

Principes médico-éthiques concernant les xénotransplantations

Prise de position de l'ASSM

(Version 7.2.2000)

1. INTRODUCTION

Les progrès spectaculaires réalisés ces trente dernières années dans le domaine des transplantations d'organes humains (allogreffes) ont permis non seulement de prolonger la survie, mais aussi d'améliorer la qualité de vie de nombreux patients. Malheureusement, les transplantations sont victimes de leur succès et l'augmentation de la demande a entraîné une importante pénurie d'organes avec, comme conséquence, une augmentation des listes d'attente dans tous les pays et le décès d'un certain nombre de malades qui auraient pu bénéficier d'une greffe. Il est compréhensible, dès lors, que l'on cherche d'autres solutions que l'allogreffe. La xénotransplantation, c'est-à-dire la transplantation de cellules, de tissus ou d'organes vivants d'une espèce à l'autre, pourrait être une alternative.

Alors que dans les années 1990 à 1995, certains scientifiques estimaient proche le moment auquel pourraient être entreprises avec de réelles chances de succès des transplantations d'organes d'animaux, la plupart sont actuellement plus pessimistes. Toutes les xénotransplantations expérimentales d'organes réalisées à ce jour se sont soldées par des échecs à court ou moyen terme. Cette nouvelle biotechnologie pose, en effet, des problèmes complexes, en particulier infectiologiques, immunologiques et physiologiques, dont beaucoup n'ont pas trouvé de réponse à l'heure actuelle.

Il apparaît dès lors opportun que l'Académie Suisse des Sciences Médicales définisse la manière d'aborder cette nouvelle biotechnologie sur le plan de l'éthique médicale. Le respect de la personnalité humaine et la biosécurité doivent être prioritaires : il faut réduire, autant que faire se peut, les risques auxquels seraient exposés non seulement les receveurs, mais encore les personnes en contact avec eux et insister sur les devoirs de l'être humain envers les animaux.

Il est impératif cependant de se livrer simultanément à une réflexion sur les questions fondamentales suivantes :

- les greffes d'organes, de tissus ou de cellules animales à l'homme sont-elles souhaitables ou acceptables au vu de nos valeurs culturelles et morales ?
- quelles justifications éthiques sont-elles requises pour une telle démarche ?
- quelles limites faut-il fixer ?

- quelles priorités un pays développé comme le nôtre peut-il raisonnablement adopter dans le domaine de la santé ?

Ces questions ne se posent peut-être pas, en premier lieu, au médecin, mais plutôt au philosophe, à l'éthicien, au théologien. Mais en définitive, ce sera à la société de répondre et aux politiciens de décider.

En vertu de l'article constitutionnel 24 decies, voté le 7.2.1999 par le peuple et les cantons, une Loi sur la transplantation est en voie d'élaboration. Elle s'appliquera à toute utilisation d'organes, de tissus ou de cellules d'origines humaine ou animale destinés à être greffés sur l'être humain. Il est donc temps aujourd'hui d'ouvrir un large débat public pour que la société soit en mesure de se prononcer, après une information objective, sur les questions posées plus haut, débat dans lequel il faut absolument dissocier les xénotransplantations de tissus et de cellules, déjà entrées dans une phase d'essai prometteuse en Suisse, comme dans d'autres pays, des xénogreffes d'organe, domaine dans lequel la recherche se trouve encore au stade préclinique et dont l'avenir est très incertain.

Soulignons qu'à ce jour aucun état, ni aucune organisation internationale, n'a décidé de moratoire pour les essais cliniques des xénogreffes, mais qu'ils sont partout soumis à autorisation.

Les principes médico-éthiques concernant les xénotransplantations formulés ici par l'Académie Suisse des Sciences Médicales devront être adaptés continuellement aux nouvelles connaissances médico-techniques acquises grâce à l'expérimentation fondamentale et appliquée.

2. BASES MEDICO-SCIENTIFIQUES

A. Définitions

Le terme de xénotransplantation ou xénogreffe recouvre les diverses technologies visant à suppléer à la déficience d'organes, de tissus ou de cellules d'une espèce par un transplant vivant d'une autre espèce. Les xénogreffes sont dites concordantes lorsque les espèces sont phylogénétiquement proches (par ex. babouin / homme) et discordantes lorsqu'elles sont éloignées (par ex. porc / homme).

B. Modes d'application

2.1 Xénotransplantation d'organes

L'organe du donneur animal, modifié génétiquement pour éviter un rejet hyperaigu, est transplanté chez un receveur d'une autre espèce par anastomose des vaisseaux de l'organe du donneur aux vaisseaux du receveur. Il en résulte une perfusion de l'organe par le sang du receveur. L'organe transplanté, par exemple le coeur, le foie, le rein, doit assurer toutes les fonctions de l'organe qu'il remplace.

2.2 Xénotransplantation de tissus

Un fragment de tissu vivant est transplanté d'une espèce à une autre, par exemple peau, cornée, os. Une vascularisation secondaire se développera à partir des tissus du receveur.

2.3 Xénotransplantation de cellules

Il en existe deux types:

Dans le premier, les cellules modifiées génétiquement ou non, par exemple des cellules de moelle osseuse, de pancréas ou des cellules fœtales du cerveau, sont injectées dans l'organisme d'une autre espèce dans un lieu bien vascularisé: elles sécrètent des hormones ou autres facteurs permettant de pallier la déficience de certains organes ou tissus (maladie du système nerveux central, diabète, etc.).

Dans le deuxième type, les cellules étrangères, souvent modifiées génétiquement, sont encapsulées dans des membranes semi-perméables qui les protègent des anticorps et des cellules immuno-compétentes, lesquelles permettent néanmoins le passage par diffusion des molécules sécrétées. Ce nouveau type de thérapie a été développé dans le but de prévenir le rejet de ces cellules animales. L'implant peut être retiré de l'organisme en tout temps.

2.4 Perfusions extracorporelles

Du plasma ou le sang d'un patient est perfusé, soit à travers un organe entier d'une autre espèce, soit à travers un organe bio-artificiel contenant des cellules animales vivantes dans une cartouche perméable. Ces deux procédés sont utilisés pour suppléer, pendant une durée limitée, à la déficience parfois réversible d'un organe ou dans l'attente d'une allogreffe.

Ne relèvent pas des xéno greffes, les produits d'origine animale ne contenant que des molécules (par exemple l'insuline du porc), ainsi que les greffes tissulaires contenant des cellules inactivées telles que les valves cardiaques porcines.

C. Identification des risques

Toute transplantation, qu'il s'agisse d'une allogreffe ou d'une xéno greffe, expose le receveur à des risques immunologiques et infectiologiques. La prévention du rejet immunologique exige une immunosuppression médicamenteuse importante, qui a pour conséquence une réduction significative de la résistance aux infections. Cette dernière représente une cause majeure de morbidité pour les allogreffes et de mortalité pour les xéno greffes d'organes.

Pour la xéno transplantation, l'option d'un donneur primate (greffe concordante) se limite aux babouins en raison du haut degré de socialisation des grands singes et du fait qu'ils sont en voie de disparition. Cependant, l'existence d'un risque infectieux important lié à la promiscuité génétique (les virus HIV et Ebola sont d'origine simiesque) et l'impossibilité d'obtenir des colonies de babouins exemptes d'organismes pathogènes ont conduit à recourir à une source animale discordante, le porc modifié génétiquement par un ou plusieurs gènes humains (transgéniques) pour éviter le rejet hyperaigu. Les raisons du choix de l'espèce porcine résident dans l'observation que les risques infectieux sont moins élevés que pour les primates, que l'élevage de colonies exemptes de germes pathogènes est possible et que la taille des organes est similaire à celle de l'homme. D'autre part, les agents infectieux spécifiques du porc n'ont occasionné jusqu'ici qu'exceptionnellement des maladies chez l'homme. Plus préoccupants sont les rétrovirus endogènes porcins dont on a démontré la transmission dans des cellules humaines et la capacité élevée de mutation et de recombinaison. Les études réalisées jusqu'à ce jour n'ont pas démontré la pathogénicité de ces rétrovirus, mais il n'est pas possible d'exclure qu'elle puisse apparaître tardivement après l'infection. Récemment des tests capables de détecter une infection par certains de ces virus ont été mis au point, mais beaucoup d'entre eux restent impossibles à identifier et représentent de ce fait un risque sérieux d'émergence d'une nouvelle maladie, en particulier chez un patient immunosupprimé après une xéno greffe. La contagiosité possible du receveur pour son entourage n'appartient pas au domaine de la fiction et fait imaginer déjà à certains un scénario catastrophe.

Les risques d'incompatibilité physiologique et biochimique sont propres aux xéno greffes d'organes. Si l'on parvient un jour à obtenir la tolérance prolongée d'une xéno greffe chez l'homme, il n'est pas certain que les processus physiologiques et biochimiques de l'organe animal soient suffisamment compatibles avec ceux du receveur pour permettre d'assurer une fonction optimale durable.

D. Avantages potentiels des xénotransplantations

On ne saurait passer sous silence un certain nombre d'avantages indiscutables des xénotransplantations:

- Augmentation du nombre d'organes à disposition,
- Réduction du délai d'attente,
- Possibilité de planifier les opérations,
- Possibilité de tester de façon plus complète les transplants avant l'opération,
- Réduction des risques de transmission des agents pathogènes d'origine humaine,
- Diminution des dangers de trafic clandestin d'organes humains.

3. DISPOSITIONS LEGALES, DIRECTIVES, RECOMMANDATIONS

En Suisse, comme dans la plupart des pays européens, aux USA et au Canada, de nombreux rapports ont été publiés avec des recommandations ou des directives concernant les xénotransplantations. Il n'existe actuellement que des réglementations transitoires en attendant qu'une législation spécifique soit mise en place. Tous les experts insistent sur la dimension internationale du problème et recommandent une harmonisation des mesures à prendre. Il faudrait éviter, par exemple, que des états voisins prennent des dispositions opposées en matière de procédure d'autorisation ou de surveillance épidémiologique.

Le Conseil National, suivant la décision du Conseil des Etats, a voté le 8.10.1999 une modification de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants. Le nouvel Art. 18 a) permet la greffe de transplants d'origine animale sur l'homme, sur autorisation du service fédéral compétent. (voir annexe I).

4. PRINCIPES MEDICO-ETHIQUES

AU STADE DE L'EXPERIMENTATION CLINIQUE

La recherche clinique est une condition indispensable au développement des xénotransplantations. Elle seule permet de définir les risques et de les prévenir. Elle doit cependant obéir à des principes médico-éthiques stricts.

4.1 Critères d'acceptabilité pour l'homme

- Respecter la personnalité de l'homme conformément aux Directives de l'ASSM (Annexe I, 1.4).

- Mettre en oeuvre toutes les mesures susceptibles de réduire au maximum les risques infectieux: utilisation d'organes, de cellules et de tissus exempts d'agents pathogènes spécifiés, tests pré- et post-opératoires, contrôles à court, moyen et long terme.
- Maîtriser le rejet.
- Assurer une compatibilité morphologique et fonctionnelle durable de la xéno greffe.

La compatibilité physiologique et la survie d'une xéno greffe doivent offrir, au minimum, une amélioration durable de la qualité de vie du patient. Pour les transplantations cellulaires encapsulées, le problème du rejet ne semble pas encore complètement maîtrisé et il est probable que le risque infectieux existe, mais à un moindre degré. Pour les organes bioartificiels, les perfusions extracorporelles d'organes ou les cellules encapsulées, une survie limitée des greffes est acceptable, car la procédure peut être renouvelée plusieurs fois.

4.2 Critères d'acceptabilité concernant l'animal source d'organes

- Définir les règles de bonne pratique relatives à la production et à l'élevage d'animaux exempts d'organismes pathogènes spécifiés.
- Préserver le bien-être de l'animal et ne lui occasionner aucune souffrance inutile (voir Annexe I, 1.4).
- Interdire les prélèvements séquentiels d'organes.
- Eviter les primates comme donneurs potentiels d'organes à l'homme étant donné les plus grands risques infectieux et les difficultés d'élevage. Selon le développement des connaissances, des exceptions dûment motivées pourraient être autorisées.

De telles règles présupposent l'acceptabilité *de principe* de l'utilisation pour l'homme de l'animal.

4.3 Critères d'acceptabilité concernant la société

- Justifier par un réel bénéfice thérapeutique pour l'homme l'usage, à son profit, d'animaux modifiés génétiquement ou clonés comme source d'organes, de tissus et de cellules.
- Edicter des mesures de biosécurité très strictes pour éviter l'émergence de nouvelles maladies.
- Considérer d'emblée les aspects économiques et veiller à ce que les enjeux financiers de l'Industrie dans le développement de la xéno transplantation n'affectent pas l'intérêt général.

4.4 Critères de sélection des patients

La sélection des patients pour les xéno greffes doit répondre, au stade expérimental, à toutes les exigences suivantes:

- Le patient est atteint d'une maladie incurable, une telle transplantation est la seule possibilité thérapeutique ou aucun organe humain n'est à disposition.
- La xéno greffe d'organes, de tissus ou de cellules doit tendre à améliorer la qualité de vie ou de survie du malade davantage que toute autre thérapie connue.
- Les enfants ne peuvent être inclus, à moins qu'il s'agisse d'une expérimentation spécifique à une affection de l'enfant. La xéno greffe doit néanmoins rester une solution de dernier recours.

4.5 Consentement éclairé

Dans les xéno transplantations au stade expérimental, mais plus encore si cette thérapie était introduite un jour de façon courante en clinique, le receveur n'est plus le seul concerné; il doit donner son accord à une information précise des personnes en contact direct avec lui (partenaire, enfant, etc.), information qui portera sur les exigences et les risques de la xéno greffe. Le receveur doit être convaincu de son engagement moral à respecter, une fois la greffe réalisée, les clauses du protocole, ceci dans son propre intérêt et dans celui de son entourage.

4.6 Enregistrement des données

Créer, dès le début des expérimentations, un Registre national des données géré en collaboration avec un Registre international en respectant la Loi sur la protection des données.

La création d'un registre est aujourd'hui essentielle, car les études multicentriques indispensables à l'évaluation des risques exigent des procédures standardisées, en particulier une surveillance des infections, qui peuvent survenir très longtemps après la contamination (rétrovirus endogènes, prions, etc.).

Toutes les données doivent être disponibles pour tous les pays participants pour reconnaître très rapidement l'existence d'un problème.

Les expériences en cours doivent, elles aussi, satisfaire à ces exigences.

4.7 Alternatives

Dans l'attente des résultats de la phase expérimentale, il y a lieu de promouvoir le développement de solutions novatrices pour pallier la pénurie d'organes humains. Il y aurait lieu de prendre d'emblée les mesures suivantes :

- Intensifier la prévention des maladies pour lesquelles les greffes représentent le seul traitement durable.
- Engager les spécialistes concernés à se concerter, afin de parvenir à un large consensus sur les indications aux xénotransplantations.
- Encourager les dons d'organes humains après la mort, en particulier par une meilleure information du public et par l'introduction dans tous les hôpitaux de postes de coordinateurs attentifs aux possibilités de dons d'organes et formés à la communication avec les familles.
- Informer la population sur la possibilité de prélever chez un donneur vivant un organe, des fragments d'organes, des tissus ou des cellules (rein, foie, moelle osseuse, etc.) et préciser les conditions et les risques de ces prélèvements.
- Engager les institutions officielles et privées à soutenir la recherche fondamentale et appliquée dans tous les domaines touchant les greffes d'origine humaine et animale (cellules souches totipotentes, organes bioartificiels, organes artificiels, etc.).

5. TACHES FUTURES DE L'ACADEMIE SUISSE DES SCIENCES MEDICALES DANS LE DOMAINE DES XENOTRANSPLANTATIONS

Il appartient à l'Académie Suisse des Sciences Médicales de s'impliquer à court, moyen et long terme dans le domaine de cette nouvelle biotechnologie qui engage éthiquement la communauté médicale et scientifique. C'est la raison pour laquelle, l'ASSM formule les propositions suivantes:

5.1 Diffuser une information transparente en termes compréhensibles pour tous les intervenants de la santé, la population et les Autorités. Cette information doit être continue et suivre le développement des recherches.

La diffusion de l'information incombe en premier lieu aux scientifiques engagés dans ces recherches, aux équipes de transplantations, aux médecins traitants. Le rôle des médias est très important. L'OMS a décidé de créer sur Internet un site "xénotransplantations". La responsabilité de la planification de la diffusion de l'information pourrait être confiée à une commission nationale d'experts proposée sous le chiffre 5.3.

5.2 Engager un large débat public sur les enjeux des allo- et xénotransplantations et sur les autres solutions potentielles au problème de la pénurie d'organes.

L'organisation de "Publiforum" serait utile pour lancer le débat. Nous l'avons relevé, il faut en premier lieu établir une distinction très nette entre les xénotransplantations d'organes et les transplantations tissulaires et cellulaires qui posent des problèmes différents. Il importe que le débat aborde les enjeux coût/bénéfice pour le patient et la société, ainsi que la diversité des conceptions éthiques, socio-culturelles et religieuses de la population.

5.3 Créer sur le plan national une commission d'experts pour les xénotransplantations.

Cette commission aurait pour mission de suivre le développement des recherches dans le domaine des transplantations, de veiller à la création d'un registre national, d'établir des contacts avec les organisations étrangères et suisses similaires, par exemple le CSSB (Conseil Suisse interdisciplinaire pour la Sécurité Biologique), pour tendre à une harmonisation des projets multicentriques sur le plan international. Elle devrait inclure des scientifiques, (médecins, vétérinaires et biologistes), des juristes, des éthiciens (philosophes et théologiens), des soignants, des politiciens, un représentant de la Fondation Swisstransplant indépendant d'une équipe de transplantation. Cette commission serait habilitée à préavisier tous les projets d'expérimentation clinique en matière de xénotransplantation (organes, tissus, cellules) avant qu'ils soient soumis à l'autorisation du service fédéral compétent.

5.4 Aspects économiques

Il est souhaitable de procéder à l'étude des aspects économiques de l'ensemble de la médecine de transplantation pour permettre une appréciation éthique des bénéfices pour les patients et des charges pour la Société.

Pour les allotransplantations, on a établi des tarifs forfaitaires pour les frais de mise en liste d'attente, de prélèvements et de répartition des organes, ainsi que pour ceux des interventions chirurgicales et de traitement post-opératoire. Il apparaît que ces tarifs ne reflètent peut-être pas l'ensemble des coûts liés à l'allogreffe.

Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, d'évaluer le coût des xénotransplantations car il existe trop d'inconnues. Il faudrait s'attendre, sans doute, à une augmentation considérable de la demande et le coût des organes d'animaux serait probablement élevé. Les traitements immunosuppresseurs à vie, de même que les contrôles, à vie également,

des receveurs et de leur entourage direct constitueront une lourde charge. Tous ces facteurs exigent une réflexion approfondie.

ANNEXES

Annexe I: Dispositions légales, directives, recommandations suisses et internationales

Annexe II: Références bibliographiques, rapports divers et publications scientifiques

Approuvées par le Sénat de l'ASSM le 3 juin 1999.

Membres de la Sous-Commission Xénotransplantation :

Prof. Noël Genton, Lausanne, Président

Prof. Bernard Baertschi, Genève

Prof. François Dermange, Genève

Mme Yolanda Hartmann, Lausanne

Prof. Michel Jeannet, Jussy

Prof. Martin Rothlin, Zurich

Mme Béatrice Schaad, Lausanne

Prof. Daniel F. Schorderet, Lausanne

Prof. Günter Stratenwerth, Bâle

Prof. Peter Thomann, Zurich

ANNEXE I

Dispositions légales, directives, recommandations suisses et internationales

1. Bases légales en Suisse

1.1 Articles constitutionnels

- Art. 24 novies al. 3 du 17.5.1992 concernant la dignité de la créature.
- Art. 24 decies du 7.2.1999 concernant la médecine de la transplantation.

1.2 Lois

- Loi sur la protection des animaux du 9.3.1978, rév. 1.7.1995, Art. 13.
- Loi sur les épidémies du 18.12.1970, rév. 10.6.1997, Art. 1 et 2.
- Loi fédérale portant modification de l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants du 8.10.1999.

¹ La greffe de transplants d'origine animale sur l'homme requiert une autorisation du service fédéral compétent.

² Des transplants d'origine animale peuvent être greffés sur l'homme dans le cadre d'une expérimentation clinique si le risque d'infection pour la population peut être exclu avec une forte probabilité et si un bénéfice thérapeutique peut être escompté de la greffe.

³ Des transplants d'origine animale peuvent être greffés sur l'homme dans le cadre d'un traitement standard si, en l'état actuel des connaissances scientifiques et techniques, le risque d'infection pour la population peut être exclu et si le bénéfice thérapeutique de la greffe est démontré par des expérimentations cliniques.

1.3 Règlements

- Règlement sur les médicaments au stade d'essais cliniques du 18.11.1993. Office Intercantonal de Contrôle des Médicaments, Berne, 1993.
- Guide relatif au traitement de données personnelles dans le domaine médical. PFPD, Berne, 1997.

1.4 Directives médico-éthiques précédemment émises et autres prises de position de l'ASSM et de l'ASSN

- Directives d'éthique médicale pour les transplantations d'organes, rév. 1995.
- Directives pour la recherche expérimentale sur l'homme. Bull. méd. suisses 1982; 63: 676-7, rév. 1996.
- Directives médico-éthiques concernant la thérapie génique somatique appliquée à l'être humain. Ed. 1998.

- Directives concernant la transplantation de tissus foetaux humains. Bull. méd. suisses 1998; 79: 1941-5.
- Principes d'éthique et directives pour l'expérimentation animale à des fins scientifiques. Ed. 1995.
- Prise de position sur la notion de "dignité de l'animal" (ASSN et ASSM). Ed. 1998.
- Beitrag zur ethischen Beurteilung der Xenotransplantation im Hinblick auf den Schutz der Würde der Tiere (Ethikkommission für Tierversuche der SAMW und SANW) Schw. Ärztezeitung 2000; 81 (1): 36-7.
- Réflexions éthiques sur l'allocation de ressources rares dans les soins de santé (Conclusions du Symposium ASSM des 15 et 16.11.1996 à Interlaken) Bull. méd. suisses 1997; 78: 1709-15.

2. Réglementation en Europe et aux USA

2.1 Royaume Uni

Une commission intérimaire de réglementation des xénotransplantations a été mise en place en 1997 sur proposition du Nuffield Council on Bioethics (UK Xenotransplantation Interim Regulatory Authority UKXIRA). Cette commission est chargée de préparer des directives concernant la biosécurité. Elle est habilitée à décider des autorisations pour les essais cliniques.

2.2 France

Loi No 98-535 du 1.7.1998, dont les décrets d'application sont en préparation. Les xénogreffes sont du domaine des essais cliniques et soumises à autorisation du Ministère de la santé.

2.3 Conseil de l'Europe

La recommandation N° 1399 de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe du 29.1.1999 propose au comité des ministres un moratoire pour toute expérimentation clinique de xénotransplantation. Le comité des ministres partage les préoccupations de l'assemblée parlementaire, mais ne souscrit pas à cette proposition de moratoire : il décide « la création d'un groupe de travail chargé de préparer un projet de lignes directrices en matière de xénotransplantation qui tienne compte des travaux effectués dans d'autres instances, en particulier internationales, et de la nécessaire coopération sur le plan mondial ».

2.4 Etats-Unis : Position différente

Les xénogreffes sont sous le contrôle de la FDA et du CDC. Il existe entre ces deux instances une coordination et des directives concernant les risques infectieux et leur prévention sont en voie d'élaboration.

Tous les essais cliniques doivent obtenir l'autorisation de la FDA. Des directives concernant les problèmes infectieux sont en préparation.

3. Directives des Organisations internationales

- 3.1 Directives éthiques internationales pour la recherche bio-médicale chez l'homme** (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Genève 1993).
- 3.2 L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** a publié en 1998 deux documents intitulés "Xénotransplantations: Directives concernant la prévention des maladies infectieuses et leur gestion" et "Les Aspects éthiques des xénotransplantations".
- 3.3 L'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE)** a organisé plusieurs réunions visant à déterminer une attitude commune à l'égard des transplantations en insistant sur une coopération internationale dans le domaine de la biosecurité pour les xénotransplantations. Un rapport final a été publié en octobre 1999.

ANNEXE II

Références bibliographiques

Rapports divers et publications scientifiques

4.1 Rapports divers

- Nuffield Council on Bioethics: Animal to human Transplants. The ethics of xenotransplantation. London, 1996
- Ronchi L.: OECD Policy considerations on International issues in transplantations. Biotechnology including the use of non-human cells, tissues and organs. Paris, 1998
- OMS 1.98: Xenotransplantation : Guidance on Infections Disease Prevention and Management
- OMS 2.98: Report of WHO consultation on xenotransplantation. Geneva Switzerland 28-30 octobre 1997
- OMS 1999: Round Table; Bulletin of the World Health Organisation. 1999, 77 (1)
- Hüsing B., Engels E.M., Frick Th., Menrad K., Reiss Th.: Xenotransplantation Schweizerischer Wissenschaftsrat Programm TA, Bern, 1998
- Ducluzau R et al : Ethique et Xénotransplantation, Les Cahiers du comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la société. Paris 1999 ; (21) : 2-32
- Xenotransplantation International Policy Issues OECD Publications. Paris, 1999 ; N° 50575, 114 pages.

4.2 Publications diverses et analyses

- Bach F.H., Fishman J.A., Daniels N., Proimos J., Anderson B. et al. Uncertainty in xenotransplantation: Individual benefit versus collective risk (commentary). *Nature Med.* 1998; 4: 141-4
- Baertschi B.: Les xénotransplantations : aspects éthiques et philosophiques. *Journal Suisse de Médecine* 1998; 128: 961-72
- Daar A.S.: Ethics of Xenotransplantation: Animal Issues, Consent, and Likely Transformation of Transplant Ethics. *World J. Surg.* 1997; 21: 975-82
- Fishman J.A.: Xenosis and xenotransplantation: Addressing the infectious risks posed by an emerging technology. *Kidney Int. suppl.* 1997; 58: 41-5
- Hammer C., Linke R., Wagner F., Diefenbeck M.: Organs from Animals for Man (Review). *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1998; 116: 5-21
- Kennedy I.: Xenotransplantation : Ethical Acceptability. *Transplantation Proceedings*, 1997; 29: 2729-30
- Michaels M.G.: Xenotransplant-Associated Infections. (Special Topic

- Overview). *Laboratory Animal Science* 1998; 3: 228-33 June 1998
- Stoye J.: No clear answers on safety of pigs as tissue donor source. *Lancet* 1998; 352: 666-7
 - Weiss R.A.: Science, medicine and the future. *Xenotransplantation (Clinical Review) BMJ* 1998; 317: 931-93
 - Weiss R.A. : *Xenografts and Retroviruses. Science* 1999; 285: 1221-1222.

Recommendation 1399 (1999)

adopted by the Parliamentary Assembly on 29.1.1999

1. The advancement of transplantation technology has allowed considerable success in human-to-human organ transplants (allotransplantation) and is promising a radical breakthrough for the transplantation of animal cells, and organs into humans (xenotransplantation).
2. Whereas rejection problems and the transfer of diseases can be satisfactorily controlled in allotransplantation, these risks remain today uncontrollable for xenotransplantations. Research to solve these problems should be stimulated prior to any clinical application.
3. The transmission of animal retro viruses and prions into humans through xenotransplantation may cause diseases, which if transmitted to other humans, may cause major pandemics.
4. The public health risks must therefore be evaluated against the estimated benefits of the xenotransplantations and methods must be found to eliminate any risk to public health.
5. There are considerable scientific, medical, ethical, social and legal problems that should be answered before clinical xenotransplantations proceed. The ethical problems include the acceptability of xenotransplantations as regards both humans and animals.
6. The Assembly, noting Recommendation N°. R (97) 15 of the Committee of Ministers to member states on xenotransplantations, recommends that the Committee of Ministers:
 - i. work for the rapid introduction in all Member States of a legally binding moratorium on all clinical xenotransplantations and consider the feasibility of elaborating a second protocol to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS 164) on xenotransplantation.
 - ii. take steps to make this moratorium a world-wide legal agreement
 - iii. ask its Public Health and Bioethics Committees to work out, in co-operation with the World Health Organisation, a strategy for balancing the ethical, medical, scientific, legal, social and public health aspects of xenotransplantations, before the scientific and medical establishment is permitted to proceed with clinical trials on humans.