel der Xenotransplantation*, Niedersächsisches Ärzteblatt, 1997, p. 6ss.
- Pierson R. N. J., White D. J. et al., *Ethical considerations in clinical cardiac xenografting*, Journal of Heart and Lung Transplantation, 1993, p. 876ss.
- Platt J. L., Nagayasu T., *Current state of xenotransplantation*, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1999, n°12, p. 1026ss.
- Platt J. L., *Prospects for xenotransplantation*, Pediatric Transplantation, 1999, n°3, p. 193ss.
- Platt J. L., *Xenotransplantation: the need, the immunologic hurdles, and the prospects for success*, Institute for Laboratory Animal Resources, 1995, p. 22ss.
- Prentice E. D., Fox I. J. et al., *The ethics of xenotransplantation*, In: Bayne K. A. L., Greene B., Prentice E. D., Current Issues and New Frontiers in Animal Research., Scientists Center for Animal Welfare, 1995, 93ss.
- Price D., Akveld H., *Living donor organ transplantation in Europe : Re-evaluating its role*, European Journal of Health Law, n°1, 1998, p. 19ss.
- Price D., *Organ transplant initiative : the twilight zone*, Journal of Medical Ethics, n°23, 1997, p. 170ss.

- Ratner A. J., Michler R. E. et al., *Xenografts*, In: Reich W. T., Encyclopedia of Bioethics, New York, 1995, p. 2593ss.
- Reemtsma K., *Ethical Aspects of Xenotransplantation*, Transplantation Proceedings, 1995, n°3, p. 1042ss.
- Reemtsma K., *Renal heterotransplantation*, In: Advances in Surgery, 1966, n°2, p. 285.
- Reemtsma K., *Xenotransplantation: A Historical Perspective*, Institute of Laboratory Animal Resources Journal, 1995, n°1, n° 9ss.
- Reemtsma K., McCracken BH., Schlegel JU. et al., *Renal heterotransplantation in man*, In: Annals of surgery, 1964, n°160, p. 384ss.
- Remuzzi G., *Xenotransplantation: a challenge for the future of transplant medicine*, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1998, p. 952ss.
- Romeo-Casabona, C. M., *New Challenges for Organ Transplantation*, European Journal of Health Law, n°3, 1999, p. 205ss.
- Rosner F., *Pig organs for transplantations into humans: A Jewish view*, Mt Sinai Journal of Medicine, 1999, n°5-6, p. 314ss.
- Rothman D. J., *Xenograft: the social and ethical dimensions*, In: Hardy M. A., Xenograft 25, Amsterdam, New York, Oxford, 1989, p. 321ss.
- Sachs D. H., Colvin R. B. et al., *Xenotransplantation - caution, but no moratorium*, Nature Medicine, 1998, n°4, p. 372ss.
- Samuel D., *Essais cliniques utilisant des xéno cellules. Leur place dans le traitement de l'hépatite fulminante*, Pathologie Biologie, 2000, p. 407ss.
- Schicktanz S., *Xenotransplantation: transgene Schweine als Organquelle für den Menschen*, In: Wissenschaftsethik- Leitideen für Schule und Bildung, 2000.
- Schlaudraff U., *Xenotransplantation: Benefits and risks to society*, Bulletin of Medical Ethics 1999, p. 13ss.
- Seelmann K., *Xenotransplantation - juristische Aspekte. Xenotransplantation*, In: Eine Hilfe zur ethischen Urteilsbildung, Bischofskonferenz, Hannover/Bonn, 1998, p. 15ss.
- Sells R. A., *Ethics of xenotransplantation*, Xenotransplantation, 1996, n°2, p. 18ss.
- Siegmund-Schultze N., *Xenotransplantation, eine lukrative, aber vielleicht riskante Methode*, Ärzte Zeitung (22.01.1998).
- Sim K. H., Marinov A. et al., *Xenotransplantation: A potential solution to the critical organ donor shortage*, Canadian Journal of Gastroenterology, 1999, n°4, p. 311ss.
- Simon F., Hanson L. J., Fluss S., *Législation et réglementation en Suisse en matière de transplantation d'organes : un aperçu*, Médecine et Hygiène, 1990, p. 1707ss.

- Singer P., *On comparing the value of human and nonhuman life*, In: Morscher E., Neumaier O., Simons P., *Applied Ethics in a Troubled World*, Boston MA, 1998, p. 93ss.
- Singer P., *Xenotransplantation and Specieism*, *Transplantation Proceedings*, 1992, n°2, p. 728ss.
- Sitter-Liver B., *Dignitas universalis - Versuch von der Würde auch nichtmenschlicher Wesen zu sprechen*, In: Holzhey H., Schaber P., *Ethik in der Schweiz*, Zürich, 1996, p. 135ss.
- Sitter-Liver B., *Würde der Kreatur - Eine Metapher als Ausdruck anerkannter Verpflichtung*, *Philosophisches Jahrbuch*, 1999, p. 465ss.
- Sitter-Liver B., *Xenotransplantation in the Light of Animal Ethics*, *Biomedical Ethics*, 1999, n°3, p. 77ss.
- Sprumont D., *De l'éthique au droit : La réglementation des recherches sur l'être humain dans l'ordre juridique suisse*, *Cahiers médico-sociaux*, n°2, 1995, p. 133ss.
- Sprumont D., *La protection de la personne dans le domaine de la recherche médicale*, *Rapports suisses présentés au XVe Congrès international de droit comparé*, Publication de l'Institut suisse de droit comparé, Zurich, 1998, p. 443ss.
- Sprumont D., *La sauvegarde des droits des patients psychiatriques dans le domaine de la recherche*, *Médecine et Hygiène*, n°2159, 1997, p. 782ss.
- Sprumont D., *Legal Protection of Human Research Subjects in Europe*, *European Journal of Health Law* n°1, 1999, p. 25ss.
- Starzl T. E., Demetris A. J. et al., *The future of transplantation: With particular reference to chimerism and xenotransplantation*, In: *Transplantation Proceedings*, 1997, p. 19ss.
- Starzl T. E., Fung JJ., Tzakis A. et al., *Baboon to human liver transplantation*, In: *Lancet*, 1993, n°341, p. 65ss.
- Steele D. J. R., Auchincloss H. J., *Xenotransplantation*, *Annual Review Medicine*, 1995, p. 345ss.
- Steele D., Auchincloss H., *The Application of Xenotransplantation in Humans - Reasons to Delay*, *Institute of Animal Laboratory Resources Journal*, 1995, n°1, p. 13ss.
- Stoye J. P., *Proviruses pose potential problems*, In: *Nature*, 1997, p. 126ss.
- Sutter R., *Xenotransplantationen: Krankenversicherungsrechtliche Aspekte*, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1997, p. 989ss.
- Tackaberry E., Ganz P. R., *Xenotransplantation: Assessing the unknowns*, *Canadian Medical Association Journal*, 1998, n°1, p. 41ss.
- Takeuchi Y., Patience C., Magre S., Weiss R. A., Banerjee P. T., Le Tissier P. et al., *Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus*, *Journal of Virology*, 1998, p. 9986ss.

- Tallacchini M., *Etica e xenotrapianti. Un primo approccio*, Vita e pensiero, 1997, p. 577ss.
- Taniguchi S., Cooper DKC., *Clinical xenotransplantation: Past, present and future*, In: Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1997, n°39, p. 384ss.
- The US Multicenter FK506 Liver Study Group, *A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation*, In: New England Journal of Medicine, 1994, p. 1110ss.
- Tönjes R. R., *Transplantation von Organen aus Schweinen - Gefahren durch endogene Retroviren*, Spektrum der Wissenschaft, 1997, n°7, p. 15ss.
- Vanderpool H. Y., *Commentary: A critique of Clarke's frightening xenotransplantation scenario*, Journal of Law, Medicine and Ethics, 1999, n°2, p. 153ss.
- Vanderpool H. Y., *Critical ethical issues in clinical trials with xenotransplants*, Lancet, 1998, p. 1347ss.
- Vanderpool H. Y., *Xenotransplantation*, In: British Medical Journal, 2000, n°7238, p. 869ss.
- Vannier P., Carriole R., *Xénogreffes et probabilité du risque viral zoonotique: réflexions à partir de la maîtrise sanitaire des porcs exempts d'organismes pathogènes spécifiques et analyse du risque*, In: Pathologie Biologie, 2000, p. 389ss.
- Veatch R. M., *The Ethics of Xenografts*, Transplantation Proceedings, 1986, n°3, Suppl.2, p. 93ss.
- Vesting J.-W. Müller S., *Xenotransplantation: Naturwissenschaftliche Grundlagen, Regelung und Regelungsbedarf*, Medizinische Rundschau, 1996, n°5, p. 203ss.
- von Felten M., *Moratorium für die Xenotransplantation*, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1998, n°24, p. 987ss.
- Weiss R. A., *Commentary: Transgenic pigs and virus adaptation*, Nature, 1998, p. 327ss.
- Weiss R. A., *Xenotransplantation*, British Medical Journal, 1998, n°7163, p. 931ss.
- Weiss R., *Xenografts and retroviruses*, Science, 1999, n°5431, p. 1221ss.
- White S. A., Nicholson M. L., *Xenotransplantation*, British Journal of Surgery 1999, n°12, p. 1499ss.
- Williams N., *Paving the way for British xenotransplants*, Science, 1998, n°5378, p. 767.
- Woods T., *Have a heart: Xenotransplantation, nonhuman death and human distress*, Society and Animals, 1998, n°1, p. 47ss.
- Wright R. A., *An Ethical Framework for Considering the Development of Xenotransplantation in Man*, In: Cooper D. K. C., Kemp E., Platt J. L., White D. J. G., *Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species*, Berlin, 1991, p. 511ss.

Législation fédérale et intercantonale en rapport avec les xénotransplantations

Constitution fédérale du 18 avril 1999, RS 101

Loi fédérale sur la lutte contre les maladies transmissibles de l'homme du 18 décembre 1970 (Loi sur les épidémies), RS 818.101

Loi fédérale sur les épizooties du 1^{er} juillet 1966 (LFE), RS 916.40

Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée du 18 décembre 1998 (LPMA), FF 1998 4992

Avant-projet d'Ordonnance sur la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine, septembre 2000 (en consultation jusqu'au 10 octobre 2000)

Loi fédérale sur la protection des animaux du 9 mars 1978 (LPA), RS 455

Loi fédérale sur la protection de l'environnement du 7 octobre 1983, RS 814.01, et son projet de modification (janvier 2000)

Loi fédérale sur la coordination et la simplification des procédures de décision du 18 juin 1999, RS 172 010

Loi fédérale sur les médicaments et dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques), FF 2000 5689, dont l'entrée en vigueur est annoncée pour le 1^{er} janvier 2002

Avant-projet de Loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (Loi sur la transplantation), en consultation chez les milieux intéressés jusqu'au 29 février 2000

Arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants du 22 mars 1996, RS 818.111, et sa modification du 8 octobre 1999, dont l'entrée en vigueur est annoncée pour le 1^{er} juillet 2001

Convention intercantonale sur le contrôle des médicaments du 3 juin 1971, RS 212.101

Règlement sur les médicaments au stade d'essai clinique du 18 novembre 1993, Office intercantonal de contrôle des médicaments

Ordonnance sur les dispositifs médicaux du 24 janvier 1996, (ODim), RS 819.124

Ordonnance sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants du 26 juin 1996 (Ordonnance sur le contrôle du sang), RS 818.111.3, et sa modification dont l'entrée en vigueur est annoncée pour le 1^{er} juillet 2001

Ordonnance sur la protection contre les accidents majeurs du 27 février 1991 (Ordonnance sur les accidents majeurs, OPAM), RS 814.012

Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes du 25 août 1999 (OPTM), RO 1999 1

Ordonnance sur l'utilisation des organismes génétiquement modifiés en milieu confiné du 25 août 1999, (Ordonnance sur l'utilisation confinée ; OUC), RS 814.912

Ordonnance sur les épizooties du 27 juin 1995 (OFE), RS 916.401

Ordonnance sur la protection des animaux du 27 mai 1981 (OPAn), RS 455.1

Ordonnance sur les essais cliniques de produits immunologiques du 26 juin 1996, RS 818.124.1

Ordonnance concernant les produits immunobiologiques du 23 août 1989, RS 812.111

Ordonnance sur la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique du 20 novembre 1996, RS 172.327.8

Décision du Conseil fédéral du 27 avril 1998 portant création d'une Commission fédérale d'éthique pour le génie génétique dans le domaine non-humain.

Législation cantonale en matière de xénotransplantation et d'essais cliniques

Directives de l'Académie Suisse des Sciences Médicales en rapport avec les xénotransplantations

- Principes médico-éthiques concernant les xénotransplantations, Bulletin des médecins suisses, n°31, 1999, p. 1904-1911.
- Directives médico-éthiques pour les transplantations d'organes, Bulletin des médecins suisses, n°35, 1995, p. 1392-1394.
- Directives pour la définition du diagnostic de la mort en vue d'une transplantation d'organes, Bulletin des médecins suisses, n°45, 1996, p. 1821-1829.
- Directives pour les recherches expérimentales sur l'être humain, Bulletin des médecins suisses, n°43, 1997, p. 1593-1599.
- Directives médico-éthiques concernant la thérapie génique somatique, Bulletin des médecins suisses, n°49, 1998, p. 2502-2505.
- Directives médico-éthiques pour la transplantation de tissus fœtaux humains, Bulletin des médecins suisses, n°39, 1998, p. 1941-1945.
- Principes d'éthique et directives pour l'expérimentation animale à des fins scientifiques, Bulletin des médecins suisses, n°26, 1995, p. 1113 et n°33, 1994, p. 1259-1263.

Quelques réglementations internationales en rapport avec les xénotransplantations

- World Medical Association, Helsinki Declaration, 1964 and Amendments from Tokyo (1975), Venise (1983), Hong-Kong (1989) et Somerset West (1996), (Cf. Recueil international de législation sanitaire, 1997, n°1, p. 103ss).
- Conseil de recherches médicales du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Enoncé de politique des trois conseils: Ethique de la recherche avec des êtres humains, août 1998 (Cf. Site Internet: <http://www.mrc.gc.ca>)
- ICH Guidelines on Quality, Safety and Efficacy (cf. Site Internet : <http://www.ifpma.org/ich5e.html#GCP>).
- Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, adoptée le 4.4.1997 par le Conseil de l'Europe (cf. site Internet : www.coe.fr/fr/txtjur/164fr.htm).
- Recommandation 1399 adoptée le 29.1.1999 par l'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe (cf. site Internet : stars.coe.fr/ta/ta99/FREC1399.htm).
- Recommandation N° R (97) 15 du Comité des Ministres aux Etats Membres sur la xénotransplantation, adoptée le 30.9.1997 (cf. site Internet : www.coe.fr/cm/ta/rec/1997/f97r15.html).
- WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, p. 97ss. (cf site Internet : www.who.int/emc).
- Xenotransplantation : Guidance on infectious disease prevention and management, WHO, 1998 (cf site Internet : www.who.int/emc).
- OECD Principles of Good Laboratory Practice, as revised in 1997 (cf. site Internet : www.oecd.org).

Rapports et prises de position d'institutions nationales et internationales dans le domaine des xénotransplantations

- Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé: Avis sur l'éthique et la xénogreffe, n°61 du 11 juin 1999.
- Commission des Communautés européennes, Communication de la Commission sur le principe de précaution, COM (2000) 1
- Conseil de l'Europe, Working Party on Xenotransplantation, Report on xenotransplantation, Strasbourg, 2000
- Conseil fédéral, Message concernant une loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT) du 1^{er} mars 1999, FF 1999 3151
- Conseil fédéral, Message relatif à un article constitutionnel sur la médecine de la transplantation du 23 avril 1997, FF 1997, 613
- Conseil suisse de la science, Hüsing B., Engels E.-M., Frick T., Menrad K., Reiss T., Xenotransplantation, Berne 1998
- Conseil suisse de la science, Xénotransplantations – Examinée sous toutes les coutures, Résumé de l'étude TA « Xenotransplantation », Berne 1998
- Département fédéral de l'intérieur, Rapport explicatif sur le projet de loi sur la transplantation, décembre 1999
- Département fédéral de l'intérieur, Rapport explicatif sur l'ordonnance sur l'utilisation des organisme en milieu confiné (Ordonnance sur l'utilisation confinée, OUC), décembre 1997
- Département fédéral de l'intérieur, Rapport explicatif sur l'ordonnance sur l'utilisation d'organismes dans l'environnement (Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement ODE), décembre 1997
- Ethik-Kommission für Tierversuche der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften und der Schweizerischen Akademie der Naturwissenschaften, Beitrag zur ethischen Beurteilung der Xenotransplantation im Hinblick auf den Schutz der Würde der Tiere, Bulletin des médecins suisse, n°1, 2000, p. 36-37
- Nuffield Council on Bioethics, Animal-to-human transplants, the ethics of xenotransplantation, London 1996
- Nuffield Council on Bioethics, Human Tissue, Ethical and Legal Issues, London 1995
- Office fédéral de la santé publique, Article constitutionnel sur la médecine de la transplantation, Documentation, Berne 1998
- OCDE, *Xenotransplantation. International Policy Issues*, Paris 1999
- OMS, Technical Report Series, No. 850, 1995, p. 97ss
- OMS, Xenotransplantation. Guidance on Infection Disease Prevention and Management, Genève 1998
- The Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation, Animal tissue into human, London 1996
- The Swedish Committee on Xenotransplantation, From one species to another – transplantation from animals to humans, Swedish Government Official Reports no. 1999 : 120, Ministry of Health and Social Affairs, Stockholm 1999