

RAPPORT DU

**FORUM NATIONAL SUR LA XÉNOTRANSPLANTATION
QUESTIONS RELATIVES AUX ASPECTS CLINIQUES
DÉONTOLOGIQUES ET RÉGLEMENTAIRES**

LES 6 ET 7 NOVEMBRE 1997

**CENTRE DES CONFÉRENCES
ET
L'HÔTEL LORD ELGIN
OTTAWA, CANADA**

Parrainé par

**Le Programme des produits thérapeutiques
Santé Canada**

RAPPORT DU FORUM NATIONAL SUR LA XÉNOTRANSPLANTATION

TABLE DES MATIÈRES

Préface: Un mot du directeur général de la Direction des produits thérapeutiques	i
Buts et objectifs du Forum	1
Sommaire des principales questions et recommandations	2
Résumé des séances plénières	8
Séance plénière I -Aperçu-	8
I-1 Xénotransplantation: l'éthique au niveau de l'interface entre l'humain, l'animal et le gène	8
I-2 Portée de la xénotransplantation	9
I-3 Aperçu de la nécessité de la xénotransplantation au Canada	10
I-4 Rapport du Groupe d'étude d'experts pour la xénotransplantation	11
Séance plénière II -Panel sur les perspectives internationales-	12
II-1 Approche américaine concernant la xénotransplantation	12
II-2 Approche du Royaume-Uni concernant la xénotransplantation	13
II-3 Nécessité d'une harmonisation internationale	14
II-4 Revue des politiques internationales sur le consentement et les essais cliniques auprès de sujets humains aux fins de xénotransplantation	14
II-5 Approche réglementaire du Canada concernant la xénotransplantation	15
Séance plénière III -Questions d'ordre scientifique, médical et éthique-	16
III-1 Risques liés aux zoonoses	16
III-2 Rétrovirus endogènes du porc (REP)	16
III-3 Barrières immunologiques à la xénotransplantation	17
III-4 Utilisation conforme à l'éthique des animaux aux fins de traitement médical	19
Séance plénière IV -Essais cliniques et surveillance-	21
IV-1 Essais cliniques en xénotransplantation	21
IV-2 Registres des patients dans la surveillance des maladies	22
IV-3 Méthodes proposées pour la surveillance des patients	23
IV-4 Une expérience: la US PHS National Xenotransplantation Registry Database	24
IV-5 Cellules neurales de fœtus de porc utilisées aux fins de traitement des maladies de Parkinson et de Huntington	25
Rapports d'ateliers	26
A-1 Immunologie	26
A-2 Xénozooses	30
A-3 Utilisation et soins des animaux	36
A-4 Questions d'éthique relatives aux patients	40
B-1 Surveillance et registres des patients	43
B-2 Essais cliniques	49
B-3 Comités de révision déontologique	54
B-4 Normes et dépistages	57
Observations de clôture	62
Pour vos commentaires et suggestions	68
Annexe 1: Coprésident/e/s et experts-conseils	69
Annexe 2: Comité organisateur du Forum sur la xénotransplantation	70
Annexe 3: Groupe de travail sur la xénotransplantation - Santé Canada	71
Annexe 4: Liste des participant/e/s et de leurs coordonnées	72
Annexe 5: Notes biographiques	82
Annexe 6: Programme du Forum	99

SANTÉ CANADA
Programme des produits thérapeutiques

Préface

Le Programme des produits thérapeutiques (PPT) de Santé Canada coopère avec les ministères de la Santé de toutes les provinces et territoires afin d'élaborer des stratégies visant à accroître la disponibilité, la sécurité et une répartition équitable des tissus et organes destinés aux greffes. Parce qu'il s'agit d'un élément essentiel de ce genre de stratégie, le PPT a commandité la tenue, en 1995, d'une conférence nationale visant à établir un consensus sur les normes de sécurité entourant les organes et tissus destinés aux greffes. À l'issue de cette conférence, plus précisément en 1997, on a constitué un groupe d'experts, en plus de développer des normes de sécurité spécifiques aux organes et tissus destinés aux greffes, de même qu'aux sous-catégories telles les organes et tissus entiers. Un processus a d'ailleurs été enclenché afin d'en faire les Normes nationales du Canada.

Le groupe d'experts a recommandé la création d'un sous-comité dont le mandat est d'élaborer les normes relatives à la xénotransplantation. Il est de plus établi qu'il faut accorder une attention particulière à d'autres questions relatives à la xénotransplantation, notamment les aspects clinique, déontologique et sociale associés à cette technologie. Il est aussi essentiel de mener une vaste consultation sur ces questions auprès des groupes intéressés, notamment auprès de la population.

Je suis heureux de vous présenter le Rapport du *Forum national sur la xénotransplantation - questions relatives aux aspects clinique, déontologique et réglementaire*. Ce forum, commandité par le PPT, a eu lieu du 6 au 8 novembre 1997, à Ottawa. Cette conférence, à laquelle participaient nombre d'experts et des représentant(e)s de groupes intéressés, est une autre étape de notre processus de consultation portant sur la sécurité des greffe d'organes et de tissus de même que sur le développement d'une politique visant à limiter les risques reliés à la supervision et à l'uniformisation d'un tel programme. Les thèmes des ateliers, le sommaire des principales questions et recommandations du Forum ne reflètent pas un consensus. Il s'agit tout au plus d'objectifs issus du Forum, notamment de diffuser l'information, d'identifier les principaux points relatifs à la réglementation, de définir les points nécessitant une cueillette d'information plus large et une recherche plus approfondie, en plus d'initier un débat sur les risques, les bénéfices et les questions d'éthique associés à la xénotransplantation.

Je désire souligner de façon particulière la contribution des coprésidents du Forum, les docteurs Margaret Somerville et Michael Gross, des experts-conseils et du comité organisateur, qui ont tous été associés à la planification du Forum. J'aimerais également souligner l'apport des présidents et des rapporteurs d'ateliers, des conférenciers et des conférencières-invité(e)s, sans oublier tous ceux et celles qui sont venu(e)s de tous les coins du Canada pour participer au Forum.

Dann Michols,
directeur général
Programme des produits thérapeutiques

Buts du Forum:

Présenter de l'information et entreprendre la discussion sur les risques, les avantages et l'éthique liés à la xénotransplantation; identifier les questions clés de réglementation et définir les domaines où des recherches et de nouvelles informations sont requises.

Objectifs:

- Présenter de l'information et favoriser la discussion sur les risques et les avantages de la xénotransplantation.
- Identifier les domaines où on manque d'information sur la xénotransplantation et où on doit entreprendre des recherches.
- Examiner les questions touchant à l'éthique et à la science soulevées par la xénotransplantation, y compris:
 - a) l'utilisation d'animaux transgéniques et leur modification génétique potentielle;
 - b) la transmission de pathogènes connus et inconnus aux patients qui reçoivent des greffes et à la communauté.
- Considérer des questions relatives à l'éthique et à la société pour établir la réglementation en matière de xénotransplantation, y compris :
 - a) les directives sur les principes et les pratiques des essais cliniques;
 - b) un cadre de gestion des risques et de réglementation qui coordonne l'établissement de normes, la surveillance et les méthodes de surveillance;
 - c) les responsabilités des organismes fédéraux, des prestataires de soins de santé, de l'industrie et de la communauté pour aborder des questions liées aux aspects scientifique, clinique et de politique.
- Demander des commentaires et faire des recommandations concernant:
 - a) une ébauche de normes en matière de la xénotransplantation;
 - b) un registre national de patients ayant reçu un xénotransplant;
 - c) l'établissement d'un comité national de déontologie;
 - d) l'harmonisation internationale.

Sommaire des principales questions et recommandations

1. Consultation publique

Un enjeu des plus importants, comme en témoigne l'ampleur de l'intérêt et des commentaires qu'il a suscités pendant le Forum, est la nécessité d'éduquer la population canadienne et de discuter avec elle. Certains points particuliers doivent faire l'objet d'une consultation publique: l'équilibre entre les risques potentiels de la xénotransplantation pour la population et les avantages perçus que peuvent en retirer les patients, de même que les problèmes d'ordre éthique que pose l'utilisation des animaux aux fins de la xénotransplantation. La population doit participer à toutes les étapes de la discussion sur ces questions, et son point de vue doit être pris en considération lors de la prise de décision.

2. Utilisation et soin des animaux aux fins de la transplantation

- **Aspects éthiques :** Le fait que l'on utilise des animaux pour l'alimentation et pour la recherche médicale ne justifie pas automatiquement leur utilisation aux fins de la xénotransplantation. La question doit faire l'objet d'un examen public. Le recours aux organes et aux tissus provenant d'animaux ne devrait être envisagé que lorsque aucun autre traitement convenable n'existe. Le nombre d'animaux utilisés devrait aussi être maintenu au minimum; à cette fin, il faudrait coordonner les interventions de façon à prélever simultanément le plus grand nombre possible d'organes ou de tissus dans un même animal, créer un registre international des souches transgéniques pour éviter que l'on fabrique les mêmes souches de départ en plusieurs endroits différents, et améliorer la distribution des tissus et des organes prélevés sur des cadavres humains (tant sur le plan de la disponibilité que sur celui de l'équité).

- **Sources animales :** Sur le plan immunologique, ce sont les tissus et organes provenant de primates non humains qui sont les plus compatibles avec les humains. Les primates présentent cependant pour ces derniers un risque global plus élevé d'infection par des agents infectieux, ce qui empêchera fort probablement de les utiliser comme donneurs pour la xénotransplantation. L'utilisation de primates non humains soulève en outre d'autres problèmes d'ordre éthique et pratique. C'est donc le porc qui constituera probablement la source d'organes, de tissus et de cellules la plus acceptable.

- **Normes relatives aux soins :** Les normes en vigueur sur les soins à donner aux animaux destinés à la recherche doivent être revues et améliorées de façon à assurer un niveau de biosécurité adéquat pour les animaux sources utilisés pour la xénotransplantation, en tenant compte des exigences sociales et comportementales à respecter pour les animaux dans ce contexte. Il faudrait aussi instaurer des pratiques adéquates de surveillance des maladies et des effets indésirables dans les troupeaux d'animaux transgéniques et non transgéniques, et les optimiser.

3. Organismes de réglementation et de consultation

Un Comité national de protection des animaux et un registre central devraient être créés pour traiter les questions concernant l'utilisation et le soin des animaux destinés à la xénotransplantation. Le rôle du Canada dans l'harmonisation internationale s'en trouverait facilité.

Il a été recommandé de créer un Conseil consultatif national sur la xénotransplantation. Cet organisme serait composé de représentants du public, de patients et de divers spécialistes (maladies infectieuses humaines et animales, protection des animaux, déontologie, médias, droit et industrie), et aurait pour mandat de conseiller les organismes de réglementation et les comités d'éthique de la recherche. Cette initiative devrait provenir de Santé Canada.

4. Recherche préclinique

D'autres recherches précliniques doivent être effectuées pour répondre à certaines questions scientifiques importantes sur les barrières immunologiques et sur la réduction des risques de maladies infectieuses dans le cadre de la xénotransplantation. Il faudrait par ailleurs encourager fortement la recherche préclinique au Canada. Idéalement, les modèles utilisés devraient inclure des primates non humains comme receveurs.

Dans le cadre du processus d'évaluation des risques qui doit précéder la tenue d'éventuels essais cliniques, il faudrait résumer les résultats de surveillance obtenus dans les essais cliniques effectués à l'extérieur du Canada, et les soumettre à un examen du public et des groupes intéressés. Au nombre des autres sources d'information pertinentes sur les risques de maladies infectieuses, mentionnons la surveillance des individus pour les expositions professionnelles antérieures à des infections xénozoönotiques et la surveillance des receveurs de produits biologiques fabriqués à partir de matières animales.

5. Risques immunologiques

On tente actuellement de mettre au point des stratégies pour vaincre le rejet aigu chez les espèces non apparentées; le rejet chronique et l'incompatibilité biologique inhérente entre les espèces imposent cependant toujours des limites à la transplantation d'organes porcins entiers chez les humains. Une foule d'autres expériences tentent de trouver des façons d'éviter le recours nécessaire à l'immunosuppression à vie et d'améliorer ainsi la sécurité, l'efficacité et la faisabilité de la xénotransplantation.

Certaines applications pourraient présenter moins de difficultés que d'autres sur le plan immunologique et se révéler prometteuses dans un avenir proche. Mentionnons par exemple l'implantation de tissus encapsulés (comme les îlots de Langherans) ou l'implantation de cellules dans des sites immunologiquement protégés (comme l'implantation de neurones porcins fœtaux dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson). On pourrait aussi apporter un soutien à court terme aux patients atteints d'une déficience hépatique fatale en perfusant temporairement leur sang dans un foie animal.

Pour réduire les barrières immunologiques et les risques de la xénotransplantation, les participants jugent essentiel d'intensifier la recherche dans ces secteurs.

6. Xénozooses

Les xénozooses sont un autre secteur important où des recherches s'imposent pour :

- i) mettre au point et valider des tests permettant d'identifier les organismes xénozoontiques nouveaux ou inconnus;
- ii) accroître nos connaissances sur la pathobiologie des rétrovirus et des prions;
- iii) déterminer si les pratiques concomitantes de la xénotransplantation (comme l'immunosuppression des receveurs ou la modification génétique de l'animal donneur) pourraient par mégarde accroître de risque de transmission de xénozooses.

Les participants sont arrivés à la conclusion unanime qu'il n'y avait eu à ce jour aucune preuve donnant à penser qu'il y aurait eu transmission de maladies xénozoontiques dans le cadre de protocoles de xénotransplantation. Il n'y a donc *a priori* aucune raison de ne pas autoriser la tenue d'essais cliniques limités et bien conçus pour évaluer la sécurité de la xénotransplantation.

7. Essais cliniques

Certains participants estiment qu'il faudrait étudier davantage les questions restées sans réponse concernant les risques de maladies immunologiques et infectieuses dans le cadre d'essais précliniques avant de procéder à des essais cliniques. Il a toutefois été reconnu que la meilleure façon d'accélérer la mise au point de méthodes de xénotransplantation efficaces serait de faire des essais cliniques soigneusement contrôlés. Ces essais devraient relever de l'autorité réglementaire de Santé Canada, et leurs aspects éthiques être soumis à l'examen du Conseil consultatif national proposé et des comités locaux d'éthique de la recherche.

On a proposé d'intégrer les protocoles cliniques de xénotransplantation aux programmes offerts dans les établissements existants. L'analyse coût-bénéfice et l'implantation clinique de ces nouvelles techniques devraient répondre aux mêmes critères que ceux qui président à l'évaluation de l'introduction d'autres interventions biotechnologiques ou médicales nouvelles.

Le problème du « tourisme de xénotransplantation » (les ressortissants d'un pays qui cherchent à obtenir une xénotransplantation dans un autre pays) est par ailleurs reconnu comme tel.

8. Questions d'éthique relatives aux patients

Contrairement à ce qui se fait pour la transplantation humain-humain, il faudra probablement obtenir le consentement du patient pour la surveillance à vie des xénozooses dans les cas de xéno greffes.

Les cadres juridique et éthique qui régissent actuellement l'obtention du consentement éclairé du patient conviennent aux essais cliniques de xénotransplantation, sous réserve des restrictions suivantes :

- un Conseil consultatif national devrait compléter les mandats des comités locaux d'éthique de la recherche;
- il faudrait obtenir le consentement à une participation de la part de tierces personnes (p. ex. les proches du patient);
- il se pourrait que certaines limites soient imposées à l'autonomie et l'intimité du patient pour faciliter la surveillance et le contrôle des infections;
- lors des essais initiaux, les candidats receveurs devraient être évalués en fonction de la probabilité d'observance du programme de surveillance;
- tous les receveurs de xéno greffes devraient accepter de subir une autopsie à leur décès.

Des comités de supervision qui se pencheraient sur chaque cas et détermineraient les exigences en matière de counselling à offrir au candidat à la xénotransplantation devraient peut-être mis sur pied dans le cadre du processus d'obtention du consentement éclairé.

9. Normes et réglementation

Selon les participants, la meilleure façon de réglementer la xénotransplantation serait d'adopter une approche réglementaire fondée sur des normes. Cela signifie qu'en plus du processus réglementaire habituel s'appuyant sur la Loi sur les aliments et drogues, on établirait des normes qui donneraient des informations supplémentaires sur les protocoles et les méthodes acceptables pour la xénotransplantation. On pourrait ainsi facilement mettre à jour les protocoles et les méthodes au moment opportun au lieu de devoir attendre que les règlements soient modifiés par le Parlement. La Loi sur les aliments et drogues pourrait d'ailleurs renvoyer aux normes en question, ce qui leur donnerait plus de pouvoir que de simples lignes directrices.

Les grands principes mis de l'avant dans ces normes devraient être définis en collaboration avec les groupes intéressés. La population devrait aussi pouvoir faire des commentaires sur les projets de normes et participer à leur élaboration avant qu'ils ne soient adoptés.

Si, après la tenue d'essais cliniques de xénotransplantation, il apparaissait que la technique est sûre et efficace, les normes pourraient être intégrées à la Norme générale canadienne concernant la sécurité des organes et tissus destinés aux greffes, une fois accumulée une somme suffisante de connaissances et d'expertise.

Les mandats statutaires ne relevant pas de la Loi sur les aliments et drogues et qui pourraient s'appliquer à la supervision de la xénotransplantation doivent être clarifiés. Il faudrait notamment mieux définir la portée des conseils offerts par le Conseil consultatif national et les pouvoirs d'un éventuel Comité national de protection des animaux. Parmi les mécanismes qui pourraient faciliter la supervision de la xénotransplantation, mentionnons l'accréditation des établissements effectuant les interventions, des installations de soin des animaux et des travailleurs par des ordres professionnels existants ou nouvellement créés.

10. Surveillance (registres et banques d'échantillons)

Si l'on devait procéder à des essais cliniques, il serait souhaitable d'exercer une surveillance à vie des receveurs de xéno greffes et de leur proches. On devrait donc choisir les candidats aux premiers essais cliniques de xénotransplantation en fonction de la probabilité d'observance des mesures de surveillance par ces candidats et par leur proches.

Il faudra se procurer en double des échantillons et les archiver dans les régions et dans un centre régional.

Des registres nationaux devraient être créés pour traiter les problèmes de surveillance individuelle et de sécurité publique, pour examiner de près les protocoles de xénotransplantation et vérifier l'observance et l'efficacité, et peut-être aussi pour indiquer les secteurs qui devraient faire l'objet de futures recherches et permettre de comparer les divers protocoles de xénotransplantation.

Les composantes critiques des bases de données pour les études épidémiologiques devraient comprendre des éléments de données bien définis de façon :

- i) à permettre d'établir des liens entre les registres nationaux et les registres privés et internationaux;
- ii) à faciliter le libre échange des informations entre les principaux intéressés tout en protégeant la confidentialité des patients et des enquêteurs;
- iii) à fournir un moyen d'obtenir rapidement des renseignements généraux non confidentiels destinés à l'éducation des patients et du public, et de les mettre à jour automatiquement.

11. Harmonisation à l'échelle internationale

Le Canada devrait contribuer activement à l'élaboration d'approches réglementaires et de normes internationales, au développement de la recherche, à la tenue des registres (animaux et humains) et à la formulation des politiques relatives à la xénotransplantation, notamment celles concernant le bien-être des animaux, la faisabilité de la xénotransplantation, les xénozooses, et les questions surveillance et de contrôle.

Résumé des séances plénières

Séance plénière I - Aperçu

I-1 Xénotransplantation: l'éthique au niveau de l'interface entre l'humain, l'animal et le gène

*D^{re} Margaret Somerville,
Centre de médecine, d'éthique et de droit de l'Université McGill,
Montréal, Québec*

Résumé

La xénotransplantation soulève de profondes questions d'éthique; c'est-à-dire que les préoccupations et l'analyse relatives à l'éthique doivent faire partie de la recherche et du développement de cette technologie. Ces questions ne peuvent pas être abordées adéquatement seulement par les scientifiques, les médecins, les éthiciens ou les comités d'éthique. Elles doivent faire l'objet d'un débat public au sein d'un public informé. En effet, sur le plan moral, le public doit participer pleinement à l'élaboration d'une politique canadienne sur la xénotransplantation.

On doit d'abord s'interroger sur la valeur intrinsèque de la xénotransplantation, soit si elle est intrinsèquement bonne ou mauvaise. Ce point soulève des questions d'éthique dans deux domaines. Tout d'abord, il y a l'aspect de l'éthique concernant l'utilisation d'animaux comme source d'organes aux fins de transplantation chez des sujets humains, et en particulier, notre traitement de ces animaux afin de les rendre convenables en tant que donneurs d'organes et la modification du génome des animaux pour inclure des gènes humains. En second lieu, est-ce que les risques liés à la xénotransplantation, surtout les risques possibles inconnus, sont d'une nature et d'une telle gravité que nous ne devrions pas les prendre? Le risque le plus important que l'on considère habituellement dans ce contexte, c'est le transfert d'un virus animal à la barrière des espèces aux humains qui pourrait entraîner des résultats très tragiques, non seulement pour la personne qui a reçu l'organe, mais pour les autres personnes, y compris l'ensemble de la collectivité qui pourrait ainsi être infectée du virus. Nous devons donc peser non seulement les dommages, les risques et les avantages à l'égard des receveurs individuels éventuels d'hétéogreffes, mais également les dommages que subiraient ces receveurs s'ils n'avaient pas accès à ces hétéogreffes, et les risques pour la collectivité si on leur permet de décider si la xénotransplantation est intrinsèquement acceptable.

Si nous décidons qu'en principe, la xénotransplantation est une intervention moralement acceptable, nous devons donc examiner les questions d'éthique soulevées par la recherche, le développement et l'utilisation de cette technologie, et en particulier, le fondement moral de la recherche chez les sujets humains, le fondement moral d'affecter les maigres ressources en soin de santé, y compris les coûts d'opportunité dans la recherche et les soins de santé, et le fondement moral d'accès à la xénotransplantation.

Enfin, au niveau le plus large et le plus profond, nous devons considérer les répercussions de l'avènement de la xénotransplantation sur notre paradigme de société, soit cet ensemble d'attitudes, de valeurs, de mythes, de croyances et de symboles – «l'histoire collective» – à laquelle nous identifions afin de former une société et que nous utilisons pour donner une signification à nos vies individuelles et collectives. Par exemple, est-ce que cela ne nous fait pas faire un pas en avant en nous éloignant de la théorie intégrée de l'identité personnelle – dans laquelle on se perçoit comme des êtres humains uniques et indivisibles – et nous rapprochant plus près d'une théorie modulaire de l'identité humaine – dans laquelle nous ne sommes qu'une série de parties interchangeables et que ces parties peuvent maintenant inclure des parties d'animaux – soit la perception de la vie humaine comme une «machine à gènes»? Ou, est-ce que le «miracle» rendu possible par cette technologie peut accroître notre sentiment de respect et d'émerveillement à propos de nous-mêmes, de notre monde et de la vie en général?

I-2. Portée de la xénotransplantation

*D' Calvin Stiller, professeur de médecine
University of Western Ontario, London, Ontario*

Résumé

La xénotransplantation est le rêve convoité par les scientifiques et les praticiens pour résoudre le problème de disponibilité des organes afin de sauver des vies humaines. On n'a pas encore franchi les obstacles biologiques et sociaux, mais on dispose maintenant de stratégies possibles qui pourraient s'appliquer de façon imminente chez les sujets humains dans les premiers essais cliniques. On doit unir vision et pragmatisme pour répondre aux besoins humains croissants sans pour autant ignorer les inconvénients graves qui pourraient se produire.

Voici donc une revue des opportunités et des obstacles, y compris la description des points de référence à établir.

I-3. Aperçu de la nécessité de la xénotransplantation au Canada

*D' Gary Levy, directeur, Transplantation des multiples organes
Toronto Hospital, Toronto, Ontario*

Résumé

On reconnaît maintenant que la transplantation est le traitement le plus efficace pour les patients dont l'insuffisance de l'un de leurs organes est en phase terminale. Les résultats à court terme de la transplantation à l'aide d'allogreffes humaines sont excellents, et le taux de survie des greffés et des greffes d'un an se situe à environ de 80 % à 90 % et celui de cinq ans, de 70 % à 80 %.

Cependant, le succès de la transplantation a causé le problème suivant, soit la difficulté d'obtenir un approvisionnement suffisant d'organes humains. Étant donné le besoin croissant de transplantations, le manque d'organes constitue maintenant le principal obstacle à la transplantation. À l'heure actuelle, plus de 52 000 personnes attendent de recevoir une transplantation d'organe aux États-Unis, et au Canada, elles sont plus de 2 800. En 1996, on a effectué 1 551 transplantations au Canada. Il existe donc maintenant un écart sérieux entre le nombre de receveurs candidats et le nombre de donneurs disponibles aux fins de transplantations.

De plus, le nombre total de greffes d'organes solides diminue sans cesse, soit à un taux de 1 % par année entre 1988 et 1994. Par conséquent, presque 4 % des patients en attente d'une transplantation du rein vont mourir, alors que les taux de mortalité chez les receveurs potentiels de greffes du cœur ou du foie sont d'environ de 8 % et de 11 % respectivement. En outre, les patients qui ont besoin d'un remplacement d'une allogreffe du rein peuvent attendre en moyenne plus de deux ans, alors que ceux qui attendent un remplacement d'une allogreffe du foie attendent actuellement de six mois à un an.

En dépit de certains efforts pour améliorer les taux des dons d'organes, il est évident que l'allogreffe ne résoudra jamais le problème de la pénurie d'organes. Alors, la solution à la pénurie d'organes humains est de développer la xénotransplantation, soit la transplantation d'organes d'espèces animales aux sujets humains.

I-4 Rapport du Groupe d'étude d'experts pour la xénotransplantation

*D' Michael Gross,
Président du Groupe d'étude d'experts pour la xénotransplantation
Queen Elizabeth II Health Sciences Center, Halifax, Nouvelle-Écosse*

Résumé

Une initiative canadienne unique qui visait à examiner la question de la transplantation d'organes et de tissus a rassemblé toutes les parties intéressées, soit les gouvernements, fédéral et provinciaux, des patients, des chirurgiens et d'autres intervenants intéressés.

La Conférence consensuelle nationale sur la sécurité des organes et des tissus destinés aux greffes s'est tenue en 1995 et était parrainée par Santé Canada, la Direction des produits thérapeutiques. Cette conférence a donné lieu à l'établissement, en 1997, d'un groupe d'étude d'experts et de normes en matière de transplantation et des tissus qui feront partie des normes nationales canadiennes.

Le Groupe d'étude d'experts pour la xénotransplantation a été chargé d'explorer la possibilité de rédiger des lignes directrices provisoires de façon semblable sur la xénotransplantation. Très tôt, les membres du groupe se sont rendu compte que les questions entourant la xénotransplantation sont larges, peu définies et très discutables. Par conséquent, le Groupe croyait que toutes ces questions devaient être approfondies à l'occasion d'un forum qui permettrait de tenir un libre échange d'information, un débat libre, un examen ouvert des préoccupations concernant l'éthique et de tenter d'informer le public sur ces questions.

Le forum sur la xénotransplantation devrait être perçu par les experts, les parties intéressées et le public comme une occasion d'examiner les nombreuses questions relatives à cette nouvelle technologie, soit de se pencher sur sa sécurité, ses avantages et désavantages possibles, sur la façon de la surveiller et de l'appliquer et sur le fondement moral des dépendances multiples et des interactions entre humains et animaux.

Il n'y a pas d'ordre du jour secret. Nous disposons d'ébauches de lignes directrices qui ne visent pas à restreindre ou à influencer le présent débat. Le rôle du Groupe d'étude d'experts pour la xénotransplantation consiste à écouter, à conseiller et à prendre des notes en vue de produire des recommandations qui s'inspirent de vos commentaires lors de cette réunion. Nous nous efforcerons de communiquer toutes les recommandations aux participants et au grand public.

Notre but est de mettre en branle un programme grâce auquel le Canada continuera à jouer un rôle prééminent dans les soins de ses citoyens tout en exerçant la diligence qu'il se doit pour protéger ceux qui dépendent davantage de nous.

Séance plénière II - Panel sur les perspectives internationales

II-1 Approche américaine concernant la xénotransplantation

*D^{re} Amy Patterson, Thérapies cellulaires et génétiques,
Office of Therapeutics Research and Review,
Centre for Biologics Evaluation and Research, US PHS,
Bethesda, Maryland*

Résumé

La xénotransplantation pose un dilemme fondamental public en matière de santé, soit la façon de peser les avantages potentiels cliniques en fonction de la transmission possible d'agents infectieux aux patients et à la population. Au sein du Department of Health and Human Services des États-Unis, les organismes du Public Health Service (PHS), y compris le National Institutes of Health (NIH), les Centres for Disease Control and Prevention (CDC), les Health Resources and Services Administration (HRSA) et la Food and Drug Administration (FDA), travaillent ensemble pour examiner les questions de santé publique soulevées par la xénotransplantation.

Afin d'élaborer une politique de santé publique en matière de xénotransplantation, on se sert des leçons apprises dans l'allotransplantation chez les sujets humains, la thérapie génétique, la thérapie tissulaire et la thérapie des cellules humaines qui seront brièvement présentées au cours de l'exposé. Le document provisoire intitulé *PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation*, publié en septembre 1996, constitue un énoncé public tangible sur les perspectives actuelles du PHS des États-Unis. Ces lignes directrices provisoires laissent présager la création d'autres instruments, actuellement en cours de développement, en vue d'examiner les questions de santé publique soulevées par la xénotransplantation.

On présentera d'autres éléments de ce qu'on pourrait considérer comme une matrice d'instruments en santé publique, notamment le Department of Health and Human Services Committee on Xenotransplantation, la Pilot National Xenotransplantation Registry Database, une ou des archives d'échantillons biologiques, une surveillance réglementaire et peut-être un organisme consultatif national sur la xénotransplantation et d'autres réunions aux fins de débats publics et de responsabilité publique dans le domaine de la xénotransplantation.

II-2 L'approche du Royaume-Uni concernant la xénotransplantation

*Docteur Lucy Thomas
Directrice du service de réglementation
Novartis/Imutran
Cambridge, Angleterre*

Résumé

Le gouvernement britannique s'est d'abord intéressé à la xénotransplantation en créant le Conseil consultatif sur la déontologie de la xénotransplantation, présidé par le professeur Ian Kennedy. Le conseil a publié son rapport, intitulé *Greffe de tissus animaux chez les humains*, en janvier 1997. Ses recommandations stipulent que la xénotransplantation pourrait être acceptable, pourvu qu'elle soit soumise à certaines conditions et qu'on forme un comité national chargé d'en superviser les différents stades de son développement.

Cependant, sa principale conclusion est qu'on n'a toujours pas fait la preuve de sa sécurité et de son efficacité, et qu'en conséquence il serait inapproprié d'autoriser la xénotransplantation chez les humains, et inacceptable que des primates soient utilisés comme donneurs d'organes.

En réaction à la publication de ce rapport, le gouvernement a créé le "United Kingdom Xenotransplantation Interim Regulatory Authority" (UKXIRA), dont le rôle est de réglementer le développement et la mise en oeuvre de la xénotransplantation, car, estime-t-on, les lois actuelles régissant la médecine et les procédés médicaux ne peuvent suffire à réglementer toutes les formes de xénotransplantation.

Toutes les propositions touchant à la xénotransplantation peuvent être soumises au UKXIRA, qui déterminera si elles sont acceptables. Ces propositions doivent également être étudiées par des comités d'éthique sur la recherche, en plus de respecter les lois régissant la transformation génétique d'organismes et l'utilisation d'animaux dans le cadre de travaux scientifiques.

II-3 Nécessité d'une harmonisation internationale

*D^{re} Clara Witt, Organisation mondiale de la santé,
Genève, Suisse*

Résumé

La recherche et le développement dans la technologie de la xénotransplantation avancent à grands pas. Si elle est mise en œuvre, elle pourrait servir à diminuer le déficit chronique en dons d'organes humains. On se penche également sur la possibilité d'utiliser cette technologie comme modalité de traitement pour des maladies pour lesquelles il n'existe pas d'autres traitements thérapeutiques efficaces, notamment la maladie de Parkinson, ou pour lesquelles la xénotransplantation pourrait offrir d'autres approches thérapeutiques, par exemple dans le cas du diabète sucré. Il y a néanmoins des risques inhérents à l'utilisation de la xénotransplantation, soit la transmission d'agents infectieux d'origine animale — les zoonoses. La possibilité de transmission de zoonoses ne constitue pas uniquement une question d'ordre régional ou national.

Dans un monde de plus en plus petit, la question a une portée internationale. Même si la technologie est en voie d'élaboration dans les pays développés, elle sera utilisée, si elle est éprouvée, dans une vaste région géographique. Par conséquent, l'élaboration d'approches nationales efficaces et réalistes en matière de prévention et de contrôle des zoonoses nécessite une coordination et une coopération internationales ainsi que l'apport d'une variété de points de vue d'ordre social, culturel et religieux. L'Organisation mondiale de la santé croit que l'harmonisation des approches nationales aux fins d'examen des questions entourant la prévention et le contrôle des zoonoses peut contribuer à la mise en œuvre d'une façon efficace et sécuritaire de cette nouvelle technologie prometteuse au niveau international.

II-4 Revue des politiques internationales sur le consentement et les essais cliniques auprès de sujets humains aux fins de xénotransplantation

*M^{me} Bartha Maria Knoppers, professeure de la Faculté de droit, CRDP,
Université de Montréal, Montréal, Québec*

Résumé

Un examen comparatif international des énoncés de principes officiels sur la xénotransplantation présentera les positions divergentes et communes sur: les préoccupations d'ordre moral, les questions de sécurité, les points de vue des patients et les effets sociaux. Même les lignes directrices qui ne prétendent pas porter sur les questions d'ordre moral, juridique et

social donnent de l'information sur des avenues possibles. Cette comparaison s'appuie sur les rapports suivants : Unité de biotechnologie de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), Institute of Medicine, Washington, 1996 Nuffield Council on Bioethics, R.-U., 1996, et le Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation, R.-U., 1997.

II-5 Approche réglementaire du Canada concernant la transplantation

*D^r Keith Bailey, directeur, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques,
Direction des produits thérapeutiques, Ottawa, Ontario*

Résumé

La science de la transplantation s'est développée rapidement au cours des dernières années. Afin de suivre le rythme rapide des changements dans ce domaine, il est essentiel d'avoir en place une approche réglementaire appropriée concernant les questions relatives à la sécurité, à l'efficacité, à la qualité et à l'approvisionnement. Fort de son engagement envers la promotion de la sécurité, Santé Canada a organisé, en octobre 1995, la Conférence consensuelle nationale sur la sécurité des organes et des tissus destinés aux greffes. Depuis, le processus de consultation se poursuit. Un Groupe d'étude d'experts a élaboré une ébauche des normes générales du Canada en matière de sécurité qui ont été largement distribuées, en septembre 1996, aux fins de commentaires du public. Par la suite, des activités de sous-groupes d'experts sur les organes et les tissus ont donné lieu aux normes proposées sur les tissus et les organes, en s'inspirant des normes générales du Canada en matière de sécurité. On a inclus la xénotransplantation dans les sous-ensembles de normes en cours d'élaboration.

L'environnement du cadre réglementaire qui sera élaboré devra s'appuyer sur les normes et être conçu pour répondre aux exigences futures dans de nombreux nouveaux domaines, y compris les thérapies somatiques, sanguines, génique, et de la transplantation. Cette nouvelle approche repose fondamentalement sur la recherche d'un consensus, la transparence, la participation organisée et constante des intervenants et une réponse réglementaire souple et rapide. On propose que les normes soient reconnues comme étant les Normes nationales du Canada et d'y faire allusion dans le Règlement. L'apport continu et les commentaires des clients et des groupes d'intervenants font partie intégrante de la nouvelle approche en matière de réglementation de la Direction des produits thérapeutiques.

Séance plénière III - Questions d'ordre scientifique, médical et éthique -

III-1 Risques liés aux zoonoses

*D^r Lorne Babiuk, Veterinary Infectious Disease Organization
University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan*

Résumé

Les virus ont développé diverses méthodes d'interagir avec leurs hôtes, en passant des infections aiguës à la persistance. Ces infections persistantes sont souvent difficiles à déceler et peuvent constituer une source d'infection pour les personnes qui sont novices dans ce domaine. De plus, étant donné que les virus s'adaptent tellement bien, des pressions évolutives peuvent modifier le spectre d'activité des virus causant ainsi de nouvelles maladies. Par conséquent, un virus qui n'était pas à l'origine un virus de zoonoses peut s'adapter rapidement pour se reproduire dans un nouvel hôte, surtout si les fonctions immunologiques de ce dernier ont été inhibées.

Ainsi, le risque de provoquer une évolution du virus et des maladies nouvelles peut être plus grand chez ces personnes. On doit donc tenir compte de tous ces facteurs dans la xénotransplantation. On donnera des exemples de transmissions naturelles accidentelles de virus aux humains.

III-2 Rétrovirus endogènes du porc (REP)

*D^r Robin Weiss, Institute of Cancer Research
Londres, Angleterre*

Résumé

Certains rétrovirus de type C provenant de cellules porcines peuvent se reproduire dans des cellules humaines en culture. Nous avons caractérisé deux isolats différents de rétrovirus porcins par tropisme avec des cellules humaines. Même si les séquences de leur génome se ressemblent beaucoup, ils possèdent des séquences *gp70* distinctes dans le gène *env*.

Les vecteurs rétroviraux fabriqués avec les gènes *env* indiquent que les deux virus reconnaissent des récepteurs différents sur les cellules humaines. À l'aide de nos sondes particulières, on a déterminé que chaque rétrovirus est endogène avec de nombreux génomes d'ADN porcin de races différentes, présentant du polymorphisme dans une certaine mesure. Il

sera donc difficile de les éliminer. Ces rétrovirus sont sensibles à l'inactivation par le complément humain lorsqu'ils sont libérés des cellules porcines, mais ils deviennent résistants lorsqu'ils passent dans des cellules humaines. La sensibilité du complément de virus munis d'une enveloppe se produit par le même mécanisme que le rejet suraigu de xénogreffons.

Références:

1. C. PATIENCE, Y. TAKEUCHI, et R. A. WEISS, «Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs», *Nature Medicine*, 3, 1997, p. 282-286.
2. P. LETISSIER, J. P. STOYE, Y. TAKEUCHI, C. PATIENCE et R. A. WEISS, *Nature*, 389, 1997, p. 681-682.

III-3 Barrières immunologiques à la xénotransplantation

*D^r Fritz H. Bach, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts*

Résumé

La transplantation d'un organe de porc chez un humain (la xénotransplantation) entraîne d'autres formes de rejets comparativement à ceux que nous connaissons avec l'allogreffe (la transplantation d'un organe humain chez un autre humain). L'organe de porc que l'on greffe à un primate (on utilise des primates à titre de modèle préclinique aux fins de transplantation chez les humains) provoque une réaction inflammatoire qui entraîne un rejet suraigu dans l'espace de seulement quelques minutes à une ou deux heures. Même lorsque nous réussissons à maîtriser le rejet suraigu, le xénogreffe est rejeté par un processus appelé le rejet retardé du xénogreffe qui constitue une réaction inflammatoire dans laquelle se produisent des modifications dans les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins de l'organe de porc. Enfin, nous croyons que si nous pouvons maîtriser le rejet suraigu et le rejet retardé du xénogreffe, nous pouvons nous attendre à voir une réaction qui ressemble beaucoup au rejet de greffe allogénique à médiation de lymphocytes T.

On a réussi à maîtriser le rejet suraigu en bloquant l'un ou l'autre des deux facteurs du receveur qui, ensemble, précipitent le rejet suraigu. La première approche qui a été adoptée est de bloquer le complément du receveur qui, s'il n'est pas bloqué, agit sur les cellules endothéliales de l'organe et entraîne son rejet. Étant donné que les molécules dans les cellules endothéliales porcines qui bloquent le complément porcin ne fonctionnent pas pour bloquer le complément humain (une incompatibilité moléculaire), mon collègue, le D^r Gus Dalmasso et moi-même avons démontré que si on exprime les inhibiteurs humains du complément sur la surface des cellules endothéliales porcines, on peut empêcher le complément humain d'agir sur ces cellules. Ainsi, plusieurs compagnies produisent maintenant des «porcs transgéniques» (des porcs exprimant un gène humain) qui expriment l'inhibiteur humain du complément. Lorsqu'on greffe les organes de

ces porcs à des primates dont les réactions immunitaires ont été inhibées, il ne survient pas de rejet suraigu.

On n'a pas fait autant de progrès en ce qui concerne le rejet retardé du xéno greffon, mais on travaille maintenant à l'élaboration d'approches prometteuses qui pourraient contribuer grandement à le maîtriser sur le plan thérapeutique. Ces approches potentielles nécessitent en partie une ingénierie plus poussée des cellules endothéliales. Elles comprennent entre autres l'expression de certaines molécules comme la thrombomoduline et ATPDase (CD39) sur les cellules endothéliales pour aider à prévenir la thrombose (l'agrégation de plaquettes et la pro-coagulation) et aussi l'expression de gènes dans les cellules endothéliales qui empêchent l'activation des cellules endothéliales, qui, si elle se produit entraînera une réaction inflammatoire qui, à son tour, provoquera le rejet. Le fait de rendre les cellules endothéliales (les premières cellules trouvées ou les cellules les plus sensibles d'un xéno greffon porcin) résistantes aux processus immuns et pro-inflammatoires pourrait être un élément clé dans la survie du xéno greffon. Cette approche met l'accent sur l'importance de la défense ou de la résistance du xéno greffon au lieu du genre ou du niveau de l'atteinte de la fonction immunitaire.

On trouvera aussi probablement des agents immunosuppresseurs qui aideront à maîtriser le rejet retardé du xéno greffon. On doit cependant faire très attention de ne pas utiliser de traitements immunosuppresseurs qui soient toxiques pour les patients, comme c'est le cas actuellement avec les traitements qui ont été testés jusqu'à maintenant. L'ingénierie génétique possède l'avantage probable de donner la possibilité de supprimer un facteur local de rejet dans l'organe et est ainsi moins toxique que l'agent immunosuppresseur administré par voie orale ou par injection.

La réaction lymphocytaire T qui est à l'origine du rejet d'une allogreffe d'organe, et sur lequel travaillent les agents les plus immunosuppresseurs utilisés actuellement, se produira presque inévitablement sous une certaine forme de rejet du xéno greffon. On doute que les agents immunosuppresseurs utilisés à l'heure actuelle suffisent à supprimer la réaction de rejet du xéno greffon.

Une raison probable pour laquelle la réaction de rejet du xéno greffon est si forte est l'existence d'autres incompatibilités moléculaires dans lesquelles les molécules associées aux cellules endothéliales et à d'autres cellules ne fonctionnent pas adéquatement dans le système humain. Les réactions visent en partie à éviter les facteurs mêmes qui causent le rejet du xéno greffon. Ainsi, certains des principaux systèmes régulateurs qui empêchent la pro-coagulation, et donc la coagulation sanguine, ne fonctionnent pas, car ils ne peuvent passer les barrières de notre espèce.

On doit effectuer davantage de travaux concernant les réactions inflammatoires et afin de comprendre la signification physiologique des incompatibilités moléculaires de la barrière entre le sang humain et les cellules endothéliales du porc.

Je crois qu'on a de bonnes raisons d'être optimiste et que nous devrions atteindre l'étape des essais cliniques dans la xénotransplantation d'organes. Cependant, je ne crois pas que nous soyons prêts à tenir des essais cliniques. En effet, on doit modérer par plusieurs faits les résultats, même s'ils sont très spectaculaires, souvent présentés au sujet de la survie de plusieurs semaines de cœurs de porcs transgéniques qui expriment l'inhibiteur humain d'un complément greffé chez des primates non humains soumis à un traitement immunosuppresseur. Tout d'abord, afin d'obtenir ces résultats, on a utilisé un traitement d'immunosuppression très puissant; il se peut qu'on ne puisse pas utiliser un tel traitement chez les humains. Ensuite, il s'agit de greffes hétéropiques du cœur (les cœurs ont été transplantés dans une position du corps où ils n'ont pas besoin de travailler pour pomper le sang et garder le receveur en vie). Lorsqu'on effectue une greffe orthotopique et que l'organe doit travailler, les résultats sont loin d'être aussi impressionnants. Troisièmement, les résultats de plusieurs de ces études n'ont pas été publiés, rendant ainsi leur évaluation très difficile.

J'estime néanmoins que le progrès effectué au cours des dernières années, tant au niveau de la compréhension et de la création d'approches thérapeutiques, est très encourageant. Je crois simplement que nous devons résoudre d'autres problèmes avant d'entreprendre des activités cliniques.

III-4 Utilisation conforme à l'éthique des animaux aux fins de traitement médical

*M^{me} Gilly Griffin, Ph.D.,
Conseil canadien de protection des animaux
Ottawa, Ontario*

Résumé

Le Conseil canadien de protection des animaux (CCPA) est l'organisme national chargé de surveiller les soins et l'utilisation des animaux aux fins de recherche, d'enseignement et d'essais au Canada. La clé de la surveillance effectuée par le CCPA repose au niveau local du Comité de protection des animaux (CPA). Ces comités sont établis dans chaque établissement qui utilise des animaux aux fins d'expériences, selon le mandat rédigé par le CCPA, et sont chargés de fournir des examens de toute étude proposée utilisant des animaux pour s'assurer qu'elle est conforme à l'éthique.

Les CPA doivent se conformer aux lignes directrices du CCPA concernant : la revue du protocole d'utilisation des animaux pour rendre leurs jugements d'éthique. Les CPA doivent essayer de concilier les demandes publiques aux fins de progrès médical, scientifique et économique avec les demandes visant à réduire l'utilisation des animaux, leurs douleurs et leur souffrance. On doit mesurer les coûts de protection et d'intégrité relatifs aux animaux selon les

attentes d'une contribution proportionnelle à la compréhension des principes biologiques fondamentaux ou à l'amélioration de la santé humaine ou animale ou de leur bien-être.

Les CPA doivent également s'assurer que les animaux reçoivent un logement et des soins vétérinaires appropriés et que leur élevage soit adéquat et que toutes les interventions soient effectuées par un personnel qualifié selon les procédés normalisés de fonctionnement ou les meilleures pratiques.

Séance plénière IV - Essais cliniques et surveillance -

IV-1 Essais cliniques en xénotransplantation

*D^r Daniel Salomon, directeur, Recherche en transplantation
Scripps Research Institute, La Jolla, Californie*

Résumé

Des essais cliniques en xénotransplantation sont déjà en cours. Parmi les meilleurs exemples, on peut citer la transplantation de cellules neurales de fœtus de porc chez des patients gravement atteints de la maladie de Parkinson ainsi que la perfusion extracorporelle d'hépatocytes de porc pour venir en aide aux patients atteints d'une insuffisance hépatique aiguë. La nécessité de mettre sur pied des organismes de réglementation en vue d'établir des directives de travail en matière d'essais cliniques est fondée sur un défi très réel avec lequel nous sommes déjà aux prises. Ce processus nécessite que l'on ait une idée claire des problèmes que nous devons surmonter dans ce nouveau domaine pour assurer le succès des essais cliniques.

L'une des premières questions à laquelle nous devons répondre sera de déterminer quelles espèces de donneurs devraient être utilisées dans un essai clinique donné. Par conséquent, je décrirai certaines des options, entre autres, la transplantation du cœur, du rein ou du foie dans le contexte du choix du donneur, précisément le porc comparativement à un primate non humain. Comment, et selon quels paramètres, déciderons-nous lorsqu'un ensemble d'expériences données en laboratoire nécessitent la tenue d'un essai clinique? On doit alors considérer trois questions générales :

- 1) Qui est dans la meilleure position pour évaluer ou valider ce processus : le chercheur, une entreprise, les comités d'examen des établissements locaux, les comités locaux sur l'utilisation des animaux ou une autorité plus centrale d'experts au niveau fédéral?
- 2) Comment concilierons-nous les préoccupations sur les efforts axés sur le patient avec les répercussions possibles sur la santé publique? Autrement dit, le point de vue relatif aux risques inhérents de la xénotransplantation d'un patient dont les chances de mourir sont très élevées sera très différent de celui du public.
- 3) Quelles attentes raisonnables de succès justifieraient la tenue d'un essai clinique? Et quelles sont les répercussions des plans de travail et de la portée d'un essai

clinique sur les questions relatives au consentement éclairé, aux conflits d'intérêt potentiels et au progrès sécuritaire dans ce domaine?

Une fois que nous déciderons d'aller de l'avant avec la tenue d'un essai clinique, comment assurerons-nous la meilleure gestion des ressources, la sécurité et l'efficacité? Quelles sont les responsabilités des divers participants : les chercheurs, les confrères médecins, les entreprises vouées à la biotechnologie, les grands bailleurs de fonds de l'industrie pharmaceutique, les contrôleurs des établissements locaux, les organismes fédéraux de réglementation ainsi que les patients et leurs familles? Devrait-on avoir un registre central? Dans l'affirmative, devrait-on le surveiller de près? Que devrions-nous faire si on décèle un problème? Dans un monde pratique, qui devrait payer ce travail?

En dernière analyse, on doit respecter le potentiel énorme de la xénotransplantation et axer tous nos efforts pour favoriser son développement. Ainsi, on doit considérer toute ligne directrice ou réglementation établie dans le contexte qui vise à protéger et à favoriser la tenue d'essais cliniques qui sont nécessaires pour concrétiser la xénotransplantation dans la pratique. À cette fin, on devra maintenir le fragile équilibre pour protéger les intérêts des patients et du public tout en demeurant suffisamment souple pour faire place à l'innovation absolument nécessaire au succès de cette nouvelle entreprise.

IV-2 Registres des patients dans la surveillance des maladies

*D^e Maura Ricketts, Laboratoire de lutte contre la maladie,
Santé Canada, Ottawa, Ontario*

Résumé

Des systèmes de surveillance pour la détection de pathogènes résultant de la xénotransplantation doivent être conçus pour leur but, soit la détection de nouvelles maladies infectieuses ou la détection de nouvelles infections chez les receveurs d'hétéogreffes. À cette fin, ils doivent être capables de détecter les pathogènes qui n'étaient pas décelés auparavant, d'effectuer rapidement la détection, les rapports et l'application de mesures correctrices et de surveiller les personnes à long terme.

Un tel système devra être relié aux autres systèmes de surveillance, être axé sur la santé publique, posséder un financement assuré à long terme et être en mesure de suivre avec précision chaque receveur à long terme. Les cliniciens, les patients, les entreprises en biotechnologie et les fournisseurs de soins de santé devront obligatoirement participer à un tel système jusqu'à ce qu'on puisse démontrer que la xénotransplantation ne causera pas de nouvelles maladies infectieuses aux receveurs et au grand public.

IV-3 Méthodes proposées pour la surveillance des patients

*D' Khazal Paradis, Recherche clinique
Novartis Pharma Limited
Basel, Suisse*

Résumé

L'une des principales préoccupations qui a été soulevée concernant la xénotransplantation est la possibilité de transmission de zoonoses de l'animal donneur. Le risque au patient pourrait être considéré comme faisant partie du risque général individuel lié à une transplantation ainsi que les risques d'une trop grande immunosuppression, d'une greffe non fonctionnelle et la possibilité de la présence de lymphomes entre autres. La préoccupation en est principalement une de santé publique, c'est-à-dire la possibilité qu'un receveur d'une hétérogreffe contracte une zoonose qui pourrait être transmise par contact à d'autres personnes.

Il est alors probablement nécessaire de surveiller étroitement le receveur pendant toute sa vie jusqu'à ce que l'on connaisse mieux les risques inhérents de l'intervention. On devra assurer un counselling au receveur avant la transplantation. En ce qui concerne les personnes en contact avec le receveur, que l'on définit comme celles qui pourraient entrer en contact avec les liquides organiques du receveur, on devrait probablement conserver des prélèvements de départ aux fins de comparaison avec les prélèvements qui devraient être pris lorsque une barrière muqueuse est brisée.

Avant de mener des essais dans lesquels on utilise des hétérogreffes, Novartis mène une étude pour déterminer la possibilité de transmission de rétrovirus endogènes du porc (REP) chez les patients qui ont été en contact intime avec du tissu porcine (des greffes de cellules insulaires, la perfusion extracorporelle du foie ou des hépatocytes, des greffes de peau, une perfusion splénique extracorporelle, etc.). Comme l'agent du REP peut ne pas être le seul agent potentiellement infectieux en cause, il faudra assurer une surveillance pour détecter les nouveaux agents qui auparavant n'étaient pas décelés.

À cette fin, Novartis propose d'établir un système aux fins de surveillance des patients qui comprendrait trois éléments :

- 1) une base de données de tous les renseignements pertinents sur l'animal donneur d'organe, y compris l'état de santé et les résultats de tests;
- 2) un registre permettant de suivre tous les patients et qui contiendrait l'information pertinente de sécurité, les numéros des personnes en contact avec le receveur, un inventaire d'échantillons et de résultats de tests, le nom des personnes en contact

intime avec le receveur et le personnel de soins de santé qui seront reliés au receveur; et enfin,

- 3) une installation pour conserver tous les échantillons de réserve des animaux donneurs et des patients. Ce système serait à la disposition des autorités de la santé dans chaque pays et constituerait un outil aux fins d'analyse des résultats de xénotransplantation et une norme mondiale commune pour surveiller la santé de tous les patients qui participeraient aux essais menés par Novartis.

IV-4 Une expérience: US PHS National Xenotransplantation Registry Database

*M^{me} Tina Moulton, Division cellulaire et thérapie génétique
Office of Therapeutics Research and Review
Centre for Biologics Evaluation and Research, US PHS
Bethesda, Maryland*

Résumé

La US-PHS National Xenotransplantation Registry Database constitue un système national proposé de collecte de renseignements qui rassemblera systématiquement des données de tous les centres cliniques effectuant des essais cliniques en xénotransplantation et de toutes les installations biomédicales animales qui fournissent des animaux ou des hétéogreffes aux fins d'utilisation dans des essais cliniques.

On a entrepris une étude pilote pour tester et mettre en œuvre cette base de données à l'automne 1997. Le but le plus immédiat de cette base de données de registres sera de fournir le moyen d'effectuer une reconnaissance rapide, une évaluation précise et de réagir de façon appropriée à l'identification d'agents infectieux ou d'autres réactions adverses cliniques associées avec la xénotransplantation et qui pourraient avoir des répercussions sur la santé publique.

Si on identifie des réactions adverses associées à la transplantation chez des receveurs d'hétéogreffes, une base de données nationale de registres pourrait servir à :

- 1) identifier et à informer d'autres patients qui ont reçu des hétéogreffes semblables;
- 2) à identifier les personnes en contact étroit avec les receveurs;
- 3) à localiser des échantillons de sérum ou de tissus stockés du patient et de l'animal individuel source aux fins de tests de laboratoire;
- 4) à relier les patients selon la cause du décès mentionnée sur le certificat de décès;

- 5) à localiser les dossiers médicaux de l'animal source et de son troupeau. La qualité des données, une terminologie médicale et un vocabulaire contrôlé reconnus à l'échelle internationale seront utilisés pour favoriser toutes les collaborations internationales éventuelles, l'échange de données ou l'établissement de liens possibles à d'autres bases de données.

IV-5 Cellules neurales de fœtus de porc utilisées aux fins de traitement des maladies de Parkinson et de Huntington

*E. Michael Egan,
Vice-président directeur, Expansion de l'entreprise
Diacrin, Incorporated*

Résumé

Il y a plus de deux ans, Diacrin Inc. a entrepris des essais cliniques utilisant des cellules mésencéphales ventrales de fœtus de porc aux fins de traitement de la maladie de Parkinson. Dans la phase I de cet essai clinique, douze patients ont reçu des greffes. On produit présentement des données de sécurité et des données préliminaires d'efficacité. De plus, douze patients sont entrés dans la phase I du programme dans lequel on a utilisé des cellules de l'éminence ganglionnaire latérales du fœtus du porc pour le traitement de la maladie de Huntington. Ces essais seront présentés ainsi que le mode de sélection des cellules utilisées aux fins de transplantation. La sélection comprend le dépistage des animaux pour déceler des maladies infectieuses du porc qui pourraient soulever des préoccupations.

Une fois le dépistage terminé, les animaux demeurent dans une installation biomédicale pour les animaux afin de conserver leur état de santé; on effectue également d'autres dépistages de virus pendant cette période. Après l'insémination artificielle, on effectue le prélèvement de fœtus des utérus intacts des truies enceintes donneuses à des moments précis de la gestation, et on isole les cellules sous des conditions bonnes pratiques de fabrication. On procède ensuite à l'implantation des cellules à l'aide de la stéréotaxie. On effectue des tests de suivi approfondis sur le produit final ainsi que sur les échantillons du patient, y compris le test pour déceler les rétrovirus endogènes du porc (REP) dans les cellules monocytes du sang périphérique. Jusqu'à deux ans après la transplantation, les échantillons des cellules monocytes du sang périphérique des patients, qui ont été testés pour la présence de rétrovirus endogènes du porc sont négatifs.

Rapport d'ateliers

Atelier A.1 Immunologie

Président **D^r Uri Galili**, *Department of Microbiology and Immunology, Allegheny University of the Health Sciences, Philadelphia, Pennsylvania*

Rapporteur **D^r Bhagirath Singh**, *Department of Microbiology and Immunology, University of Western Ontario, London, Ontario*

Questions issues de l'atelier:

1. MATÉRIEL SOURCE :

- Quels tissus, organes et cellules (soit les cellules isolées, les cellules encapsulées, les organes solides, la moelle osseuse, les tissus transgéniques) offrent les meilleures perspectives en matière d'immunologie?

2. SUPPRESSION ET MODULATION DE LA FONCTION IMMUNITAIRE :

(Veuillez considérer séparément les organes et les cellules dans vos réponses.)

- Quelles stratégies de modulation de la fonction immunitaire sont les plus efficaces? Quels sont les risques associés? À quel type de xénotransplantation ces stratégies conviendraient-elles le mieux?
- Quelles sont les limites acceptables d'une immuno-suppression? Quels types de xénotransplants nécessiteraient le moins d'immuno-suppression?
- Comment devrait-on traiter les receveurs de xénotransplants pontants à court terme une fois l'hétéogreffe enlevée?
- Pourrait-on provoquer une tolérance à l'hétéogreffe?
- Pourrait-on développer des vaccins pour prévenir l'infection? (Se reporter également à l'atelier sur les xénozooses.)

3. ANIMAUX :

- Quels modèles animaux conviennent le mieux à la xénotransplantation chez des sujets humains? Dans le cas où un tel modèle existe, devrait-on en faire une exigence lors des essais précliniques?
 - Quelles preuves devrait-on obtenir des essais précliniques avant d'entreprendre des essais limités chez des sujets humains? (Se reporter également à l'atelier sur les essais cliniques.)
-

PRÉAMBULE

La discussion initiale amorcée dans le cadre de cet atelier portait sur les mécanismes du rejet aigu, et notamment sur les mécanismes qui mettent à contribution les épitopes du glucide galactosyl- α (Gal) présents sur les cellules endothéliales qui tapissent le système vasculaire des xéno greffes d'organes entiers. Bien que de nombreux antigènes soient capables d'induire une réponse immunitaire dans les xéno greffons, dans une xéno greffe discordante, par exemple une xéno greffe porc-humain, les cellules endothéliales sont presque immédiatement détruites par les anticorps anti-Gal naturels qui circulent à hautes concentrations dans le sang humain. Ce mécanisme, conduit par le système du complément, est essentiellement irréversible une fois amorcé.

Les êtres humains et autres vieux primates du monde se distinguent des autres mammifères en ce que leurs cellules sont dépourvues de glucides Gal terminaux. Réciproquement, les êtres humains ont développé des anticorps anti-Gal « naturels » en réponse à la présence de l'antigène Gal sur les bactéries qui se trouvent dans leurs intestins. Les anticorps anti-Gal représentent environ 1 % de l'ensemble des immunoglobulines G circulantes chez les humains, et comme une seule cellule endothéliale peut exprimer des concentrations élevées d'antigène Gal, la possibilité d'une interaction immunitaire est difficile à éliminer.

On cherche quand même à mettre au point des stratégies pour surmonter le problème du rejet aigu médié par Gal/anti-Gal. On tente notamment d'éliminer ou de neutraliser les anticorps anti-Gal avant la transplantation, d'induire une tolérance aux épitopes Gal, et d'éliminer par manipulation génétique Gal présent sur les cellules du xéno greffon. On envisage aussi de modifier diverses protéines porcines nécessaires à la destruction des tissus médiée par le complément. La plupart des approches visant à éliminer les incompatibilités immunologiques n'en sont toutefois qu'aux premiers stades de leur développement.

1. MATÉRIEL SOURCE – *Quels cellules, tissus ou organes semblent les plus prometteurs sur le plan immunologique?*

On a convenu **qu'il était encore trop tôt pour transplanter des organes pleins vascularisés et qu'il fallait faire encore bien des recherches précliniques avant de procéder à des essais cliniques**. Par contre, la perfusion extracorporelle d'organes pleins comme ponts à court terme en vue de la transplantation apparaît plus prometteuse (par exemple, la perfusion du foie *ex-vivo* pour les patients présentant une insuffisance hépatique, éventuellement en conjonction avec une filtration immunoabsorbante visant à éliminer les anticorps spécifiques ou avec l'utilisation d'une membrane semi-perméable pour séparer les tissus xénogéniques du sang du patient). On peut également atténuer le problème du rejet aigu en utilisant des animaux transgéniques ayant fait l'objet de manipulations visant à réduire l'activation du complément humain.

Parmi les autres matériels sources possibles, mentionnons les îlots pancréatiques encapsulés pour les patients diabétiques et les implants de cellules neurales. En fait, des essais cliniques limités effectués avec des implants neuraux porcins sont déjà en cours aux États-Unis chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces deux matériels sources sont en quelque sorte protégés contre le système immunitaire du patient – les îlots de Langerhans, de par la nature du matériel semi-perméable encapsulant, et les implants neuraux, du fait qu'ils se trouvent dans le cerveau, site qui jouit d'un certain degré de protection immunologique naturelle.

Selon certains participants, la meilleure façon d'accélérer le développement de méthodes de xénotransplantation efficaces est de procéder à des essais cliniques limités bien conçus et contrôlés. D'autres estiment par contre qu'il reste encore trop de questions en suspens concernant les risques de maladies infectieuses et immunologiques (p. ex. l'infection des cellules humaines par des rétrovirus) pour sanctionner la tenue d'essais cliniques à l'heure actuelle. Il a donc été recommandé d'examiner individuellement le profil d'évaluation du risque de chaque demande.

2. IMMUNOSUPPRESSION ET IMMUNOMODULATION a) *Quelles sont les stratégies d'immunomodulation les plus efficaces? Quels risques y sont associés? À quel type de xénotransplantation conviendraient-elles le mieux?* b) *Où se situe les limites d'une immunosuppression acceptable? Quels types de xéno greffes nécessiterait l'immunosuppression la moins importante?* c) *Comment devrait-on traiter le receveur d'une xéno greffe servant de pont à court terme une fois celle-ci enlevée?* d) *Pourrait-on induire une tolérance au xéno greffon? Cela est-il théoriquement possible?* e) *Pourrait-on développer des vaccins pour prévenir les infections ou les maladies xénozoologiques?*

Vu l'état actuel de nos connaissances et les chances très minces de succès à long terme, ces questions ont toutes été jugées prématurées pour ce qui est de la transplantation d'organes vascularisés. Chacune n'a en pas moins été examinée brièvement. (a, d) L'induction d'une tolérance immunologique semble prometteuse dans les modèles expérimentaux, mais n'en est encore qu'à un stade très préliminaire de développement pratique. (b) Dans la plupart des circonstances, et en supposant qu'une tolérance absolue n'a pas été induite avant la greffe, il

faudrait se conformer aux régimes d'immunosuppression utilisés aujourd'hui pour les allogreffes. À titre exceptionnel, on pourrait envisager de recourir à une immunosuppression plus prononcée pour les traitements de très courte durée. (c) Une fois le patient débranché d'un xéno greffon extracorporel, il n'y a plus aucune raison de poursuivre le traitement immunosuppresseur. Bien que les taux d'anticorps dirigés contre les antigènes du xéno greffon puissent être très élevés durant l'exposition à la greffe, ces anticorps ne devraient plus poser de problème une fois la greffe retirée. e) En ce qui concerne les vaccins, le premier défi est d'identifier les pathogènes d'intérêt. Une fois identifiés les agents infectieux, il faudra certes développer des vaccins. La stratégie d'immunisation (p. ex. vaccins inactivés, sous-unités, ADN) dépendra de la nature du pathogène et de la réponse immunitaire de l'hôte.

Les participants ont convenu **qu'il fallait faire d'autres études expérimentales avant de procéder à des essais cliniques de xéno transplantation d'organes pleins vascularisés**. Ils estiment en outre important que **la recherche préclinique se fasse au Canada**.

3. ANIMAUX : *Quels modèles animaux conviennent le mieux à la xéno transplantation chez les humains? S'il existe un modèle convenable, devrait-on l'exiger pour les études précliniques? Quelles données devrait-on obtenir dans le cadre des études précliniques avant de pouvoir procéder à des essais limités sur des humains?*

Il semble entendu que **le porc constituera vraisemblablement la source d'organes et de tissus la plus acceptable**. La modification génétique des porcs en vue de les rendre aussi sûrs et convenables que possible suscite par ailleurs un vif intérêt. Les participants à l'atelier ont donc limité leur discussion aux matériels d'origine porcine. Les tissus et organes de primates seraient de loin les plus compatibles sur le plan immunologique, mais le risque d'infection par des virus de primate en font des sources indésirables.

D'un point de vue scientifique, le meilleur modèle animal serait donc la transplantation porc-primate (p. ex. babouin). L'intervention coûterait toutefois très cher, pourrait ne pas être faisable et soulèverait une foule de problèmes éthiques. On pourrait par ailleurs tirer certaines informations utiles, quoique limitées, de modèles mettant à contribution de petits animaux, notamment des souris génétiquement bloquées pour Gal. Mais bien sûr, ce modèle ne comporterait pas de réponse Gal/anti-Gal, et les autres réponses antigènes-anticorps différeraient de celles qui entrent en action dans les transplantations porc-humain. En fin de compte, on ne pourra éviter de procéder à des études sur des primates pour simuler les paramètres de la réponse immunitaire humaine.

Sommaire des recommandations

- 1- Il est encore trop tôt pour transplanter des organes pleins vascularisés; il faudra faire des recherches précliniques poussées avant de procéder à des essais cliniques.
- 2- Selon certains participants, la meilleure façon d'accélérer le développement de méthodes de xéno transplantation efficaces est de procéder à des essais cliniques limités bien conçus

et contrôlés. D'autres estiment par contre qu'il reste encore trop de questions en suspens concernant les risques de maladies infectieuses et immunologiques (p. ex. l'infection des cellules humaines par des rétrovirus) pour sanctionner la tenue d'essais cliniques à l'heure actuelle. Il a donc été recommandé d'examiner individuellement le profil d'évaluation du risque de chaque demande.

- 3- Il faudra faire d'autres études expérimentales avant de procéder à des essais cliniques de xénotransplantation d'organes pleins vascularisés.
 - 4- La recherche préclinique devrait se faire au Canada.
 - 5- Le porc constituera vraisemblablement la source d'organes et de tissus la plus acceptable.
-
-

Atelier A-2 Xénozooses

Présidente: D^e Louisa Chapman, CDC (USA)

Rapporteur: D^e Harvey Artsob, LCDC (Canada)

Questions issues de l'atelier:

1- RÉDUCTION DES RISQUES :

- Est-il possible de déterminer une échelle des risques graduée pour les zoonoses selon les divers types de xénotransplants (soit les cellules, les tissus et les organes)?
- Devrait-on exclure certaines sources animales (des animaux ou des tissus particuliers)?
- Les greffes pontantes à court terme ne seraient-elles pas beaucoup plus sécuritaires que les greffes à long terme?
- Est-ce que l'élevage, la sélection et le dépistage des animaux peuvent réduire à un niveau acceptable les risques de maladies infectieuses?
- Pourrait-on développer des vaccins? (Se reporter également à l'atelier sur l'immunologie.)

2- PRÉVENIR LES PIRES SCÉNARIOS :

Quelles études ou recherches peuvent être menées pour définir et quantifier les risques que (a) la recombinaison de rétrovirus endogènes puisse se produire chez des receveurs de xénotransplants; et que (b), le cas échéant, de tels virus puissent causer des maladies transmissibles?

3- SANTÉ PUBLIQUE :

- Des zoonoses virales endogènes ou exogènes, lesquelles peuvent présenter le plus grand risque à la santé publique?
 - Pourquoi la xénotransplantation présente-t-elle plus de risques à la santé publique que tout autre contact entre les animaux et les humains (soit les agriculteurs, les travailleurs dans les abattoirs, les bouchers)?
 - Est-il sécuritaire présentement d'entreprendre des essais cliniques limités?
-

Discussions en atelier:

Question 1: *Quels sont les agents infectieux le plus susceptibles de présenter un risque pour la santé publique?*

Les agents infectieux qui présentent le plus de risque sont ceux que l'on ignore exister chez l'espèce donneuse (parce que celle-ci ne présente pas de maladie clinique), qui produisent des infections subcliniques persistantes chez les humains, qui sont facilement transmissibles entre humains, qui entraînent l'apparition tardive d'une maladie grave, et pour lesquels aucun traitement curatif n'existe ou n'est envisageable.

Les agents de la famille des rétrovirus sont à cet égard un bon exemple. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus dont on pense qu'il a franchi la barrière des espèces; il serait ainsi passé du singe à d'autres primates non humains, puis aurait été transmis à l'homme à un moment quelconque après la Deuxième Guerre mondiale^{1,2}. On sait aujourd'hui qu'il est l'agent causal du sida. Non seulement l'infection est inapparente, mais le virus finit par détruire le système immunitaire. Il est peu probable que l'on trouve un traitement curatif pour le sida, car jusqu'à présent les antiviraux n'ont réussi qu'à supprimer les infections virales sans les éliminer. La famille des rétrovirus présente une grande variation génétique et son adaptation moléculaire permet rapidement à l'agent de contourner les défenses immunitaires du receveur et d'acquérir une résistance aux traitements administrés en clinique. C'est pourquoi l'un des principaux enjeux du confinement des infections à rétrovirus est et demeure la prévention.

À ce propos, une équipe de recherche dirigée par le D^r Weiss a démontré, en 1997, que les tissus porcins abritaient plusieurs rétrovirus endogènes porcins (REP) exprimés qui ne provoquaient pas de maladies chez les porcs. L'équipe a également montré que les REP pouvaient infecter des cellules humaines dans le cadre d'expériences menées en laboratoire. On ignore si les REP peuvent infecter les humains dans la réalité, si les humains infectés pourraient transmettre des REP à d'autres humains, ou si les infections humaines pourraient causer des maladies ou être à l'origine d'une nouvelle épidémie de type sida. De toute évidence, c'est là une préoccupation majeure dans le contexte de la xénotransplantation. Les espèces donneuses pourraient en outre abriter d'autres agents non identifiés. Par exemple, des maladies à prions ont déjà été transmises entre espèces et pourraient être transmissibles de l'animal à l'humain. Comme il n'existe aucune épreuve diagnostique permettant de les détecter, les prions sont une autre source de préoccupation.

Question 2: *Peut-on réduire à des niveaux acceptables les risques de maladies infectieuses grâce à l'amélioration génétique, à la sélection et au dépistage des animaux?*

Cette question comporte deux volets. Premièrement, les techniques d'amélioration génétique, de sélection et de dépistage utilisées chez les animaux peuvent effectivement réduire le risque de zoonoses, notamment pour les agents à transmission horizontale présentement identifiables. Cela est cependant plus problématique pour les agents à transmission verticale (c.-à-d. qui sont transmis par le placenta ou incorporés au génome) ou non encore identifiés.

Deuxièmement, il faut poser la question capitale de ce qui constitue un risque acceptable. Le risque d'infection peut être plus acceptable pour un patient au seuil de la mort que pour l'ensemble de la population. Dans ce dernier cas, une nouvelle épidémie risquerait en effet de causer une morbidité et une mortalité importantes dans la population saine, ce qui est peut-être inacceptable. Le problème se pose donc de savoir comment concilier ces deux points de vue diamétralement opposés sur les risques de maladies infectieuses associés à la xénotransplantation.

Question 3: *Certaines sources animales devraient-elles être définitivement exclues (c.-à-d. une espèce animale particulière ou des tissus particuliers)?*

Aucune source animale ne devrait être exclues définitivement. L'exclusion ne devrait pas se fonder sur l'appartenance à une espèce mais plutôt sur l'association avec un risque de maladie. Toutes les sources animales de quelque espèce que ce soit devraient satisfaire à des normes de sécurité minimales.

Les primates pourraient toutefois être exclus d'emblée, parce qu'ils ne sont éloignés que d'une ou deux générations de l'état sauvage et sont donc porteurs d'un plus grand nombre d'agents infectieux exogènes que les porcs domestiques; la durée de leur gestation est en outre plus longue que celle du porc, et leurs portées sont moins nombreuses. Enfin, pour des raisons d'ordre éthique ou relevant de la perception de ce qu'est une utilisation convenable des animaux,

il pourrait s'avérer socialement moins acceptable d'utiliser des primates non humains que des porcs (dont la société accepte largement l'utilisation à des fins industrielles) même si l'on arrivait à égaliser le risque d'infection que présentent les espèces.

Question 4: *Peut-on établir une échelle graduée de risque de zoonoses en fonction des différents types de xénotransplantation?*

Non, il est impossible d'établir d'échelle de risque graduée. À la question de savoir si, effectivement, il y a ou non un risque graduée, on a répondu peut-être, mais nous manquons d'informations sur les facteurs de risque et sur leur incidence sur la xénozoönose. Plusieurs questions de recherche ont par ailleurs été formulées : Le risque diminue-t-il lorsqu'on séquestre le xénogreffon (de la circulation) ou qu'on élimine les raccords vasculaires entre le greffon et l'hôte? Le risque augmente-t-il en présence d'une « charge (virale) tissulaire accrue », d'une prolifération des cellules du xénogreffon (soutenant la réplication virale), ou du recours à des immunosuppresseurs (diminution de la résistance du receveur aux agents infectieux)? Enfin, la question se pose, le risque est-il plus élevé dans le cas d'une greffe de moelle osseuse d'une espèce différente?

Question 5: *Les transplantations servant de « pont » à court terme seraient-elles beaucoup plus sûres que les transplantations de longue durée?*

Non, mais c'est certes là un champ de recherche important et intéressant.

Question 6: *Pourrait-on mettre au point des vaccins?*

Oui, mais il est fort peu probable que cela *règle les problèmes posés par les xénozoönoses pour les raisons suivantes*. Premièrement, pour développer un vaccin il faut avoir identifié l'agent infectieux en cause, alors que le principal risque de la xénotransplantation est en fait dû à des agents inconnus. Deuxièmement, les vaccins protègent certes contre la survenue de la maladie, mais n'induisent pas une immunité stérilisante (c.-à-d. que l'infection a toujours lieu). Même les vaccins complétés par des antisérums (qui peuvent accélérer l'élimination de l'agent invasif) ne seraient probablement pas plus efficaces que les vaccins utilisés seuls. Enfin, les tentatives visant à mettre au point un vaccin contre les rétrovirus courants (VIH) ont jusqu'à présent échoué tant à cause de la complexité de développer une immunité durable contre un virus qui mute aussi rapidement que le VIH qu'à cause d'autres difficultés liées au développement des vaccins contre les virus à ARN.

Question 7: *Pourquoi la xénotransplantation présente-t-elle un risque plus grand pour la santé publique que les autres contacts animal-humain (c.-à-d. chez les agriculteurs, les travailleurs des abattoirs, les bouchers)?*

Le fardeau actuellement imposé à la santé publique par les maladies infectieuses affectant les populations humaines par suite de contacts animal-humain est en fait fort élevé (notamment la salmonellose, *E. coli* 0157 et d'autres maladies d'origine alimentaire, dont peut-être les maladies à prions). La xénotransplantation présente toutefois un risque unique à cause de ses voies d'exposition, qui contournent les mécanismes de défense normaux de l'hôte (y compris les barrières intactes), de l'immunosuppression qui y est associée (pour prévenir le rejet du tissu étranger), et du risque de provoquer dans les populations humaines de nouvelles maladies que l'on n'y rencontre pas normalement.

On a proposé de soumettre les travailleurs qui manipulent des animaux (comme les agriculteurs, les bouchers, les chercheurs et les travailleurs d'abattoir) à des tests visant à déterminer leur exposition aux REP (par recherche d'anticorps et par PCR) et à d'autres agents infectieux « inconnus » qui pourraient provenir des animaux.

Question 8: *Dans quelle mesure se pourrait-il :*

- a) *qu'il y ait recombinaison de rétrovirus endogènes (ou infections s'exprimant activement avec ces rétrovirus) chez les receveurs de xénogreffes?*
- b) *que de tels virus ou infections provoquent des maladies?*
- c) *que ces virus se transmettent à d'autres humains?*

La plupart des participants estiment qu'un type quelconque d'infection virale se produira chez les receveurs de xénogreffes. On ignore au juste *si les rétrovirus endogènes, comme les rétrovirus porcins, pourraient se recombiner pour créer une nouvelle souche de rétrovirus capable d'infecter les humains*. On manque également de données pour établir si ce genre d'infection pourrait causer des maladies chez les humains ou amorcer une nouvelle épidémie. Pour l'heure, selon les informations que nous possédons sur les essais cliniques à court terme et limités effectués hors du Canada, on n'aurait jamais observé une nouvelle épidémie ni même des infections individuelles limitées. L'absence de preuves n'équivaut cependant pas nécessairement à une absence de risque, d'autant plus qu'un suivi à long terme s'impose avant la confirmation.

Question 9: *Est-il sécuritaire de procéder à des essais cliniques limités?*

Cette question a été reformulée comme suit par les participants:

Est-il acceptable de procéder à des essais cliniques limités?

On n'est parvenu à aucun consensus sur cette question.

On a cependant dégagé un consensus (le représentant des autorités de réglementation s'abstenant de voter) sur les points suivants. Aucune donnée connue (provenant des études limitées effectuées jusqu'à présent) ne donne à penser qu'il y aurait transmission de maladies infectieuses associée à la xénotransplantation. En conséquence, les participants ont conclu qu'il serait acceptable du point de vue scientifique de procéder à des essais cliniques limités dans

certaines circonstances, après examen et approbation par des spécialistes, et moyennant une supervision et une surveillance réglementaires continues.

Références:

1. Wain-Hobson S, Immunodeficiency viruses: 1959 and all that. *Nature*, 391: 531, 1998.
 2. Zhu T et al. An African HIV-1 sequence from 1959 and the implications for the origin of the epidemic. *Nature* 391:594, 1998.
-

Sommaire et recommandations :

Les préoccupations, questions ou recommandations suivantes émanent des discussions qu'ont eues les participants à l'**Atelier A2 sur les zoonoses** ou d'autres discussions ayant porté sur le sujet lors du Forum national sur la xénotransplantation.

- Il faut élaborer et valider des méthodes diagnostiques capables de détecter les REP et d'autres pathogènes potentiels (d'origine animale) pour les humains afin de mieux évaluer les risques de maladies infectieuses découlant de la xénotransplantation.
- Les autorités de réglementation et le Comité consultatif national doivent examiner les résultats du dépistage des agents infectieux obtenus dans le cadre des essais cliniques de xénotransplantation, passés ou en cours, effectués à l'extérieur du Canada. Les sommaires des conclusions auxquelles ils sont parvenus devraient être rendus publics dans le cadre d'un processus de consultation publique avant que l'on décide ou non de procéder à des essais cliniques de xénotransplantation au Canada.
- Si l'on décide de procéder à des essais cliniques limités de xénotransplantation au Canada, il faudra valider les calendriers qui conviennent au dépistage des échantillons de sang des receveurs, et mettre sur pied des banques et des registres d'échantillons (y compris les échantillons des proches des receveurs).
- Il faudrait mettre davantage l'accent sur la recherche et le développement de stratégies visant à réduire les risques inhérents de zoonoses, et notamment constituer des troupeaux de porcs dans lesquels les rétrovirus endogènes ont été inactivés par la technique du « gene knock-out ». On pourrait aussi recourir à d'autres approches, comme le développement de régimes induisant une tolérance, pour remplacer le traitement immunosuppresseur de longue durée qui peut rendre le receveur plus vulnérable aux agents infectieux.

- Il faut étudier les conditions dans lesquelles les rétrovirus endogènes risquent d'être activés ou recombinaison après une transplantation. Cela pourrait inclure l'exposition aux rayonnements (diagnostics médicaux) et les effets de divers médicaments couramment utilisés pour les transplantations (immunosuppresseurs, stéroïdes, etc.). Ces études pourraient englober les évaluations précliniques (c.-à-d. transplantations porc-primate), les études en cours sur les receveurs humains à l'étranger, et les expériences en éprouvettes menées en laboratoire.
- Comme il semble nécessaire de modifier génétiquement les animaux donneurs pour prévenir le rejet des organes pleins, il serait important de déterminer si ces modifications peuvent accroître le risque de maladies infectieuses. (Par exemple, est-ce que le fait d'accroître la biocompatibilité de l'organe de l'animal donneur avec l'organisme humain accroît aussi la probabilité qu'un agent infectieux franchisse la barrière des espèces et provoque une maladie chez l'humain?)
- Il faut déterminer s'il y a des zoonoses chez les personnes qui manipulent des animaux (comme les agriculteurs et les travailleurs d'abattoirs) au moyen de tests de détection des REP et des anticorps anti-REP et d'autres tests appropriés qu'il reste à mettre au point.

Atelier A-3 Utilisation et soins des animaux

Président: **D^r Donald Casebolt**, *Collège vétérinaire de l'Atlantique, University of Prince Edward Island, Charlottetown (Île-du-Prince-Édouard)*

Rapporteur: **D^r Francine Lord**, *Agence canadienne d'inspection des aliments, Santé des animaux, Ottawa (Ontario)*

Questions issues de l'atelier:

1- UTILISATION DES ANIMAUX :

- L'utilisation des animaux à des fins de xénotransplantation diffère-t-elle de leur utilisation à des fins de recherches médicales ou de sources alimentaires?
- Si on va de l'avant avec la xénotransplantation, comment peut-on minimiser le nombre d'animaux utilisés, y compris ceux qui sont utilisés pour la production d'animaux transgéniques?

- La modification génétique d'animaux est-elle légitime si elle les rend plus vulnérables aux maladies? Est-il probable, dans ce cas, qu'il y ait augmentation du risque de maladie?

2- SOINS DES ANIMAUX :

- Quelles nouvelles considérations relatives au soin des animaux les techniques transgéniques et de clonage entraînent-elles?
- Quel niveau d'isolation des animaux est requis pour maintenir un environnement sain aux donneurs possibles? Est-il comparable aux normes actuelles de soin des animaux?

3- RÉGLEMENTATION :

- Au Canada, qui a la responsabilité de réglementer l'utilisation et le soin appropriés des animaux aux fins de xénotransplantation?
- Devrait-on instaurer un Comité national de protection des animaux? Devrait-on consulter le public?
- Y aurait-il lieu d'élaborer des normes ou des règlements acceptés au niveau international?
- Devrait-il y avoir un registre international des souches transgéniques?

Discussions en atelier:

Question 1 : UTILISATION DES ANIMAUX

- **L'utilisation des animaux pour la xénotransplantation diffère-t-elle de leur utilisation pour la recherche médicale ou pour l'alimentation?**

Il a été reconnu par consensus que l'utilisation des animaux pour la xénotransplantation était effectivement différente et ne se justifiait pas automatiquement du fait que les animaux sont par ailleurs utilisés pour l'alimentation, la recherche ou d'autres activités. On ne devrait utiliser les animaux que lorsqu'il n'existe aucune autre solution. Parmi ces autres solutions figurent la prévention des maladies et la maximisation de l'utilisation des organes humains.

Les aspects éthiques concernant l'utilisation des animaux pour la xénotransplantation doivent faire l'objet de discussions et, au besoin, d'une vaste consultation populaire. Cette

démarche doit s'accompagner d'une éducation appropriée du public si l'on veut être en mesure de prendre une décision éclairée.

- **Si l'on décide de procéder à des xénotransplantations, comment fera-t-on pour réduire au minimum le nombre d'animaux utilisés (y compris les animaux qui servent au développement d'espèces transgéniques)?**

Il serait difficile de contrôler le nombre total d'animaux produits et utilisés dans un scénario de production. On devrait toutefois s'efforcer de prélever simultanément le plus grand nombre possible d'organes et de tissus sur le même animal. Le groupe a unanimement convenu que, pour des raisons d'ordre éthique, le prélèvement chirurgical séquentiel sur un même animal ne devait pas être autorisé.

Ainsi, du fait de la réglementation et de facteurs d'ordre économique, l'utilisation des animaux serait réduite au minimum. Si l'on arrive un jour à améliorer suffisamment la technique, le clonage d'animaux transgéniques pourrait remplacer la production de couples transgéniques, dont parfois seulement 25 % des portées présentent le trait recherché à l'état homozygote. Le clonage pourrait en effet réduire le nombre d'animaux élevés et utilisés pour leurs organes, car il permettrait de produire 100 % d'animaux homozygotes.

- **Avons-nous le droit de modifier génétiquement des animaux si cela les expose à un risque accru de maladie? Un tel accroissement du risque est-il susceptible de se produire?**

Il y a déjà des siècles que l'on modifie génétiquement les animaux au moyen des techniques de sélection et, plus récemment, au moyen des méthodes transgéniques et du clonage. Bien que l'amélioration génétique des souches animales soit associée à un risque accru de maladie à cause de la perte de l'hétérozygoté, il est difficile de prévoir le degré de risque associé à la sélection en fonction d'un trait donné. La production d'animaux transgéniques donne lieu à des risques inconnus du même ordre. Pour parer à ces risques, il est impérieux d'optimiser la surveillance des effets indésirables.

Question 2 : SOIN DES ANIMAUX

- **Quels nouveaux points les techniques transgéniques et le clonage, tels qu'appliqués éventuellement aux animaux destinés à la xénotransplantation, nous obligent-ils à prendre en considération dans le cadre du soin des animaux?**

Bien qu'il faille appliquer les mêmes normes sur le soin des animaux qu'il s'agisse d'animaux transgéniques ou non, l'évaluation des risques et la protection des animaux prennent beaucoup d'importance lorsque les animaux sont destinés à devenir des donneurs de xéno greffons. Les modifications apportées au système de défense de l'hôte en vue d'accroître la

biocompatibilité des animaux transgéniques avec les mécanismes de défense humains pourraient avoir des effets néfastes, comme une diminution de la résistance à la maladie.

- **Jusqu'à quel point doit-on isoler les animaux pour garder le milieu exempt de maladie pour les donneurs potentiels? Cela est-il compatible avec les normes actuelles sur le soin des animaux?**

Pour protéger les troupeaux contre tout pathogène, il faudra assurer un haut niveau de biosécurité pour les animaux destinés à la xénotransplantation. Les normes actuelles sur le soin des animaux destinés à la recherche permettent d'assurer un tel niveau de biosécurité. Ces normes devraient quand même être revues et devront sans doute être mieux définies. La principale question examinée portait sur les prescriptions d'ordre social et comportemental relatives aux animaux élevés dans ce genre d'environnement.

Question 3 : RÉGLEMENTATION

- **Qui, au Canada, est chargé de réglementer l'utilisation et le soin des animaux destinés à la xénotransplantation?**

Les participants estiment que ce rôle revient à Santé Canada. On devrait envisager comme modèle le cadre réglementaire de la Loi sur les aliments et drogues. Le Conseil canadien de protection des animaux (CCPA) n'est pas un organe de réglementation, mais une organisation vouée à l'application volontaire de la loi. Il pourrait toutefois y avoir entre Santé Canada et le CCPA un lien prévoyant des pouvoirs de réglementation et d'application de la loi.

- **Devrait-on créer un Comité national de protection des animaux? La consultation du public devrait-elle être intégrée au processus?**

Les participants se sont entendus sur la nécessité de créer un Comité national intégrant la consultation de la population. En effet, les comités locaux de protection des animaux n'ont pas toujours l'expertise ou les pouvoirs nécessaires pour analyser effectivement les problèmes complexes posés par la xénotransplantation, ni la compétence voulue pour évaluer le soin des animaux en fonction des zoonoses, de la biocompatibilité ou de la compatibilité immunologique.

- **Est-il nécessaire d'élaborer des règlements ou des normes acceptés à l'échelle internationale?**

Tous les participants se sont entendus sur la nécessité d'harmoniser à l'échelle internationale les normes et règlements concernant le soin des animaux destinés à la xénotransplantation, et notamment les normes ou règlements concernant l'importation ou l'exportation d'animaux, d'organes, de cellules ou de tissus.

- **Devrait-on mettre en place un registre international des souches transgéniques?**

Oui, parce que le partage des connaissances et l'accessibilité à des souches transgéniques établies pourraient éliminer les dédoublements et réduire le nombre d'animaux utilisés pour la création des souches de départ.

Atelier A-4. Questions d'éthique relatives aux patients

Président: **D^r John Dossetor**, *directeur, Bioethics Centre, University of Alberta, Edmonton, Alberta*

Rapporteur: **M. Michael Hudson**, *avocat général, Secrétariat canadien du sang, Santé Canada, Ottawa, Ontario*

Questions issues de l'atelier:

1- CONSENTEMENT DU PATIENT :

- En raison de toutes les implications de la xénotransplantation (soit au niveau scientifique, de l'éthique et de la santé publique), qu'est-ce qui constitue un consentement véritablement éclairé?
- Quelle information minimale un patient doit-il recevoir et comprendre afin de prendre une décision éclairée?
- Le consentement éclairé devrait-il s'étendre au conjoint ou à la conjointe ou aux personnes proches du patient?
- La surveillance à vie est-elle acceptable et faisable?
- Lors des essais précoces, devrait-on faire diverses recommandations relatives au mode de vie, par exemple en ce qui a trait au don de sang ou aux relations sexuelles non protégées?

2- SÉLECTION DES PATIENTS

- Devrait-on exclure des essais précoces certains groupes de patients en raison entre autres de leur âge, leur sexe ou leur capacité à respecter les consignes?

→ Devrait-il y avoir un critère de juste retour minimal pour le patient?

Discussions en atelier:

La discussion a d'abord porté sur le cadre éthique de l'ensemble du domaine de la xénotransplantation, puis s'est concentrée sur les aspects éthiques du consentement du patient et de la sélection des patients. On en est arrivé à la conclusion que les questions ci-dessus étaient prématurées. Malgré le caractère passablement évident de ces questions (et le désir d'y répondre), les participants de l'atelier ne se sentaient pas tout à fait à l'aise d'y répondre, ce qui en soi est déjà un message.

Pour aborder ces questions d'éthique, on a convenu qu'une condition préalable essentielle à la xénotransplantation était d'informer la population, tant avant, que pendant et après. On n'a cependant pas établi comment cela devait se faire. La mise en place d'un mécanisme du genre commission royale, qui sillonnerait tout le pays en vue de susciter un débat et de parvenir à un consensus, quoique coûteux, constitue un moyen valable d'atteindre cet objectif. Mais il existe aussi d'autres moyens de sonder et de consulter la population. On s'est aussi entièrement entendu sur l'importance de tenir un débat de société, débat qui n'a encore jamais eu lieu et qui est la grande condition préalable à toute évolution future de la question.

Dans le cadre du débat public, il pourrait aussi apparaître que certaines formes de xénotransplantation sont totalement inacceptables. Pour être considéré comme acceptable, tout essai devrait être effectué dans le cadre d'une recherche; aucun ne devrait d'emblée être considéré comme une pratique clinique classique.

Les modèles actuels de consentement éclairé sont valables, mais il importe au plus haut point de fournir une information adéquate, ce qui pose problème vu l'état toujours fragmentaire de nos connaissances.

Les cadres juridique et éthique régissant le consentement éclairé sont également valables. De toute évidence, l'information doit être équitablement présentée avant que l'on demande aux patients d'accepter ce genre de risque. Les exigences relatives au consentement devraient refléter la nature exploratoire des activités en question. À ce titre, au modèle de consentement éclairé proposé pour la pratique clinique, il faut préférer le modèle de consentement proposé pour la recherche, plus sévère sur le plan de la divulgation. Au nombre des autres éléments dont il faut tenir compte dans le processus d'obtention du consentement, mentionnons l'impact possible sur les tiers et sur la société dans son ensemble, de même que les éventuelles restrictions imposées à l'autonomie et à la vie privée des patients.

Il faudra demander un consentement à une participation de la part de tierces personnes, notamment les personnes qui ont avec le patient des contacts intimes dans le cadre desquels des

liquides organiques risquent d'être échangés. Peut-être faudrait-il aussi tenir compte de certaines restrictions qui pourraient être imposées à l'autonomie du patient si l'on veut pouvoir exercer une surveillance et un suivi suffisants.

Les atteintes à la vie privée des patients et la question de l'échange d'informations ne devraient pas être considérées comme un seul et même problème. Ces questions se poseront d'ailleurs très tôt et continueront indéfiniment de se poser dans l'avenir pour chaque patient.

On pourrait envisager de recourir à des comités de surveillance spéciaux pour examiner le cas de chaque candidat à une transplantation et décider des exigences en matière de counselling psychologique et autres mesures de protection entourant le consentement éclairé.

On a également pris conscience que les risques que court le patient varient selon le type de xénotransplantation envisagé. Ainsi, le receveur d'un organe plein pourraient courir plus de risques qu'un receveur de tissus ou de cellules. Certains participants craignent aussi énormément que la xénotransplantation obéissent à des intérêts d'ordre commercial et scientifique au lieu de chercher à répondre aux besoins des patients.

Atelier B-1. Surveillance et registres des patients

Président: **D^r Jay Fishman**, *Transplant Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts*

Rapporteur: **D^r Cam Hobson**, *The Bruce Denniston Bone Marrow Society, Colombie-Britannique*

Questions issues de l'atelier:

1- REGISTRES - ORGANISATION ET ADMINISTRATION :

- Devrait-on inclure des registres de xénotransplantation dans les registres actuels de donneurs d'organes solides ou de tissus? Devraient-ils être administrés par l'industrie ou le gouvernement?
- Doit-on instaurer un organisme central de surveillance en matière de xénotransplantation? Le cas échéant, qui devrait le financer?
- Est-ce que tous les organismes de santé publique devraient avoir libre accès aux registres et aux dossiers des patients?
- Le registre de xénotransplantation devrait/pourrait-il être lié à un réseau international? Le registre devrait/pourrait-il être utilisé à d'autres fins?
- Comment pourrait-on apporter à l'attention des systèmes de surveillance les rapports défavorables? Quel type d'accès les compagnies devraient-elles avoir?
- Qui conserve les échantillons? À quelle fréquence procède-t-on à l'échantillonnage et aux tests? Qui devrait être responsable d'effectuer les tests?

2- QUESTIONS RELATIVES AUX PATIENTS :

- Devrait-on surveiller les personnes et les parents proches des patients? Est-ce faisable?
- Dans quelle mesure le registre devrait conserver l'anonymat des patients tout en les identifiant?

- Comment pouvons-nous assurer une surveillance à vie?
-

Discussions en atelier:

Pour répondre à ces questions, les participants à l'atelier ont d'abord posé un ensemble de postulats concernant les registres de surveillance.

Postulats :

- 1- **Valeur ajoutée :** La réglementation de la surveillance (registres et banques d'échantillons) doit procurer une certaine valeur ajoutée. Elle doit être justifiée d'une façon ou d'une autre, sinon on ne fait qu'imposer un fardeau pour rien.
- 2- **Pertinence :** Moins on en demandera aux sociétés et aux individus déclarants, plus on aura de chance d'en arriver à une bonne observance. Il faudrait donc éviter de demander des renseignements inutiles.
- 3- **Réglementation :** Une certaine réglementation s'impose à cause du risque potentiel d'infection que présente la xénotransplantation, et cela même si nous ignorons l'ampleur de ce risque. Il ne va pas de soi que l'expertise nécessaire aux programmes, aux protocoles des conseils d'examen des établissements, aux médecins et aux scientifiques existe, même chez les personnes qui sont aujourd'hui prêtes à effectuer des xénotransplantations. Les organismes de réglementation doivent évaluer les risques et définir le degré souhaité d'expertise et d'observance des normes. La composition et les relations de ces organismes restent à discuter.
- 4- **Objectifs définis :** Il est essentiel de définir clairement les objectifs si l'on veut que la réglementation et les registres soient efficaces.

Il faut définir les objectifs avant d'instaurer les registres. Ces objectifs refléteront le principe selon lequel l'information que doit contenir la base de données (c.-à-d. les éléments de données à recueillir) doit être déterminée par les personnes qui y auront accès. Dans le cas de la xénotransplantation, il s'agira principalement des autorités de santé publique; des organismes de recherche ou des personnes morales pourront cependant aussi avoir accès à des sous-groupes de données.

Objectifs: Les grands objectifs d'un registre de xénotransplantation sont en réalité fort simples :

- Permettre d'exercer la surveillance nécessaire pour assurer la sécurité individuelle et publique.

- Examiner les protocoles de xénotransplantation pour s'assurer qu'ils sont conformes aux exigences et efficaces.
- Déterminer, le cas échéant, les secteurs où il faudra effectuer des recherches et faire des comparaisons entre les différents protocoles.

Les activités qu'il faudra mettre en oeuvre pour atteindre ces objectifs évolueront avec le temps et l'expérience. On pourrait comparer la situation à celle des registres d'allotransplantation : avec le temps, on pourrait ainsi avoir besoin de moins d'information, c.-à-d. qu'on pourrait être en mesure de préciser quels sont les renseignements les plus importants et réduire ainsi le fardeau de la collecte.

Mais les registres n'ont pas uniquement pour but de détecter les infections et les événements indésirables, et présentent d'autres avantages, dont notamment les suivants :

- **Intérêt du point de vue de la réglementation** : déclaration des réactions indésirables (notamment des xénoses); contrôle de l'observance des protocoles; surveillance épidémiologique (tendances des réactions indésirables); réactions liées à l'animal source; élaboration de lignes directrices (réponse réglementaire rapide); et résultats.
- **Intérêt public** : surveillance des patients; information et éducation du public; formation de consensus; et mécanismes de rétroaction publique.
- **Protocoles**: On pourra améliorer les protocoles en dégagant les tendances des réactions indésirables qui leur sont associées et en facilitant l'accès aux essais microbiologiques spécifiques.
- **Optimisation**: des sources animales et de la protection des animaux. Collaboration scientifique (et clinique) grâce à la compilation des données scientifiques et des résultats de recherche.

Pour ce qui est des problèmes de santé publique associés à la xénotransplantation, on a besoin de registres nationaux qui assurent la sécurité et l'efficacité des recherches en cours. Il devrait donc y avoir des registres privés et des registres nationaux, reliés par des logiciels, des liaisons informatiques et des éléments de données prospectivement bien définis communs, de façon à permettre le libre échange de l'information. Ces registres devraient également renvoyer à des spécimens conservés ou archivés de façon à corréliser ceux-ci aux réactions indésirables.

Selon le groupe, la meilleure façon de refléter l'effort soutenu visant à implanter au Canada un cadre de gestion des risques fondé sur des normes pour toutes les transplantations, y compris les xénotransplantations, est de créer une Agence nationale de transplantation. Cette

agence favoriserait le respect et le maintien des normes ainsi que la collecte des résultats et des données sur les réactions indésirables propres à chaque centre. La xénotransplantation serait l'une des composantes de cette agence et de cette base de données nationales. D'autres exigences en matière de données pour cette sous-composante tiendraient compte du désir de surveiller les éventuels risques infectieux associés à la xénotransplantation.

De toutes les questions posées à l'atelier, c'est celle de la liaison internationale des bases de données qui a été considérée comme la plus importante. Le rôle de ces bases de données et la façon d'accroître la collaboration internationale restent cependant à définir. Le réseautage international des bases de données pour les enquêtes épidémiologiques, par exemple, est certes souhaitable, mais on s'inquiète par contre beaucoup du volume de données que les gouvernements recueillent et partagent systématiquement.

La protection de la liberté et de l'autonomie personnelles est également un élément important, et tous les intéressés devraient être encouragés à établir des réseaux internationaux de collaboration et avoir accès à des données communes, tout en assurant la protection des renseignements personnels sur les patients et les enquêteurs.

Il reste encore énormément de travail à faire pour créer de tels réseaux internationaux dans le domaine de la xénotransplantation. Dans une perspective d'avenir, il importe de s'entendre avec les principaux pays qui effectuent des xénotransplantations sur un ensemble commun de définitions (informatisées) pour les éléments de données. En favorisant l'établissement d'un ensemble de données commun, même si l'on n'échange pas ces données dans l'immédiat, on facilitera la future collaboration. À défaut de pouvoir relier les bases de données et, par là, de pouvoir relier les informations à partir de définitions communes, jamais on ne pourra comparer les ensembles de données.

On s'est également intéressé à la question de savoir qui devait payer pour ces registres, et on a proposé un modèle préféré. Dans la situation actuelle où se trouve la xénotransplantation, qui n'en est encore largement qu'aux essais précliniques ou aux premiers essais cliniques, c'est l'État qui devrait assumer les frais de la tenue des registres et des archives d'échantillons de sang et de tissu, étant donné que ceux-ci profitent au domaine public. On pourrait cependant invoquer le fait qu'à l'heure actuelle, la xénotransplantation est surtout le fait d'intérêts et de sociétés privés pour justifier un financement par ces sociétés. Au départ, le coût de la tenue des registres et de l'archivage des échantillons devrait donc être assumé par les commanditaires de chaque essai. Cette mesure ne sera sans doute pas populaire, mais elle a fait l'objet d'un consensus.

On a également souligné que les établissements ne devraient pas avoir à couvrir ces dépenses. Si les coûts devaient leur être transférés, les établissements pourraient en effet hésiter à coopérer avec les registres centraux. La plupart des établissements n'ont actuellement pas les moyens financiers de couvrir des frais non remboursables. Ces frais supplémentaires devront être incorporés au coût des essais.

Quels ensembles de données devrait-on inclure dans les registres nationaux? Un des principaux objectifs devrait être de protéger l'anonymat de l'individu. Il est donc préférable de conserver un minimum de données du moment que l'on peut avoir normalement accès à la série complète des données recueillies par d'autres moyens (p. ex. par des banques de données reliées). À cette fin, chacun des commanditaires privés ou des centres médicaux devra accepter de tenir une base de données dans un format prédéterminé soumis à un examen réglementaire.

Les identificateurs de patients doivent être conçus de façon à empêcher l'identification des individus. Vu le nombre encore limité de receveurs potentiels de xénogreffes, il serait en effet facile de d'identifier un individu à partir d'un quelconque élément de donnée particulier – comme la comorbidité d'une maladie ou la date de la transplantation. Les données auxquelles a accès le public doivent donc être présentées sous une forme groupée quelconque pour éviter de révéler l'identité des personnes. C'est là un point important, et certains champs, comme le lieu géographique, la date d'intervention et d'autres renseignements, doivent être soigneusement retirés des registres avant d'ouvrir ceux-ci au public ou à d'autres utilisateurs qui n'ont pas besoin d'information identifiable. Pour décrire ce genre de mesures, on a employé l'expression « assainissement des banques de données » au cours de l'atelier.

Les données recueillies doivent aussi tenir compte de l'objectif de sécurité publique. Les réactions indésirables graves sont importantes et doivent être déclarées, mais les diagnostics cliniques de moindre importance faisant appel à la sensibilité du clinicien qui traite le patient – comme un syndrome viral ou une maladie respiratoire – doivent également être relevés et compilés pour saisir les manifestations cliniques.

Il importe de souligner que les personnes qui soignent des patients transplantés observent chez ceux-ci un nombre considérable d'infections ou de syndromes pseudo-infectieux. Il est donc difficile de déterminer, dans le lot des maladies infectieuses (c.-à-d. le syndrome respiratoire, les infections urinaires...), lesquelles sont véritablement associées à la xénotransplantation.

Pour reconnaître les manifestations sentinelles au milieu d'un ensemble plus large de données, il se pourrait qu'il faille produire d'abord une grande quantité de données, y compris sur des manifestations de moindre importance, même si celles-ci peuvent ne pas être interprétables au départ. Il doit y avoir une façon (l'idée de définir d'avance quelles sont ces catégories surgit encore une fois ici) de normaliser les données recueillies et la façon dont elles seront formatées.

Qui a besoin d'avoir accès aux données? Les registres que nous avons décrits l'ont été du point de vue des autorités sanitaires, des autorités de surveillance de la maladie et des intérêts privés. On a par ailleurs insisté fortement sur le fait que les données recueillies ne devaient pas servir qu'à guider les autorités de santé publique, mais aussi à éduquer les patients (une composante du consentement éclairé). L'information devra dans ce cas être présentée sous une forme différente. Un synopsis de chaque protocole clinique approuvé devrait également être fourni avec les données sommaires régulièrement mises à jour de façon à protéger la confidentialité,

notamment pour ce qui est des réactions indésirables par catégorie, des complications techniques, des infections, des manifestations indésirables déclarables graves, des sources potentielles de soutien financier, des préoccupations d'ordre réglementaire. C'est là une condition essentielle si l'on veut que la population accepte et comprenne bien ce qu'est la xénotransplantation clinique.

La présentation de données brutes pourrait en fait nuire au public, qui pourrait ne pas être en mesure de les interpréter ou en tirer une mauvaise impression (p. ex. si, lors des premières transplantations, les patients meurent, ce qui, pour la plupart des chercheurs, constitue un résultat prévu). Il faut donc préparer un sous-ensemble de données présentées sous une forme « accessible » au public. Ce sous-ensemble devrait contenir le plus grand nombre possible de données sans toutefois porter atteinte à la confidentialité.

Counselling et éducation vont de pair. C'est pourquoi l'éducation du public et le counselling offert aux receveurs devraient être coordonnés de façon à fournir une information générale de qualité et à ne stigmatiser personne au sein de la communauté.

Question de surveillance: Il faudrait se procurer les échantillons en double et les archiver dans deux endroits différents, soit dans un centre national et dans les régions.

Qui doit faire l'objet du prélèvement d'échantillons? C'est là un sujet d'un grand intérêt sur lequel on s'est entendu. Idéalement, il faudrait prélever le plus grand nombre possible d'échantillons sur les donneurs, les receveurs, et leurs contacts sexuels et sociaux, mais cela n'est guère possible. Il est également peu probable que nous arrivions à exercer une surveillance complète à long terme. Cela serait certes hautement souhaitable, mais les contacts sexuels des receveurs de xéno greffes (et les receveurs eux-mêmes) finiront inévitablement par disparaître dans la nature, où ils partageront avec leurs bons amis et leurs voisins quoique ce soit qu'ils auront acquis.

On convient également qu'il est impossible de garantir que toutes les autopsies seront pratiquées. La surveillance de la santé publique sera probablement incomplète. C'est pourquoi les participants à cet atelier ont souligné que, quoi que nous fassions, il faut d'emblée assurer la sécurité des interventions elles-mêmes, car il est impossible d'assurer une surveillance absolue à long terme. Il faut donc recueillir le maximum de données possible, et recruter, pour les essais cliniques, les individus qui sont le plus susceptibles d'observer les protocoles cliniques et de demeurer « à portée de la main ». Il est essentiel de bien analyser les questions liées à l'observance avant d'amorcer quelque protocole que ce soit.

Atelier B-2 Essais cliniques

Président **D^r David Grant**, *le Centre des sciences de la santé, London, Ontario*

Rapporteur **D^r Francis Rolleston**, *Conseil de recherches médicales, Ottawa, Ontario*

Questions issues de l'atelier:

1- PATIENTS ET TESTS :

- Quelle devrait être la durée de la période d'évaluation après les premiers essais cliniques avant d'entreprendre des essais plus importants? Qui devrait déterminer cette période? À quelles questions doit-on répondre?
- Comment devrait-on aborder la question de l'aspect touristique de la xénotransplantation? Devrait-on exclure les ressortissants étrangers des premiers essais?
- Il n'existe pas de tests de dépistage complets pour les animaux sources utilisés aux fins de xénotransplantation. Quelle importance devrait-on accorder à la capacité de tester et de déceler des agents infectieux?
- Quelles preuves devrait-on obtenir des essais précliniques avant d'entreprendre des essais limités chez des sujets humains? (Se reporter à l'atelier sur l'immunologie.)

2- INSTALLATIONS :

- Les installations actuelles de transplantation conviennent-elles à la xénotransplantation ou a-t-on besoin d'installations et de personnel spécialisés pour effectuer les essais cliniques?

3- FACTEURS ÉCONOMIQUES :

- Devrait-on prendre en considération les mêmes facteurs coûts-bénéfices pour la xénotransplantation que pour l'allotransplantation?

Discussions en atelier:

Sommaire

Pour répondre aux questions posées aux participants de cet atelier, nous avons posé comme prémisse que les essais cliniques constituent effectivement un choix judicieux. On a toutefois reconnu que le statut de la xénotransplantation clinique au Canada restait à définir.

Nous avons revu l'ordre des questions et choisi de commencer avec les questions sur les essais précliniques, pour passer ensuite aux questions sur les essais cliniques et terminer par celles portant sur le suivi. Nous avons également ajouté deux nouvelles questions que nous estimions pertinentes.

Questions, réponses et recommandations

1- Quelles données d'études précliniques doit-on avoir recueillies avant de procéder à des essais humains limités? Qui doit décider en la matière?

Nous avons convenu que les connaissances étaient encore insuffisantes pour permettre d'entreprendre des essais cliniques dans un avenir proche. Comme la discipline évolue rapidement, nous estimons qu'un organisme consultatif national sur la xénotransplantation devrait être constitué, et chargé d'examiner les demandes d'essais cliniques et de conseiller les divers organes de réglementation et les comités locaux d'éthique de la recherche au sujet de ces demandes. Après une longue discussion visant à déterminer si cet organisme devait être de type consultatif ou réglementaire, nous avons conclu qu'il devait être de type consultatif et qu'il fallait par ailleurs continuer de recourir aux mécanismes existants pour accorder l'autorisation d'effectuer des essais cliniques.

Réponses :

- Il est impossible de donner une réponse générale.
- Les décisions doivent se prendre protocole par protocole et se fonder sur les bonnes pratiques scientifiques et médicales dans un cadre éthique.
- Il faudra obtenir des données d'études sur les primates avant d'amorcer des essais cliniques dans la plupart des cas, mais non dans tous.
- Les décisions doivent être prises dans le contexte des mécanismes en place pour l'examen des essais cliniques, avec la participation d'un organisme consultatif national sur la xénotransplantation; le Comité local d'éthique de la recherche doit

cependant demeurer responsable de l'approbation des essais au sein d'un établissement donné.

Recommandation :

Nous recommandons de créer un Conseil consultatif national sur la xénotransplantation, qui sera chargé de conseiller les organismes de réglementation et les comités d'éthique de la recherche (CER).

2- Combien de temps doit durer période d'évaluation suivant les premiers essais cliniques avant que l'on puisse procéder à des essais plus larges? À quelles questions doit-on répondre? La normalisation est-elle un bon moyen pour régler en la matière?

Nous estimons impossible de définir des limites temporelles générales, car l'évaluation de l'efficacité et l'évaluation de la sécurité ne prennent pas nécessairement le même temps. L'évaluation doit être un processus continu. L'élargissement des applications cliniques doit se décider cas par cas, en tenant compte des bonnes pratiques scientifiques et médicales et des aspects d'ordre éthique. Nous estimons en outre que tous les groupes intéressés par ces études doivent adopter une perspective internationale. Enfin, toute norme doit se fonder sur des données solides.

Réponses :

- La durée de l'évaluation des essais cliniques doit être fixée en fonction du protocole et des connaissances courantes au moment de la demande.
- La décision d'élargir les essais se fera cas par cas, en tenant compte des bonnes pratiques scientifiques et médicales et des aspects d'ordre éthique.
- Le groupe de travail estime très important que nous nous réservions une voie d'accès à la découverte à l'intérieur des limites fixées par le débat public. Les normes ne sont valables que si elles se fondent sur des preuves solides découlant des meilleures pratiques.

3- Comment doit-on traiter la question du « tourisme » motivé par la xénotransplantation? Les premiers essais devraient-ils exclure les ressortissants étrangers?

(**Commentaire des éditeurs :** Par « tourisme motivé par la xénotransplantation » on désigne ce phénomène amorcé par les personnes qui cherchent à obtenir une xénotransplantation dans un autre pays avant de retourner dans le leur. Ce phénomène peut exposer certains segments de la société à des risques imprévus ou non acceptés. Cela illustre l'aspect

potentiellement confondant des déplacements sur les décisions sociales de nature régionale ou nationale concernant l'acceptabilité de la xénotransplantation, et fait ressortir l'importance d'une approche internationale.)

Nous estimons ne pas être en mesure de traiter de la question vraiment large de la santé publique. Nous pensons par contre qu'il existe déjà des mesures de santé publique qui permettraient ou devraient permettre de traiter ces problèmes s'ils viennent à se poser. Des participants ont demandé s'il existe des lois qui permettent effectivement de placer des gens en quarantaine lorsque cela s'avère nécessaire.

Réponses :

- La majorité des participants estimaient que les ressortissants étrangers ne devaient pas être inclus dans les essais initiaux, mais d'autres n'étaient pas du tout d'accord.
- Les mesures de santé publique en vigueur devraient permettre de s'occuper des éventuels cas de « tourisme de xénotransplantation ».

(**Commentaire des éditeurs :** La législation en vigueur a été conçue pour traiter les problèmes liés aux maladies contagieuses et ne serait guère utile dans les cas de zoonoses.)

Recommandation :

La DGPS, l'industrie et la communauté scientifique devraient élaborer, en collaboration avec d'autres pays, des principes communs sur la xénotransplantation.

4- Les xénotransplantations pourront-elles être pratiquées dans les établissements de transplantation actuels ou faudra-t-il mettre sur pied des établissements spécialisés et former du personnel en conséquence avant de procéder aux essais?

Il serait préférable, selon nous, d'intégrer la xénotransplantation aux programmes offerts dans les établissements existants. Ces programmes ont évolué et permettent aujourd'hui de dispenser aux patients des soins d'une excellente qualité. On a également souligné que certains programmes, comme les programmes de neurochirurgie, qui ne sont pas considérés comme des programmes de transplantation, pourraient en fait être inclus dans le concept d'« établissements existants ».

Réponse :

- 1- Pour les premiers stades de développement, la xénotransplantation devrait être intégrée aux établissements existants.

Recommandation :

Pour les premiers stades de développement, la xénotransplantation devrait être intégrée aux établissements existants.

5- Devrait-on tenir compte de facteurs coût-bénéfice différents selon qu'il s'agit de xénotransplantation ou d'allotransplantation?

Réponses :

- Non.
- Il faut établir les coûts de tous les essais cliniques.
- Les coûts pourraient finalement être supérieurs parce qu'il faudra payer pour l'organe lui-même (qui est actuellement gratuit), parce que la surveillance sera plus rigoureuse et parce que les possibilités ou les indications de transplantation seront élargies.

Recommandation :

L'analyse coût-bénéfice et l'implantation clinique de ces nouvelles technologies doivent se conformer aux mêmes règles qui s'appliquent à l'adaptation et l'implantation d'autres actes médicaux.

6- Dans quelle mesure doit-on insister sur la capacité d'effectuer des tests et de détecter les agents infectieux?

Tout en reconnaissant l'importance capitale des tests et de la détection des agents infectieux, nous n'avons pas tenté de déterminer jusqu'à quel point il fallait insister sur ce point; la situation sera différente pour chaque cas.

Réponses :

- L'information nécessaire doit répondre à des normes très élevées et être disponible au moment opportun.
- Les installations d'essais ne doivent pas nécessairement se trouver sur place.

Recommandation :

Il faudrait envisager d'inclure le consentement à l'autopsie au nombre des exigences d'admission aux premiers essais cliniques.

Atelier B-3 Comités de révision déontologiques

Président: **D^r Henry Dinsdale**, *président du Conseil national de la bioéthique en recherche chez les sujets humains, Kingston, Ontario*

Rapporteur: **M^{me} Ann Bourke**, *Direction générale des politiques et de la consultation, Santé Canada, Ottawa, Ontario*

Questions issues de l'atelier:

1- COMPOSITION :

- Est-ce qu'un comité d'examen institutionnel local possède l'expertise nécessaire pour évaluer les essais proposés de xénotransplants?
- Est-ce que ce comité devrait pouvoir faire appel à d'autres experts (soit un conseil consultatif national, ou des membres ad hoc) pour évaluer les essais de xénotransplantation?

2- RESPONSABILITÉS :

- Comment un comité d'examen institutionnel pourrait-il assurer l'équilibre entre les avantages aux patients et les risques à la communauté?
- Devrait-on instaurer un conseil consultatif national? Le cas échéant, qui devrait en faire partie et assurer le financement?

Discussions en atelier:

Un vaste consensus s'est dégagé en faveur de la création d'un conseil ou d'un groupe consultatif national sur la xénotransplantation. Selon certains participants, quelques CER seraient peut-être en mesure d'examiner certains aspects limités de la question, mais on a généralement convenu que les problèmes posés sont à ce point nouveaux et complexe que le CER moyen ne possède pas les compétences nécessaires pour y répondre et aurait besoin de recourir à un comité plus large composé des spécialistes compétents.

Certains participants se sont également montrés fort préoccupés par le risque de transmission de maladies infectieuses à l'ensemble de la population. On estime en conséquence

que la population doit participer très tôt au débat pour apporter une perspective importante à toutes les décisions. Le public a besoin d'être informé et doit pouvoir s'exprimer. Le mandat et le statut réglementaire d'un tel organisme n'ont pas fait l'objet de discussions, mais on a généralement convenu que l'initiative devait venir de Santé Canada. Il s'agit là en effet d'une question de santé publique et la structure de reddition de compte du groupe proposé doit comprendre le ministère de la Santé.

On a aussi proposé qu'il y ait interaction et liaison avec d'autres groupes, comme le Conseil de recherches médicales, d'autres organismes de financement, les ministères provinciaux de la Santé, et les CER. Il faudra définir une structure de relation si cette proposition est acceptée.

À titre de conseil consultatif national, le groupe proposé devra se pencher sur les problèmes de fond que pose, sur le plan éthique, la recherche sur la xénotransplantation. On était généralement d'avis que la recherche préclinique pouvait se poursuivre, mais que les applications de la recherche et leurs conséquences devaient être analysées en profondeur par ce groupe consultatif national. On n'a pas déterminé par ailleurs si ce groupe devait n'avoir qu'un pouvoir consultatif ou être doté d'un mandat élargi et participer à la surveillance réglementaire.

En ce qui a trait à sa composition, le conseil consultatif national devrait regrouper des personnes capables de traiter toutes les questions au niveau national. Il doit donc avoir une large assise et pouvoir joindre le public. Aucune décision n'a été prise quant à la façon dont les membres du conseil devaient être choisis. Idéalement, l'organisme devrait compter des représentants de la communauté scientifique et du corps médical, notamment des spécialistes des maladies infectieuses humaines et animales. Il devrait aussi compter des défenseurs des animaux, contrairement aux conseils qui examinent les protocoles d'essais cliniques pour la recherche portant sur des humains. De toute évidence, les patients, qui sont ceux qui risquent le plus en l'occurrence, doivent aussi y être représentés. Il faudrait également assurer une représentation des groupes s'occupant d'éthique, de médias et de questions juridiques. Enfin, l'industrie devrait participer à l'élaboration des lignes directrices et aider à définir la nature de la recherche à effectuer, et partager davantage son expertise et son opinion.

Cet atelier a également posé plusieurs questions de son cru : L'organisme en question devrait-il être un organisme de réglementation? Quels devraient être ses pouvoirs? Peut-on s'attendre à d'éventuels problèmes de non conformité? La *Loi sur les aliments et drogues* serait peut-être le meilleur véhicule pour un organisme national qui voudrait avoir un certain impact et être doté d'une structure de reddition de compte adéquate et d'une fonction réglementaire.

On a par ailleurs beaucoup discuté d'une autre question, soit celle de savoir si l'on doit imposer un moratoire sur les essais cliniques de transplantation d'organes entiers jusqu'à ce qu'ait eu lieu une consultation publique complète sur leurs aspects éthiques. On convient généralement que les moratoires ne sont pas le meilleur moyen de contrôler le comportement en matière de recherche, car ils risquent de remettre à plus tard la véritable discussion publique et de soustraire

la question au regard public jusqu'à ce qu'un nouvel événement la ramène à l'avant-scène. Pour certains participants à l'atelier, cependant, le moratoire peut être utile pour une courte période (un an peut-être), en attendant que l'on en sache davantage sur la xénotransplantation.

Pour avoir une véritable influence, un conseil consultatif national ne peut compter que sur des lignes directrices ou sur la persuasion morale. En plus de l'examen réglementaire, d'autres mécanismes permettent, par l'entremise de l'accréditation et d'autres processus, d'exercer des pressions sur les établissements. À ce propos, la D^{re} Thérèse Leroux a rédigé dernièrement un article sur les divers mécanismes permettant aux CER de vérifier la conformité à certaines normes et à d'autres exigences en vue de l'approbation de la recherche¹.

Les participants n'ont pas discuté en détail du fonctionnement des CER au Canada. Il n'existe encore aucun registre des CER au pays, et on s'interroge sur la conformité des CER en ce qui a trait aux lignes directrices du CRM. La Politique tripartite sur l'éthique de la recherche sur des sujets humains doit en outre entrer en vigueur en 1998. Ce sont là des points importants que l'on ne peut oublier lorsqu'on examine les interactions et les examens des CER.

Enfin, un organisme national (peut-être sous forme d'instrument consultatif d'un groupe de réglementation) devrait se pencher sur les conséquences internationales des problèmes éthiques posés par la xénotransplantation. Comme certains l'ont souligné, il serait contraire aux principes moraux les plus élémentaires de ne faire aucune recherche dans ce domaine et de simplement tirer profit des recherches effectuées à l'étranger. Le fait de ne pas être engagé dans le secteur des biotechnologies émergentes a, dans un pays comme le Canada, une incidence d'ordre éthique.

On a en outre laissé entendre qu'à cause des aspects globaux de cette technologie et des éventuels mouvements transfrontaliers des patients et des tissus, il serait tout à fait indiqué que le Canada ne se contente pas de mettre sur pied un tel groupe consultatif national, mais s'implique aussi à l'échelle internationale. Une foule d'activités d'harmonisation du même genre ont été examinées et proposées durant tout ce Forum en ce qui a trait aux banques de données, aux lignes directrices, aux normes et à d'autres activités nécessitant un dialogue international.

¹ T. Leroux et al., « Étude comparée des mécanismes élaborés à l'étranger pour examiner les enjeux éthiques et sociaux des biotechnologies », Bureau des affaires des consommateurs, a,

Atelier B - 4. Normes et dépistage

Président D^r Jim Wright, *Dalhousie University, Halifax, Nouvelle-Écosse*

Rapporteur D^r William Freeland, *Bureau des matériels médicaux, Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, Ottawa, Ontario*

1- NORMES :

- Comment peut-on établir des normes qui englobent une variété de types de tissus et d'animaux sources (les primates et la race porcine, les organes solides, les tissus, les cellules encapsulées, etc.)?
- Les normes devraient-elles aborder la question du changement d'échelle des risques (soit pour les patients à la fonction immunitaire supprimée ou intacte, les organes vascularisés contre les tissus cellulaires, etc.)?
- Est-il approprié de fonder la réglementation en matière de xénotransplantation sur des normes?
- Le personnel et les prestataires de soins devraient-ils prendre des précautions supplémentaires pour manipuler des hétérogreffes et des prélèvements?

2- DÉPISTAGE :

- Que devrait-on faire si un receveur teste positif? (Avertir tous les participants de l'essai? Cesser l'essai? Soumettre le patient à une thérapie pour lutter contre le rétrovirus? Augmenter la surveillance?)
- Quels tests sont maintenant disponibles pour dépister les xénozooses? Sont-ils adéquats pour déceler la présence de rétrovirus endogènes et exogènes potentiels?
- Quelles devraient être la durée et la fréquence de la période de surveillance?

Discussions en atelier:

Il faut souligner que toutes les questions posées au groupe ont donné lieu à d'intéressants débats, mais que les responsables de la réglementation de Santé Canada se sont retirés du processus de décision qui a mené aux positions énoncées ci-dessous.

La première question examinée était la suivante : une approche réglementaire fondée sur des normes convient-elle à la xénotransplantation? Brièvement, la réponse est oui. Nous avons étudié trois approches différentes :

- une approche « tout-réglementaire » qui définit toutes les exigences dans des règlements détaillés;
- une approche fondée uniquement sur des lignes directrices volontaires;
- une approche fondée sur des normes.

On a jugé que le modèle « tout-réglementaire » ne convenait pas à la situation; il demanderait par ailleurs énormément de main-d'oeuvre pour amorcer un changement. Vu le peu de connaissances que nous possédons actuellement dans le domaine, une approche souple semble s'imposer.

L'approche fondée uniquement sur des lignes directrices volontaires a également été rejetée, car elle n'a pas assez de « dents » pour imposer la conformité.

C'est l'approche réglementaire souple, fondée sur des normes qui a été jugée la meilleure.

Ce domaine comporte de nombreux secteurs pour lesquels nous ne possédons pas suffisamment d'informations et de connaissances. Un système de normes pourrait tenir compte de cette réalité dans l'énoncé même de ses prescriptions (en jouant sur les divers modes du verbe devoir, « doit », « devra », « devrait »).

Les principes de base devraient être établis par consensus, et tous les intéressés devraient participer à la discussion. Il doit y avoir application régulière de la loi et vérification de cette application.

On ne sait pas trop encore quels types de pouvoirs juridiques peuvent s'appliquer à la xénotransplantation et aux normes proposées : cela devra être clarifié plus tard. Un autre des avantages de l'approche fondée sur les normes est de permettre une meilleure coordination internationale.

La deuxième question examinée était la suivante : Comment peut-on rédiger des normes capables d'englober une variété de types de tissus et d'animaux sources (primates, porcs, organes pleins, tissus, cellules encapsulées, etc.)?

Les normes sur la xénotransplantation ont été considérées comme un sous-ensemble des Normes générales du Canada pour la transplantation, mais auquel viendrait s'ajouter une série de

documents cadres traitant de questions comme la source animale ou le type de greffe (cellules vs tissus encapsulés vs organes vascularisés).

Une autre question a été examinée, soit la possibilité qu'il y ait des différences selon l'intervalle requis entre le prélèvement du tissu et la transplantation. Par exemple, lorsqu'il s'agit de cellules qui peuvent être prélevées et conservées en culture ou cryopréservées pendant un certain temps, on peut appliquer toute une panoplie de mesures de dépistage du donneur, de sécurité et d'assurance de la qualité. Par contre, lorsqu'il s'agit d'un organe vascularisé dont la durée utile avant la transplantation est très courte, on ne peut se permettre d'effectuer une batterie de tests complète.

Nous tenons également à attirer l'attention sur le fait que nous ne possédons peut-être pas encore les connaissances nécessaires pour rédiger de telles normes. Il est donc d'autant plus important qu'elles soient souples. Il faudrait en fait qu'elles donnent suffisamment de pouvoir pour intervenir lorsque cela s'avère nécessaire, tout en ne ralentissant pas les progrès dans le domaine de la xénotransplantation.

Nous avons ensuite abordé la question suivante : Les normes devraient-elles définir une gradation du risque (p. ex. patient immunosupprimé vs patient non immunosupprimé, organes vascularisés vs cellules, etc.)? Puis, nous nous sommes penchés sur les précautions que doivent prendre les employés et les soignants qui manipulent des échantillons de xéno greffes et s'occupent des greffés.

En ce qui concerne le risque, nous avons identifié trois groupes essentiellement à risque :

- les patients
- les travailleurs de la santé qui participent au processus de transplantation et s'occupent des patients
- la population

Définir des variables de risque, c'est supposer que l'on peut aussi établir une hiérarchie de risques, ce qu'aucune donnée sérieuse ne nous permet vraiment de faire ici. Il se pourrait que les cellules posent moins de problèmes que les organes vascularisés, mais cela est loin d'être prouvé pour le moment. Il semble aussi que les patients non immunosupprimés courent moins de risque que ceux qui le sont.

L'animal source donne également lieu au même genre d'attente : en principe, plus le donneur est « éloigné » et moins l'intervention devrait présenter de risques de transmission de maladies à l'homme. Mais encore une fois, il ne s'agit là que de pures spéculations.

De même, on ignore si la durée de l'exposition à la greffe est vraiment un facteur important. Il est possible que l'infection se produise très rapidement (p. ex. même durant une

transplantation de « pont »), et que la durée de l'exposition n'ait rien à voir. Par contre, plus la durée de l'exposition augmente, plus le risque d'une recombinaison des virus devrait normalement lui aussi augmenter. Toutes ces questions doivent certes être étudiées, mais on ne peut vraiment faire aucune recommandation absolue à leur sujet pour le moment.

Le deuxième grand problème qu'il nous fallait aborder était celui du dépistage et, là encore, nous avons changé l'ordre des questions. Nous avons ainsi commencé par la suivante : De quels tests dispose-t-on aujourd'hui pour détecter les zoonoses? Suffisent-ils pour détecter les éventuels rétrovirus endogènes et exogènes?

Tout au long de ce Forum, plusieurs types de test ont été mentionnés : PCR, RT-PCR, sérologie, co-culture, etc. Nous connaissons un certain nombre de zoonoses, et on suppose qu'on arriverait à les détecter chez les animaux sources. Le défi consiste à développer des tests qui permettent de détecter les nouvelles zoonoses. À mesure que l'on identifie de nouveaux agents infectieux, il faut mettre au point des marqueurs pour les détecter.

Bien sûr, quelques marqueurs sont actuellement mis au point qui devraient permettre d'identifier les virus étroitement apparentés appartenant à des familles de rétrovirus connues, mais de toute évidence, il reste encore énormément de travail à faire dans ce domaine.

Il se pourrait que l'identification positive d'un pathogène chez l'animal donneur diffère de son identification dans l'organe du donneur ou dans les cellules du patient après la transplantation, ce qui aurait différentes conséquences. Il importera de développer des techniques capables de confirmer la positivité d'un test de dépistage. Il faudra alors, dans un premier temps, répéter le test de dépistage, puis, le cas échéant, utiliser un test plus spécifique.

La liste des pathogènes à détecter continuera vraisemblablement à s'allonger encore pour longtemps, et peut-être même de façon exponentielle. Comme la détection de tous ces pathogènes coûte cher, il faudra trouver un mécanisme qui permettra d'éliminer les tests qui, après un certain temps, paraissent n'avoir aucune conséquence. C'est là le genre de mécanisme que nous aimerions voir intégré dans les attentes relatives au dépistage.

La deuxième série de questions était la suivante : Que doit-on faire lorsqu'un receveur obtient des résultats positifs à un test? (p. ex. aviser tous les participants de l'essai? Interrompre l'essai? Amorcer un traitement antirétroviral chez le patient en question? Accroître la surveillance?)

Encore une fois, il est difficile de répondre à ce genre de question hypothétique à cause du peu de connaissances que nous possédons dans ce domaine. Nous estimons toutefois que des algorithmes pourraient être appliqués au greffé : Le pathogène provoque-t-il une infection et une maladie? Il serait également important de mettre au point des échelles de sévérité des maladies : La maladie est-elle ou non traitable? Est-elle transmissible? Par quel voie? Il s'agit là de

variables qui sont toutes importantes, mais pour lesquelles nous n'avons pas encore toutes les informations nécessaires. C'est pourquoi il pourrait être difficile de produire de tels algorithmes. Nous ne pouvons donc faire aucune recommandation spécifique à ce sujet pour le moment.

Enfin la dernière question : Sur quelle période devrait s'étendre la surveillance et à quels intervalles devrait-elle se faire?

Tous en ont convenu, le dépistage doit être intensif au moment de la transplantation, et ce niveau d'observation devrait probablement être maintenu sur une période de 12 à 24 mois. Le dépistage actif (la surveillance) devrait se poursuivre au-delà de cette période, mais en général à une fréquence moindre. En cette matière, on estime qu'il faut faire appel au « bon sens », une fois admis qu'il faudra de toute façon exercer une forme ou une autre de dépistage pendant toute la vie du sujet.

Observations de clôture:

Margaret A. Somerville, AM, FRSC
coprésidente du Forum

Une récapitulation des discussions relatives aux questions de déontologie.

D'importantes conclusions et questions relatives aux aspects éthiques sont ressorties du Forum.

Premièrement, nous reconnaissons que la recherche associée à la xénotransplantation sur des êtres humains implique une prise de décision dans un contexte d'incertitude par rapport aux risques. Bien qu'il en soit ainsi pour toute recherche médicale impliquant des êtres humains, la différence dans le cas de la xénotransplantation c'est que les risques ne touchent pas seulement les individus associés à la recherche, mais pourraient affecter la population en général. La greffe d'organes animaux sur des êtres humains impliquent le croisement d'espèces et de barrières immunologiques, ce qui entraîne le risque de transmettre des agents infectieux aux êtres humains qui, à leur tour, pourraient en contaminer d'autres. Ce potentiel de risque pour le public en général, issu de la xénotransplantation, soulève des préoccupations particulières en matière de déontologie.

L'une des principales préoccupations concerne l'utilisation d'animaux comme source première d'approvisionnement d'organes. Parmi les questions de déontologie que cela soulève, notons, premièrement, l'utilisation proprement dite des animaux et, deuxièmement, les aspects déontologiques relatifs aux soins des animaux pour qu'ils soient considérés comme une source acceptable d'approvisionnement d'organes. La question qu'il faut se poser est donc: fondamentalement, est-il mal d'utiliser des animaux dans le cadre de la xénotransplantation, ou de leur prodiguer les soins nécessaires pour en faire des donateurs d'organes acceptables? La majorité des participants semblaient s'accorder sur le fait que cela soit justifié, à condition de respecter certaines exigences déontologiques. Parmi celles-ci, qu'on fasse tout ce qui est raisonnablement possible pour limiter la souffrance des animaux; que les animaux utilisés jouissent de la meilleure qualité de vie possible; et qu'on utilise le moins possible d'animaux.

Une autre préoccupation soulevée durant les discussions portait sur le choix des espèces animales pouvant constituer une source d'approvisionnement d'organes. Bien que les primates soient les plus proches parents génétiques de l'être humain, on a rejeté leur utilisation pour plusieurs raisons, dont: dans certains cas - par exemple les chimpanzés - il s'agit d'espèces menacées d'extinction; les conditions d'élevage, nécessaires pour faire des primates des donateurs d'organes acceptables, semblaient inacceptables (ce même raisonnement n'a pas été appliqué aux porcs, mais il s'agissait davantage d'une hypothèse selon laquelle ce double standard est justifié plutôt que d'une justification de cette prétention); il serait plus difficile et plus coûteux d'élever et de soigner des primates par rapport à d'autres animaux, comme les porcs; l'utilisation de primates

serait jugée inacceptable par la population en général; et la probabilité de transfert de corps infectieux était plus élevée entre des espèces rapprochées comme les primates et les humains qu'elle ne le serait entre les porcs et les humains. Il ressortait des échanges que, s'il est acceptable d'un point de vue déontologique d'utiliser des animaux, alors les porcs (auxquels on a souvent fait référence plus simplement comme des cochons) seraient les animaux de choix. Il y a eu très peu de discussions à savoir si ce choix reflétait des préoccupations éthiques pertinentes et une distinction justifiable entre les primates et les porcs, ou plutôt le fait qu'on s'identifie davantage aux primates qu'aux porcs (les premiers nous ressemblent davantage), soit un certain degré d'anthropomorphisme, et différentes doctrines culturelles à l'égard des primates et des porcs.

Une deuxième considération déontologique relative à l'utilisation d'animaux portait sur l'interface humain-animal: le transfert de gènes humains chez les animaux afin de réduire les risques de rejet d'organes par le bénéficiaire humain, de même que le transfert de gènes animaux chez l'humain. À nouveau, les participants n'ont pas semblé considérer la chose comme étant un obstacle déontologique insurmontable qui forcerait l'interdiction de la xénotransplantation. Il fut noté que les aspects déontologiques impliquant l'utilisation d'animaux et l'échange de gènes entre les humains et les animaux soulèvent des questions, non seulement par rapport aux réalités physiques que cela entraîne, mais aussi par rapport à des valeurs sociales fondamentales et, plus particulièrement, la garantie du respect de la vie humaine ou animale. Il n'y a eu aucune dissension quant au fait que nous devons sérieusement protéger ces valeurs.

L'aspect déontologique le plus important soulevé durant le Forum, sur lequel **les participants ont fait preuve de sérieuses divergences d'opinions**, portait sur la pertinence de permettre le début d'essais cliniques de xénotransplantation sur des êtres humains. Si l'on oublie pour un instant les risques impliqués pour les bénéficiaires de telles greffes, la plus grande préoccupation de l'heure était de savoir si l'on doit considérer la xénotransplantation comme suffisamment sécuritaire, compte tenu du risque de transfert de corps infectieux des animaux vers les humains - ce qui pourrait poser un risque pour la population en général - pour permettre le début d'un nombre limité d'essais cliniques faits avec les plus grandes précautions. L'argument en faveur de débiter avec un nombre limité de cas pilotes de xénotransplantation est qu'il s'agit d'une intervention pouvant sauver la vie de personnes pour qui il n'existe aucune autre solution de rechange. Cela implique des recherches faites à partir de sujets humains. L'argument contre est que cela pourrait mettre la vie d'autres gens en danger.

En débattant ce dilemme, on en est venu à certains accords, tout d'abord le fait que les aspects éthiques de la xénotransplantation doivent être fusionnés à la science - une éthique fautive équivaut à une science fautive et, dans le cas présent, la déontologie ne peut pas simplement être ajoutée après la mise en oeuvre des procédés scientifiques. Deuxièmement, il est entendu qu'avant tout essai de xénotransplantation sur des êtres humains, il faudra y avoir un débat public éclairé et, qu'en dernier ressort, c'est le peuple canadien qui devra décidé s'il faut aller de l'avant avec la xénotransplantation et, si oui, en vertu de quelles conditions. En résumé, ces décisions doivent être prises par tous les groupes intéressés, pas uniquement par les scientifiques ou les

représentants d'industries associées à la xénotransplantation. Il a été reconnu que nous n'avons pas établi de processus adéquat permettant le début d'un débat public vaste et en profondeur, et il a de plus été reconnu qu'il s'agit d'une condition essentielle de déontologie de créer les mécanismes nécessaires à ce débat, ce qui pourrait même inclure la création d'un comité consultatif national.

Il est pertinent de noter que la plupart des rapport d'ateliers qui ont étudié et articulé les conditions essentielles déontologiques et scientifiques d'essais de xénotransplantation sur des êtres humains ont fait leurs recommandations en présumant, pour le bénéfice de la discussion, qu'il était acceptable, du point de vue de l'éthique, de procéder à la xénotransplantation. En d'autres mots, ils n'ont pas décidé si, oui ou non, il est déontologiquement acceptable de procéder ainsi. Plutôt, si cela devait s'avérer acceptable du point de vue de l'éthique, alors leurs recommandations devraient être considérées comme les principes déontologiques et scientifiques à appliquer. Certaines recommandations issues des ateliers sur la gestion de la xénotransplantation - dans l'éventualité où l'on puisse procéder - sont spécifiques à ce genre de recherches. Par exemple, les bénéficiaires devraient accepter de se soumettre à une surveillance à long terme - même à vie -, il faudrait obtenir le consentement de son ou sa partenaire sexuel(le) par rapport au risque qu'il ou elle pourrait encourir, etc. **Aussi, bien entendu, toutes les obligations déontologiques et légales habituelles régissant la recherche médicale sur des êtres humains devront s'appliquer.**

La question fondamentale est donc: avons-nous, du point de vue déontologique, le droit de créer des risques inconnus par la xénotransplantation ? Comme nous l'avons souligné durant le Forum, en répondant à cette question, il sera essentiel de déterminer à qui revient le fardeau de la preuve. Mon interprétation de la rencontre est qu'il y a eu un accord à savoir que ceux et celles désirant entreprendre la xénotransplantation héritent de l'obligation de démontrer que cela est à la fois *raisonnablement sûr et conforme à la déontologie*. Cela veut dire que s'il existe un doute, à savoir si l'on a rempli ces deux obligations, la recherche en xénotransplantation sur des êtres humains ne pourra être entreprise à moins que ce doute n'ait été dissipé et qu'on ait conclu à la pertinence de procéder à cette recherche.

D'une manière plus générale, je retiens certains points émergeant du Forum qui nous incitent à poursuivre notre réflexion:

- Le débat entourant la xénotransplantation est d'une grande importance pour la société en ce qui a trait aux règles de déontologie relatives à la protection de la vie humaine et de la vie animale, et ce non seulement en fonction du moment présent mais aussi pour les générations à venir.
- La xénotransplantation n'est pas simplement l'affaire des communautés médicale et scientifique. La xénotransplantation est un sujet très important de recherche médicale et scientifique, mais cela ne comporte pas uniquement *une prise de décision par les*

communautés médicale et scientifique. Cela implique plutôt *une prise de décision dans un contexte médical et scientifique.* Cette dernière définition doit nous rappeler qu'il y a un éventail bien plus large de gens et d'institutions, de considérations comme de préoccupations dont il faut tenir compte avant de décider ce qu'il adviendra de la xénotransplantation, et ce, au-delà des communautés médicale et scientifique.

- La gamme des sujets abordés et le groupe de personnes associées à la prise de décision doivent définitivement inclure le public en général et ses préoccupations.
- À l'égard de la xénotransplantation, il faut entreprendre un débat crédible, éclairé, sage et courageux menant à une prise de décision en tout point semblable.

La transplantation d'organes a toujours été à la croisée des chemins des nouvelles technologies et connaissances médicales, d'un côté, et, de l'autre, de l'impact de celles-ci sur les gens et la société en général, notamment en ce qui a trait à nos principes moraux et éthiques. Très souvent, on suppose que l'avènement de la bioéthique moderne est survenu le jour où le docteur Christian Barnard a procédé à la première greffe de cœur chez un humain, en Afrique du Sud. Nous avons cru à l'époque, après avoir réglé les grandes questions d'ordre déontologique, légal et social soulevées par cette intervention, que nous avons résolu presque tous les dilemmes engendrés par la transplantation d'organes. Mais, nous avons été surpris par les nouveaux débats que soulèvent constamment le présent contexte et, ce qui est tout aussi intéressant, par le fait que ces débats se situent généralement à l'avant-garde de frontières constamment repoussées par la science et la bioéthique. La xénotransplantation n'est que le plus récent contexte de cette perpétuelle remise en question propre à la science de la transplantation, une remise en question qui nous oblige à définir notre position à l'égard des principes très importants, voire fondamentaux, de la morale humaine. Dans un certain sens, la transplantation est le canari de la bioéthique dans ce puits de mine qu'est notre grande société. Donc, notre gestion des règles d'éthique de la science de la xénotransplantation aura des conséquences non seulement pour cette discipline, mais pour notre société en général. Conséquemment, le débat entourant la xénotransplantation s'ajoute à tous les autres grands enjeux sociaux liés à la science (par exemple, les débats suscités par la génétique, le clonage humain, les nouvelles technologies de reproduction, l'euthanasie, la distribution et l'accessibilité aux ressources de notre système de santé, etc.) ce qui, dans l'ensemble, aura un impact majeur dans la définition de ce que sera la société de demain.

Observations de clôture:

Michael Gross, MD, FRCS (C & Lond)
coprésident du Forum

En plus de mes fonctions de coprésident de ce forum, je préside également le groupe d'étude d'experts sur la xénotransplantation, qui a reçu de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada le mandat d'explorer la pertinence d'élaborer une ébauche de normes traitant de la xénotransplantation. Ce groupe d'experts s'est très vite rendu compte que les facettes de la xénotransplantation sont multiples et que les considérations d'ordre sécuritaire nous portent à voir au-delà de la condition de l'éventuel bénéficiaire. La transplantation de cellules viables, de tissus ou d'organes d'animaux chez des humains n'est pas, pour le moment, une thérapie acceptable, et les normes, qui restent à élaborer, devront établir un cadre déontologique et scientifique complet pour tout essai clinique éventuel.

Avant même de pouvoir considérer la possibilité d'essai clinique de xénotransplantation -et avant de permettre la distribution pour fins de commentaires d'un document portant sur les normes relatives à la xénotransplantation- notre groupe d'experts recommande qu'on informe les canadiens des avantages et des risques possibles de la xénotransplantation, et qu'on leur donne l'occasion de participer à cet important débat.

Le *Forum national sur la xénotransplantation, chargé d'examiner les questions relatives aux aspects cliniques, déontologiques et réglementaires*, est la première étape d'un processus visant à informer et à impliquer les canadiens dans cet important débat sur la xénotransplantation. Ce forum représentatif a donc rassemblé des experts canadiens et internationaux, des organismes intéressés, des partenaires et des clients potentiels dans le but de discuter de la sécurité, des avantages possibles et des risques, de l'éthique impliquant l'interaction et une certaine dépendance entre les humains et les animaux, et de la façon dont la xénotransplantation devrait être développée et contrôlée. Ce forum a donné lieu à un échange franc d'information, à un débat ouvert et a permis d'explorer librement les préoccupations d'ordre déontologique. Personne n'avait d'ordre du jour secret.

À titre de coprésident de ce forum, il était de mon devoir de m'assurer que tous les participant/e/s puissent exprimer leurs points de vue; en vertu de mon rôle au sein du groupe d'experts sur la xénotransplantation, j'ai tenu à écouter, à prendre des notes et à recueillir des recommandations; puis, en tant que citoyen, j'ai voulu représenter la population et transmettre ses préoccupations dans le cadre de nos discussions.

De nombreuses attentes ont été formulées dans le cadre de ce forum, que ce soit de façon formelle ou informelle. Les patients en attente d'une greffe, ou qui le seront éventuellement, souhaitent que nous tenions compte de leurs besoins respectifs. La population s'attend à ce que les risques soient identifiés aussitôt qu'ils se présenteront, et que des mesures appropriées soient

mises en place afin de protéger tous les canadiens et les canadiennes. Il faut tenir compte de toutes les préoccupations concernant le bien-être des animaux, et du rôle important qu'ils jouent dans la recherche médicale et les traitements médicaux. Les compagnies souhaitent qu'un contexte stable et efficace leur permettra, par l'entremise de notre système de santé, de répondre aux besoins des patients. Puis, finalement, l'autorité réglementaire qui a commandité cet important forum, Santé Canada, souhaite pouvoir participer à ce processus continu qui permettra la mise en place de contrôles visant à équilibrer les besoins du patient et la protection du public.

Ce Forum, qui a eu lieu en novembre 1997, représente la première étape de ce processus visant à informer et à impliquer les canadiens dans les multiples facettes du débat entourant la xénotransplantation. La publication du présent rapport n'est qu'un pas de plus dans cette direction. Le groupe d'experts et les participants au Forum souhaitent qu'on diffuse le plus largement possible les résultats du Forum, les points de vue qui y ont été échangés, les thèmes principaux et les recommandations retenues.

Je vous incite à réviser ce rapport, puis à faire part de vos commentaires et suggestions à la Direction des produits thérapeutiques. Les divers aspects et recommandations de ce forum - ainsi que les commentaires contenus dans le présent rapport - seront aussi révisés par le groupe d'étude d'experts sur la xénotransplantation, alors qu'il doit définir les prochaines étapes de l'étude sur la xénotransplantation, puis déterminer si on peut, ici-même au Canada, la pratiquer avec succès et de façon sécuritaire, tout en respectant les préoccupations d'ordre éthique.

À titre de coprésident de ce forum, je désire exprimer ma gratitude à tous les participant/e/s. Jamais une telle expérience ne m'a été aussi profitable. J'ai la conviction d'avoir appris beaucoup, notamment les limites de mes propres connaissances, ce qui en soi est toujours valable. Je désire remercier particulièrement la Direction des produits thérapeutiques, son personnel, les membres du comité consultatif et du comité organisateur ainsi que ceux et celles qui ont permis la concrétisation de cette excellente première étape dans le processus d'évaluation de la xénotransplantation au Canada.

Pour vos commentaires et suggestions sur la xénotransplantation:

Le système de réglementation de Santé Canada est conçu de façon à répondre aux besoins des canadiens, et ce dans le contexte du système canadien de soins de santé et des normes de la pratique médicale au Canada, tout en tenant compte des valeurs morales de la société canadienne. En tant qu'entité réglementaire de Santé Canada, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) s'engage à prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à la xénotransplantation.

Dans le cadre d'un processus de prise de décision que l'on veut à la fois transparent et bien informé le PPT encourage les personnes et les organismes intéressés à lui faire part de leurs commentaires ou suggestions concernant le rapport du Forum ou sur toute autre question relative à la xénotransplantation. Veuillez vous adresser à:

Mme. Kim Hannah
Division des politiques
Programme des produits thérapeutiques
PL 0702B1, Prés Tunney
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Courriel: kim_hannah@hc-sc.gc.ca

Nous vous remercions à l'avance de bien vouloir contribuer à ce projet.

ANNEXE -1-

COPRÉSIDENT/E/S DU FORUM & EXPERTS-CONSEILS

Veillez consulter l'annexe 4 pour les coordonnées des personnes suivantes:

Docteur Michael Gross (Coprésident du Forum)

Professeur associé
Dalhousie University

Docteur Margaret Somerville (Coprésidente du Forum)

Directrice
Centre de médecine, éthique et droit
Université McGill

Docteur Lorne Babiuk

Directeur, Veterinary Infectious Disease
Organization
University of Saskatchewan

Docteur Donald Casebolt

Collège vétérinaire de l'Atlantique
University of Prince Edward Island

Docteur John Dossetor

Directeur, Bioethics Centre
University of Alberta

Docteur David Grant

Liver Transplantation Unit
London Health Sciences Centre

Docteur Paul Greig

Director, G.I. Transplantation
University of Toronto

Docteur Gilly Griffin

Relationniste
Conseil canadien de protection des animaux

Professeur Bartha Maria Knoppers

Faculté de Droit
Université de Montréal

Docteur Arvind Koshal

Directeur & professeur-clinique de
chirurgie cardiothoracique

Docteur Gary Levy

Directeur,
Multi-Organ Transplantation
The Toronto Hospital

Docteur Tom Marrie

Dalhousie University
Victoria General Hospital

Docteur Jim Wright

Professeur de pathologie
Dalhousie University

ANNEXE -2-

COMITÉ ORGANISATEUR DU FORUM SUR LA XÉNOTRANSPLANTATION

Veillez consulter l'annexe 4 pour les coordonnées des personnes suivantes:

Docteur Peter Ganz (Président)

Chef, Division de sang et tissus
Laboratoire de lutte contre la maladie, Pré Tunney
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Mme Chantal Clermont

Coordonnatrice/Secrétariat
Division de sang et tissus
Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur Malle Jurima-Romet

Chercheur scientifique
Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur Marian Laderoute

Division de sang et tissus
Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

M. André La Prairie

Directeur - Projet sur les xénogreffes de sang,
de tissus, et d'organes
Division des politiques,
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada

Docteur Anthony Ridgway

Chef intérimaire, Division biothérapeutique
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur Eileen Tackaberry

Chercheur scientifique
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur Kwok-Him Yeung

Biologiste, Division de sang et tissus
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

ANNEXE -3-

GROUPE DE TRAVAIL SUR LA XÉNOTRANSPLANTATION - SANTÉ CANADA

Veillez consulter l'annexe 4 pour les coordonnées des personnes suivantes:

Docteur Peter Ganz (Président)

Chef, Division de sang et tissus
Laboratoire de lutte contre la maladie Pré Tunney
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

M. Dennis Brodie

Chef intérimaire,
Division de la politique sur les produits
pharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur William Freeland

Chef, Division de l'évaluation des matériaux
Bureau des matériels médicaux
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur Claude Gardell

Division des produits vaccins
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur Margaret Kenny

Agence canadienne d'inspection des aliments
Bureau de la biotechnologie

M. André La Prairie

Directeur - Projet sur les xéno greffes de sang,
de tissus, et d'organes
Division des politiques,
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada

Docteur Francine Lord

Agence canadienne d'inspection des aliments
Division de la santé des animaux et de la production

M. Claude Lesage

Services juridiques
Santé Canada

Docteur Maura Ricketts

Chef, Division des agents pathogènes
à diffusion hématogène
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada

Docteur Anthony Ridgway

Chef intérimaire, Division biothérapeutique
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur Francis Rolleston

Directeur, Éthique et relations internationales
Conseil de recherches médicales du Canada

Docteur Eileen Tackaberry

Chercheur scientifique
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Docteur Steven Yarrow

Bureau de la biotechnologie
Agence canadienne d'inspection des aliments

ANNEXE 4

LISTE DES PARTICIPANT/E/S ET DE LEURS COORDONNÉES

Docteur Harvey Artsob
Chef, Microbiologie
Laboratoire national
Santé Canada
Immeuble Virus, Pré Tunney, 1001 B
Ottawa (ON) K1A 0L2
Tél: (613) 954-0757
télécopieur: (613) 954-0207
Courriel: hartsob@hpb.hwc.ca

Docteur Lorne Babiuk
Veterinary Infectious Disease Organization
University of Saskatchewan
120 Veterinary Road
Saskatoon, Saskatchewan
S7N 5E3
Tél: (306) 966-7465
Télécopieur: (306) 966-7478
Courriel: babiuk@sask.usask.ca

Docteur Fritz H. Bach
Beth Israel Deaconess Medical Centre
Harvard Medical School
99 Brookline Avenue
Room 370
Boston, MA 02215
Tél: (617) 632-0845
Télécopieur: (617) 632-1198
Courriel: fbach@bidmc.harvard.edu

Docteur Keith Bailey
Directeur
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Immeuble Pré Tunney - 0603D
Ottawa, (ON) K1A 0L2
Tél: 613-957-8065
Télécopieur: (613) 957-6302
Courriel: keith_bailey@hc-sc.gc.ca

Docteur Michele Bailey, D.V.M.
Laboratory Animal Medicine
Room 510D
Medical Sciences Building
University of Western Ontario
London, Ontario. N6A 5C1
Tél: (519) 661-3034
Télécopieur: (519) 661-2028
Courriel: mbailey@julian.uwo.ca

Mme Elizabeth Barker
Director, Acute Care Programs
Nova Scotia Dept. Health
11 th Fl., Joseph Howe Bldg.
1690 Hollis Street
Halifax, Nova Scotia
B3J 2R8
Tél: (902) 424-5667
Télécopieur: (902) 424-0550
Courriel: barkere@gov.ns.ca

Mme Jacqui Barnes
Animal Alliance of Canada
221 Broadview Ave. Suite #101
Toronto, Ontario. M4M 2G3
Tél:(416) 462-9541
Télécopieur. : (416) 462-9647
Courriel: jacqui.aac@inforamp.net

Mme Ann Bourke, LL.B.
Analyste des politiques
Division de la politique de la santé
Santé Canada
Pré Tunney, 0910 B
Ottawa (ON) K1A 0K9
Tél: (613) 954-8613
Télécopieur: (613) 957-1204
Courriel: ann_bourke@hc-sc.gc.ca

M. Dennis Brodie
Chef intérimaire,
Division de la politique sur les produits
pharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada Pré Tunney - 0702B2
Ottawa, (ON) K1A 0L2
Tél: (613) 941-5515
Télécopieur: (613) 941-1812
Courriel: dennis_brodie@hc-sc.gc.ca

Mme Stephanie Brown
Présidente,
Comité sur les expériences impliquant des animaux
Fédération des sociétés canadiennes
d'assistance aux animaux
c/o 117 Cottingham St.
Toronto, Ont.
M4V 1B9
Tél: (416) 920-4984
Télécopieur: (416) 923-3491
Courriel: brown@idirect.com

Docteur Donald Casebolt
Collège vétérinaire de l'Atlantique
University of P.E.I
550 University Avenue
Charlottetown, P.E.I., C1A 4P3
Tél: (902) 566-0668
Télécopieur: (902) 566-0851
Courriel: dcasebolt@upei.ca

Docteur Jean-Paul Castaigne
Novartis Pharma Canada Inc.
385, boulevard Bouchard
Dorval, Québec.
H9R 4P5
Tél: (514) 633-7851
Télécopieur: (514) 631-0270
Courriel: jeanpaul.castaigne@pharma.novartis.com

Docteur Louisa Chapman
Medical Epidemiologist
National Center for Infectious Diseases,
Centers for Disease Control & Prevention
Mailstop G-19
1600 Clifton Road, N.E.
Atlanta, Georgia 30333
Tél: (404) 639-1028
Télécopieur: (404) 639-0868
Courriel: lec3@cdc.gov

Docteur Jacques L. Corman
Directeur médical
Québec Transplant
4200, boul. St. Laurent, Pièce 1111
Montréal, Québec
H2W 2R2
Tél: (514) 286-1414 poste 218
Télécopieur: (514) 286-0615

Docteur Henry Dinsdale
Président
National Council for Bioethics
in Human Research
Kingston General Hospital
Connell 725
76 Stewart Street
Kingston, ON K7L 2V7
Tél: (613) 549-6666 ext. 2644
Télécopieur: (613) 548-6134

Docteur John Dossetor
Directeur, Bioethics Centre
University of Alberta
222 ANR - 8220 - 114 Street
Edmonton, Alberta
T6G 2J3
Tél: (403) 492-6676
Télécopieur: (403) 492-0673
Courriel: john.dossetor@ualberta.ca

Docteur Michael Egan
Vice-président, Expansion de l'entreprise
Diacrin, Inc
Building 96, 13th Street
Charlestown Navy Yard
Charlestown, MA 02129

Docteur J. Stephen Fink
Diacrin Inc.
Bldg. 96, 13th Street
Charlestown, MA 02129
Tél: (617) 242-9100
Télécopieur: (617) 235-0070
Courriel: jsfink@usl.channel.com

Docteur Jay A. Fishman
Directeur de clinique
Transplant Infectious Disease
Infectious Disease Division
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
55 Fruit Street
Boston, Massachusetts, USA 02114
Tél: (617) 726-5772
Télécopieur: (617) 726-5411
Courriel: jfishman@helix.mgh.harvard.edu

Docteur William Freeland
Chef: Division de l'évaluation
des matériaux
Pièce 1605, Immeuble Principal Statistique Canada
Pré Tunney, 0301H1
Ottawa, Ontario K1A 0L2
Téléphone: (613) 954-0298
Télécopieur: (613) 941-4726
Courriel: william_freeland@hc-sc.gc.ca

Docteur Uri Galili
Professeur de microbiologie et d'immunologie
Allegheny University of the Health Sciences
2900 Queen Lane, Philadelphia
PA 19129, USA
Téléphone: (215) 991-8380
Télécopieur: (215) 848-2271
Courriel: galili@auhs.edu

Docteur Peter Ganz
Chef, Division de sang et tissus
Laboratoire de lutte contre la maladie, Pré Tunney
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Pré Tunney - 0603C3
Ottawa, Ontario, K1A 0L2
Téléphone: (613) 952-0237
Télécopieur: (613) 941-5841
Courriel: peter_ganz@hc-sc.gc.ca

Docteur Claude Gardell
Division des produits vaccins
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada, Pré Tunney - 0603C3
Ottawa, Ontario. K1A 0L2
Téléphone: (613) 946-0447
Télécopieur: (613) 941-5841
Courriel: claud_gardell@hc-sc.gc.ca

Mme Liz-Anne Gillham-Einsen
Présidente
Association canadienne de transplantation
Hôpital Civic d'Ottawa
1053 avenue Carling
Ottawa, Ontario
K1Y 4E9
Téléphone: (613) 798-5555 Ext 7541
Télécopieur: (613) 761-5368
Courriel: lagillhameisen@civich.ottawa.on.ca

Mme Marie Claude Goulet
Conseillère juridique, Justice Canada
Pièce 635
239 Wellington St.
Ottawa, Ontario, K1A 0H8
Téléphone: (613) 952-6958
Télécopieur: (613) 941-1937
Courriel: marie-claude.goulet@justice.x400.gc.ca

Docteur David Grant
Liver Transplantation Unit
339 Windermere Road
London, Ontario, N6A 5A5
Téléphone: (519) 663-2926
Télécopieur: (519) 663-3858
Courriel: dgrant@julian.uwo.ca

Docteur Paul Greig
Directeur, G.I. Transplant
NU10-152, The Toronto Hospital
621 University Ave.
Toronto, Ontario, M5G 2C4
Téléphone: (416) 340-4252
Télécopieur: (416) 340-3492
Courriel: pdgreig@compuserves.com

Docteur Gilly Griffin
Conseil canadien de protection des animaux
315-350 rue Albert
Ottawa, Ontario. K1R 1B1
Téléphone. (613) 238-4031
Télécopieur: (613) 238-2837
Courriel: ggriffin@bart.ccac.ca

Docteur Michael Gross
Professeur associé
Dalhousie University
Room 4879
New Halifax Infirmary
1796 Summer Street
Halifax, Nova Scotia
B3H 3A7
Téléphone: (902) 473-6808
Télécopieur: (902)473-2042

Docteur Ron Guttman
Centre de transplantation
Université McGill
687, Avenue des Pins, Ouest
Montréal, Québec, H3A 1A1
Téléphone: (514) 842-1231 ext. 4666
Télécopieur:(514) 935-3386
Courriel: rdg@zoo.net

Docteur Farid Hindieh
Division de sang et tissus
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
LCDC #6, PL 0603C3
Pré Tunney
Ottawa, Ontario, K1A 0L2
Téléphone: (613) 941-0669
Télécopieur: (613) 941-5841
Courriel: farid_hindieh@hc-sc.gc.ca

Docteur G. Cam Hobson
Président
The Bruce Denniston Bone Marrow Society
3275 Hernando Ave.
Powell River, BC, V8A 4Z6
Téléphone: (604) 485-8488
Télécopieur: (604) 485-6512
Courriel: camh@prcn.org

M. Michael Hudson
Conseiller juridique
Secrétariat canadien du Sang
2e étage Immeuble Finance Pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 1B5
Téléphone: (613) 957-3770
Télécopieur: (613) 957-1327
Courriel: michael_hudson@hc-sc.gc.ca

Docteur Malle Jurima-Romet
Chercheur scientifique
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Centre de recherche Banting
Pré Tunney - 2201C
Ottawa, Ontario
Téléphone: (613) 957-9026
Télécopieur: (613) 941-8933
Courriel: malle_jurima-romet@hc-sc.gc.ca

Professeur Bartha Maria Knoppers
Professeur de Droit
Faculté de Droit
Pavillon Maximilien-Caron
Université de Montréal
3101 chemin de la Tour
Montréal, Québec, H3C 3J7
Téléphone: (514) 343-6714
Télécopieur: (514) 343-7508
Courriel: knoppers@droit.umontreal.ca

Docteur Arvind Koshal
Directeur & professeur-clinique de
chirurgie cardiothoracique
3H2-14 Walter McKenzie Centre
University of Alberta
Edmonton, Alberta, T6G 2B7
Téléphone: (403) 492-8058
Télécopieur: (403) 492-8617
Courriel: akoshal@gpu.srv.ualberta.ca

Docteur Marian Laderoute
Division de sang et tissus
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Pré Tunney - 0603C3
Ottawa, Ontario, K1A 0L2
Téléphone: (613) 952-7162
Télécopieur: (613) 941-5841
Courriel: marian_laderoute@hc-sc.gc.ca

Docteur Anthony Lang
Movement Disorder Clinic
The Toronto Hospital, University of Toronto
399 Bathurst Street, MP11-306
Toronto, Ontario, M5T 2S8
Téléphone: (416) 603-5112
Télécopieur: (416) 603-5004
Courriel: lang@playfair.utoronto.ca

M. Andre La Prairie
Directeur - Projet sur les xéno greffes de sang,
de tissus, et d'organes
Division des politiques,
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada, Pré Tunney - 0702B2
Ottawa, Ontario, K1A 0L2
Téléphone: (613) 941-5513
Télécopieur: (613) 941-6458
Courriel: andre_la_prairie@hc-sc.gc.ca

Docteur Thérèse Leroux
Faculté de Droit
Pavillon Maximilien-Caron
Université de Montréal
3101 chemin de la Tour
Montréal, Québec
H3C 3J7
Téléphone: (514) 343-6714
Télécopieur: (514) 343-7508

M. Claude Lesage
Conseiller juridique, Santé Canada
Pièce 245 (D)
Édifice Brooke-Claxton
Pré Tunney - 0902D
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Téléphone: (613) 952-4159
Télécopieur: (613) 957-1327
Courriel: claudes_lesage@hc-sc.gc.ca

Docteur Gary Levy
Directeur,
Multi-Organ Transplantation
The Toronto Hospital
NU 10-151, 621 University Ave.
Toronto, Ontario
M5G 2C4
Téléphone: (416) 340-5166
Télécopieur: (416) 340-3492
Courriel: fgl2@msn.com

Docteur Francine Lord
Agence canadienne d'inspection des aliments
Division de la santé des animaux et de la production
59 Camelot Drive
Nepean, Ontario
K1A 0Y9
Téléphone: (613) 225-2342
Télécopieur: (613) 228-6630
Courriel: flord@em.agr.ca

Docteur Andres M. Lozano
Neuro-chirurgie, Toronto Western Hospital
University of Toronto
399 Bathurst St.
Toronto, Ontario
M5T 2 S8
Téléphone: (416) 603-6200
Télécopieur: (416) 603-5298
Courriel: lozano@playfair.utoronto.ca

Docteur Tom Marrie
Infectious Disease, Dalhousie University
ACC 5014
Victoria General Hospital
1278 Tower Rd.
Halifax, Nova Scotia
B3H 2Y9
Téléphone: (902) 473-5553
Télécopieur: (902) 473-7394
Courriel: tmarrie@is.dal.ca

Docteur Vivian McAlister
QEII Hospital
Health Science Centre
8-813 Victoria Building
1278 Tower Road
Halifax, Nova Scotia
B3H 2Y9
Téléphone: (902) 473-5525
Télécopieur: (902) 473-2828

Mme Susan McCabe
Fondation canadienne pour les maladies du foie
Suite 200, 365 Bloor St. East
Toronto, Ontario, M4W 3L4
Téléphone: (416) 763-3577
Télécopieur: (416) 767-9555

M. Dann M. Michols
Directeur général
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Pré Tuney - 0702A
Ottawa, Ontario K1A 0L2
Téléphone: (613) 957-0368
Télécopieur: (613) 952-7756
Courriel: dann_michols@hc-sc.gc.ca

Docteur Randy Morley
Chef, Animal Health Risk Assessment
SAMD-CFIA
3851 Fallowfield Road
Nepean, Ontario, K2H 8P9
Téléphone: (613) 228-6698
Télécopieur: (613) 228-6675
Courriel: morleyr@em.agr.ca

Mme Tina Moulton
Division of Cellular and Gene Therapies
US Food and Drug Administration
Building N29B, Rm. 2NN12
1041 Rockville Pike, HFM 515
Rockville, MD 20852, USA
Téléphone: (301) 827-0625
Télécopieur: (301) 827-0449
Courriel: moulton@cber.fda.gov

Docteur Khazal Paradis
Recherche clinique
Novartis Pharma Ltd
St. Johann Werke, 5-210.6.24
Basle, Switzerland
CH-4002
Courriel: khazal.paradis@pharma.novartis.com

Mme Daria Parsons
Directrice,
Registries & Services Recipient Data bases
Canadian Organ Replacement Register
C.I.H.I.
250 Ferrand Drive, Box 3900
Don Mills, Ontario
M3C 2T9
Téléphone: (416) 429-0477 ext. 3508
Télécopieur: (416) 429-1953
Courriel: dparson@CIHL.ca

Docteur Amy P. Patterson
Interim Deputy Director and Medical Officer
Division of Cellular and Gene Therapies
US Food and Drug Administration
Building 29B, Rm. 2NN12
NIH Campus
9000 Rockville Pike
BETHESDA, MD 20892, USA
Téléphone: (301) 827-0680
Télécopieur: (301) 827-0449
Courriel: pattersona@A1cber.fda.gov

Docteur Karim Qayumi
B.C. Transplant Society
East Tower, 4th Floor
555 West 12th Ave.
Vancouver, British Columbia, V5Z 3X5
Téléphone: (604) 875-8298
Télécopieur: (604) 877-2148

Docteur Ray Rajotte
Professeur de chirurgie
Dept. of Surgery & Medicine
Surgical-Medical Research Institute
1074 Dentistry Pharmacy Bldg
U of Alberta
Edmonton, Alberta
T6G 2N8
Téléphone: (403) 492-3386
Télécopieur: (403) 492-1627
Courriel: rrajotte@gou.sru.ualberta.ca

Docteur Maura Ricketts
Médecin spécialiste
Division des agents pathogènes à diffusion
hématogène
Santé Canada, 3e étage Immeuble LLCM
Pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Téléphone: (613) 952-6633
Télécopieur: (613) 952-6668
Courriel: maura_ricketts@hc-sc.gc.ca

Docteur Anthony Ridgway
Chef intérimaire, Division biothérapeutique
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada, Pré Tunney - 0603C1
Ottawa, Ontario, K1A 0L2
Téléphone: (613) 952-3605
Télécopieur: (613) 941-5841
Courriel: anthony_ridgway@hc-sc.gc.ca

Mme Frances Rodenburg
Directrice générale
Fédération des sociétés canadiennes d'assistance aux
animaux
Suite 102, 30 Concourse Gate
Nepean, Ontario
K2E 7V7
Téléphone: (613) 224-8072
Télécopieur: (613) 723-0252
Courriel: cfhs@magi.com

Docteur Francis Rolleston
Conseil de recherche médicale
1600 rue Scott
Holland Cross, 5ième étage, Tour B
Ottawa, Ontario. K1A 0W9
Téléphone: (613) 954-1801
Télécopieur: (613) 954-6653
Courriel: frollest@hpb.hwc.ca

M. Guy Rousseau
Directeur général, DRA
Novartis Pharmaceuticals Canada, Inc
385, boulevard Bouchard
Dorval, Québec
H9R 4P5
Téléphone: (514) 631-6775
Télécopieur: (514) 631-4856

Docteur Erling Rud
Chef, Laboratoire national de référence sur le VIH
Laboratoire de la lutte contre la maladie
SantéCanada
Pré Tunney - 0603B
Ottawa, Ontario, K1A 0L2
Téléphone: (613) 957-1163
Télécopieur: (613) 957-7258
Courriel: erling_rud@hc-sc.gc.ca

Docteur Tomasz Sablinski
Directeur, Recherche clinique,
Transplantation,
Novartis Pharmaceuticals Corp
59 Route 10
East Hanover, N.J.
07936-1080
Téléphone: (973) 503-8631
Télécopieur: (973) 503-6360
Courriel: tomasz_sablinski@pharma.novartis.com

Docteur Daniel R. Saloman
Directeur, Transplantation Research
Department of Molecular and
Experimental Medicine
Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037
Téléphone: (619) 784-9381
Télécopieur: (619) 784-2243

Courriel: dsalomon@scripps.edu

M. Troy Seidle
Animal Issues Coordinator
Waterloo Public Interest Research Group
WPIRG, University of Waterloo
200 University Avenue West
Waterloo, Ontario
M2L 3G1
Téléphone: 519-888-4882
Télécopieur: 519-725-3093

Docteur Vern Seligy
Chercheur scientifique
Section des substances mutagènes
Centre d'hygiène du milieu
Santé Canada
Pré Tunney- 0803A
Ottawa, Ontario. K1A 0L2
Téléphone: (613) 952-5852
Télécopieur: (613) 941-4768
Courriel: vern_seligy@hc-sc.gc.ca

Mme Ann Shea
DRA Manager
Novartis Pharmaceuticals Canada Inc
385, boulevard Bouchard
Dorval, Québec
H9R 4P5
Téléphone: (514) 631-6775 Ext 3421
Télécopieur: (514) 631-4856

Docteur Bhagirath Singh
Professor & Chair
Dept. of Microbiology & immunology
DBS-3014, The University of Western Ontario
London, Ontario
N6A 5C1
Téléphone: (519) 661-3427
Télécopieur: (519) 661-3499
Courriel: bsingh@julian.uwo.ca

Docteur Margaret Somerville
Directrice
Centre de médecine, éthique et droit
Université McGill
3690, rue Peel
Montréal, Québec
H3A 1W9
Téléphone: (514) 398-7401
Télécopieur: (514) 398-4668
Courriel: somerv_m@falaw.lan.mcgill.ca

Docteur Calvin Stiller
Professeur de médecine
University of Western Ontario
248 Pall Mall St., Suit 500
London, Ontario
N6A 5P6
Téléphone: (519) 858-1582
Télécopieur: (519) 672-6950
Courriel: cstiller@cmdf.com

Docteur Eilleen Tackaberry
Chercheur scientifique
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Centre de recherche Banting
Pré Tunney - 2201C
Ottawa, Ontario
Téléphone: (613) 952-6820
Télécopieur: (613) 941-8933
Courriel: eilleen_tackaberry@hc-sc.gc.ca

Docteur Lucy Thomas
Directeur, Regulatory Affairs
Novartis Imutran Ltd
Frimley Business Park
Camberley, Surrey, UK
GU16 5SG
Téléphone: 011-44-1276-698705
Télécopieur: 011-44-1276-698589
Courriel: lucy.thomas@pharma.novartis.com

Docteur Loan Tran
Directeur, Regulatory Affairs
Genzyme Corp
One Kendall Square
Cambridge MA 02139
Téléphone: (617) 374-7470
Télécopieur: (617) 374-7470
Courriel: ltran@genzyme.com

Docteur Dan Tucker
Services vétérinaires
Imutran-Novartis
52 High Street
Trumpington, Cambridge, UK, CB2 2LS
Téléphone: (011) 44 1223 840834
Télécopieur: (011) 44 1223 840444
Courriel: dan.tucker@pharma.novartis.com

M. Gavin Turley
Directeur, Fondation canadienne du rein
Centre national
300-5165 Sherbrooke, Ouest
Montréal, Québec
H4A 1T6
Téléphone: 514-369-4806 ext. 228
Télécopieur: 514-369-2472
Courriel: execdirector@kidney.ca

Mme Andrea Villiers
Directrice, Zoocheck Canada
Animal Protection/Animal Welfare
3266 Yonge St., Ste. 1729
Toronto, Ontario
M4N 3P6
Téléphone: (416) 285-1744
Télécopieur: (416) 285-4670

Docteur Robin A. Weiss
Professor of Viral Oncology
Chester Beatty Laboratories
The Institute of Cancer Research
237 Fulham Road
London, UK SW3 6JB
Téléphone: 011-44-171-352-8133 ext. 5167 or 5168
Télécopieur: : 011-44-171-352-3299
Courriel: robinw@icr.ac.uk

Docteur Linda Williams
Analyste des politiques
Bureau sur les politiques de la santé
Pièce 1032 B
Édifice Brooke-Claxton
Pré Tunney- 0910B
Ottawa, Ontario
K1A 0K9
Téléphone: (613) 957-4436
Télécopieur: (613) 957-1204

Docteur William Wilson
Directeur, Service de recherches
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Banting Research Centre
Pré Tunney - 2201C
Ottawa, Ontario, K1A 0L2
Téléphone: (613) 957-1061
Télécopieur: (613) 941-8933
Courriel: william_wilson@hc-sc.gc.ca

Docteur Clara Witt
Division of Emerging and Other Communicable
Diseases Surveillance and Control
World Health Organization
33 fte de Grens
1277 Borex
CH-1211 Geneva 27
Switz
Téléphone: 011-41-22-791-2575
Télécopieur: 011-41-22-791-4893
Courriel: wittc@who.ch

Docteur Jim Wright
Professeur de pathologie
Dalhousie University
IWK - Grace Health Centre
5850 University Ave
Halifax, NS B3J 3G9
Téléphone: (902) 428-8185
Télécopieur: (902) 428-3215
email: jwright@iwkgrace.ns.ca

Docteur Stephen Yarrow
Agence canadienne d'inspection des aliments
Bureau de la biotechnologie
59 Camelot Drive
Nepean, Ontario, 1A 0Y9
Téléphone: (613) 225-2342 Ext 4107
Télécopieur: (613) 228-6604
Courriel: syarrow@em.agr.ca

Docteur Kwok-Him Yeung
Biologiste
Division de sang et tissus
Bureau des produits biologiques et
radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Pré Tunney- 0603C3
Ottawa, Ontario K1A 0L2
Téléphone.: 613-954-5821
Télécopieur: 613-941-5841
Courriel: Kwok_him_yeung@inet.hwc.ca

Docteur Michael Yeo
Association médicale canadienne
1867 Alta Vista Dr.
Ottawa, Ontario. K1G 3Y6
Téléphone: 1-800-267-9703 ext. 2208
Télécopieur: (613) 731-1779
Courriel: yeom@CMA.CA

Mme Kim Young
Association canadienne de transplantation
Hope Program - Edmonton
University of Alberta Hospital-Site
Edmonton, Alberta. T6G 2B7
Téléphone: (403) 492-9648
Télécopieur: (403) 492-9294
Courriel: kyoung@cha.ab.ca

M. Scott Young
Regulatory Affairs
Genzyme Corp.
One Kendall Square
Cambridge, MA 02139
Téléphone: (617) 374-7339
Télécopieur: (617) 374-7470
Courriel: syoung@genzyme.com

ANNEXE -5-

NOTES BIOGRAPHIQUES

Dr Lorne Babiuk
Directeur, Veterinary Infectious Disease Organisation (VIDO)
University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan

Natif de la Saskatchewan, le docteur Lorne Babiuk a obtenu un baccalauréat ès sciences appliquées, une maîtrise et un doctorat ès sciences à la University of Saskatchewan ainsi qu'un doctorat (Ph.D.) de la University of British Columbia. Il a été nommé professeur de microbiologie vétérinaire au Western College of Veterinary Medicine en 1973, codirecteur (des sciences) à la Veterinary Infectious Disease Organization (VIDO) en 1984 et directeur de la VIDO en 1993. En plus d'être actif au sein de la communauté scientifique, le D^r Babiuk fait également partie de nombreux comités nationaux et internationaux oeuvrant dans l'élaboration de politiques scientifiques.

Au cours des 23 dernières années, le D^r Babiuk a concentré ses efforts de recherche afin de comprendre comment les virus et les bactéries causent des maladies et comment les animaux répondent aux infections. Il a alors réussi à rassembler et à former un groupe de chercheurs en biotechnologie et en immunologie afin d'aider à identifier les protéines protectrices des organismes qui causent des maladies et de trouver des moyens d'améliorer la réaction immunitaire des animaux à l'aide de cytokines. Dans le cadre de ses activités, ce groupe à la VIDO a produit et breveté le premier vaccin fabriqué pour toute espèce d'animaux lorsqu'il a développé une leucotoxine Pasteurella pour contrôler la maladie respiratoire chez les bovins. Ensuite, le groupe a développé d'autres vaccins purifiés aux fins d'utilisation chez les porcs et les bovins. De plus, le groupe de la VIDO développe actuellement des vecteurs viraux comme vaccins vivants pour la volaille et d'autres animaux d'élevage. Ses réalisations ont été publiées dans plus de 300 manuscrits évalués par des pairs et 63 rapports de synthèse qui ont mené à l'obtention de sept brevets; de plus, cinq brevets sont en cours d'évaluation.

Le D^r Babiuk a contribué au transfert de la technologie du laboratoire de recherche à l'industrie. La VIDO a donc des interactions avec l'industrie, notamment avec des entreprises multinationales, et a joué un rôle prépondérant dans le lancement d'une entreprise locale, BIOSTAR Incorporated, qui a profité des retombées technologiques. BIOSTAR Inc. a mobilisé plus de 10 millions de dollars en fonds privés pour développer des technologies provenant de la VIDO. En reconnaissance de l'interaction suscitée entre l'université et l'industrie, le D^r Babiuk a reçu le Xerox Canada Forum Award en 1993.

D^r Fritz H. Bach
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Né à Vienne en Autriche, le D^r Fritz Bach a reçu un diplôme du Harvard College et un diplôme de médecine de la Harvard Medical School. Après sa résidence en médecine interne à la New York University, il s'est joint au Laboratory of Genetics à la University of Wisconsin, à Madison, en 1965. Il a été nommé professeur titulaire en 1973, et l'année suivante, il a occupé le poste d'administrateur au Immunobiology Research Center nouvellement établi à cette université. Le D^r Bach a ensuite été nommé professeur titulaire à

la Harvard Medical School, en décembre 1994, et il a reçu la subvention Lewis Thomas accordée aux professeurs, en novembre 1995.

En 1979, le D^r Bach s'établit à la University of Minnesota, à Minneapolis, à titre de professeur de médecine de laboratoire, de pathologie et de chirurgie et de directeur du Immunobiology Research Center. Le 1^{er} juillet 1992, le D^r Bach devient directeur du Sandoz Center for Immunobiology à la Harvard Medical School. Il dirige également le Laboratory of Transplantation Biology au Vienna International Research Cooperation Center à Vienne, en Autriche.

En 1964, le D^r Bach a publié un article dans *Science*; cet article fait partie de sa bibliographie qui comprend plus de 500 articles, dans lequel il a décrit une méthode, la réaction leucocytaire mixte (RLM), pour tester la compatibilité des tissus entre les donneurs et les receveurs aux fins de transplantation d'organes. Ce test a non seulement servi d'approche principale pour déterminer la compatibilité des donneurs et des receveurs aux fins de transplantation, mais il est également devenu la méthode expérimentale fondamentale pour l'étude de la réaction de l'un des deux principaux types de cellules immunitaires, soit les cellules T. Le D^r Bach a utilisé cette méthode pour énoncer plusieurs observations clés en immunologie cellulaire. Il s'est servi d'études en génétique et de la RLM pour aider à définir le système HLA, soit le système majeur d'histocompatibilité pour les humains, qui joue un si grand rôle dans la détermination du sort d'un greffon et le contrôle des réactions immunitaires. En se basant sur le test de compatibilité dans la RLM, il a effectué l'une des deux premières greffes réussies de moelle osseuse appariées, et a fait des tests de compatibilité pour la deuxième greffe. Il a fait l'observation de la plus haute importance selon laquelle il existe des classes différentes d'antigènes associés au système HLA qui ont des fonctions différentes dans la régulation de la réaction immunitaire. Il a également conçu plusieurs autres tests, fondés sur le système HLA, qui étaient des éléments clés dans l'évolution de la biologie et l'immunologie fondamentale dans le domaine de la transplantation.

Le D^r Bach continue de jouer un rôle prépondérant en immunologie dans le domaine de la transplantation. Il est l'auteur d'un grand nombre des révisions principales dans divers aspects du domaine et est l'un des conférenciers les plus recherchés pour participer à des réunions nationales et internationales. Au cours des trois dernières années, le D^r Bach s'est de nouveau intéressé à la xénotransplantation et a joué un rôle important dans la revitalisation de ce domaine grâce à sa suggestion selon laquelle c'est l'activation des cellules endothéliales de l'organe du donneur qui constitue l'élément principal qui provoque le rejet vasculaire dans cette situation, au modèle global proposé sur lequel s'appuierait le rejet par les primates de xéno greffons d'espèces telles les porcs ainsi qu'à sa vision de l'avenir.

Le D^r Bach a reçu de nombreuses distinctions honorifiques pendant sa carrière. Il a entre autres été nommé membre étranger de la Royal Dutch Academy of Sciences et membre honoraire de la American Society of Transplant Surgeons. De plus, il a reçu la Médaille Emilio Trabucchi ainsi que des prix pour des réalisations exceptionnelles (Distinguished Achievement Award) de la Modern Medicine, la Milwaukee Academy of Medicine et The American Red Cross.

D^r Keith Bailey
Directeur, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques
Ottawa, Ontario

Le docteur Keith Bailey a étudié la chimie au St. Catherine's College, à Oxford, et a reçu un Ph.D. en chimie des produits naturels. Il a mené des travaux de recherche postdoctoraux et a enseigné la chimie à la University of Oxford pendant deux ans, et à la Trent University, en Ontario, de 1967 à 1969.

Il s'est joint aux rangs du personnel des laboratoires de la Direction des produits thérapeutiques, auparavant appelée la Direction des aliments et des drogues, à titre de chercheur en 1969. De ses études précédentes dans la chimie et la caractérisation des substances hallucinogènes sont issus des intérêts généraux en pharmacologie et en toxicologie des médicaments, sujet sur lequel il a publié plus de 50 articles originaux. Nommé ensuite chef de section et de division, il a été nommé directeur du Bureau de recherche sur les médicaments en 1984 pour devenir, en 1994, directeur du Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

Le D^r Bailey est membre de L'Institut de chimie du Canada. Il est également membre actif de la United States Pharmacopeial Convention et a participé à de nombreux groupes de travail et comités internationaux de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), de l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Dans ses moments libres, il aime jardiner sur sa terre d'un acre en banlieue d'Ottawa, le théâtre et le chant — il fait d'ailleurs partie de plusieurs chorales et de groupes d'opéra dans la région d'Ottawa.

D^r Donald Casebolt
Collège vétérinaire de l'Atlantique
Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard

Le docteur Donald B. Casebolt a obtenu un baccalauréat en zootechnie, en 1979, un diplôme de médecine vétérinaire, en 1983, et une maîtrise de médecine vétérinaire préventive, en 1984, de la University of California, à Davis. Il a effectué sa formation postdoctorale en médecine des animaux de laboratoire et en pathologie comparée, en 1987, à la University of Alabama, à Birmingham. Il est détenteur d'un certificat de spécialiste du American College of Laboratory Animal Medicine. De 1987 à 1993, le D^r Casebolt était professeur adjoint au département de médecine comparée et codirecteur du programme des ressources animales à la University of Alabama, à Birmingham. Depuis 1993, il est professeur adjoint au département de pathologie et de microbiologie ainsi que directeur des ressources animales à la University of Prince Edward Island.

D^{re} Louisa Chapman
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgie

La docteure Louisa Chapman a obtenu un baccalauréat ès arts du Macalister College, à St. Paul, au Minnesota, en 1975, une maîtrise en hygiène publique et un diplôme de médecine de la School of Public Health (1977) et de la School of Medicine (1982), respectivement, à la University of North Carolina, à Chapel Hill. Elle est titulaire d'un certificat de spécialiste en médecine interne et en maladies infectieuses. La D^{re} Chapman a travaillé avec une variété de virus de zoonoses pendant dix ans à titre d'épidémiologiste en virologie aux Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis, à Atlanta, en Georgie. Elle est actuellement épidémiologiste à la Direction du VIH et des maladies causées par des rétrovirus, Division du laboratoire de recherche du SIDA, des MTS et la tuberculose, National Center for Infectious Diseases, CDC, et chef du groupe de travail sur la xénotransplantation des CDC.

D^r Henry Dinsdale
Président, Conseil national de la bioéthique en recherche chez les sujets humains
Kingston General Hospital, Kingston, Ontario

Le docteur Henry Dinsdale est neurologue et professeur émérite (en médecine) à la Queen's University. Diplômé de la faculté de médecine de la Queen's University, il a entrepris une formation clinique et en recherche en neurologie au Maudsley and National Hospital, Queen Square, à Londres et au Harvard Neurological Institute, au Boston City Hospital. Il est retourné ensuite à la Queen's University où il a été professeur et chef du département de médecine de 1983 à 1993. Les principaux intérêts de recherche et les publications ont été dans le domaine de la maladie cérébrovasculaire et de la perméabilité de la barrière entre le sang et le cerveau.

Le D^r Dinsdale est membre de nombreuses organisations nationales et internationales représentant sa profession et spécialité. Il est membre fondateur et président du Conseil national de la bioéthique en recherche chez les sujets humains. Il a été membre du Conseil et vice-président du Conseil de recherches médicales du Canada. Il est président sortant du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. Il est président du Comité des politiques de la santé du Collège royal.

D^r John Dossetor
Directeur, Bioethics Center
University of Alberta
Edmonton, Alberta

Né en Inde en 1925 de parents australiens, le docteur John Dossetor a fait des études au Marlborough College, à Wiltshire, en Angleterre, et est entré à la Oxford University à titre de chercheur libre en sciences naturelles en 1943 pour étudier la médecine. Après trois années d'études à Oxford, il obtient un baccalauréat spécialisé en physiologie avant de déménager au St. Bartholomew's Hospital, en 1947, et d'obtenir ses diplômes en médecine des universités Oxford et London, en 1950.

Au cours des cinq années suivantes, le D^r John Dossetor a interrompu pendant deux ans son programme de résidence clinique de troisième cycle à Londres pour effectuer son service militaire dans le Royal Army Medical Corps. Il est retourné ensuite à Londres pour terminer son programme de résidence à la Royal Post-Graduate Medical School, à Hammersmith, et au St. Bartholomew's Hospital et devenir membre du Royal College of Physicians (MRCP) (R.-U.), en 1955, avant de déménager à l'Université McGill (Hôpital Royal Victoria). Après avoir été pendant un an adjoint à l'enseignement et ensuite résident en chef à l'Hôpital Royal Victoria (1956-1957), le D^r Dossetor a reçu une bourse de recherche de la Compagnie d'Assurance du Canada sur la Vie pour effectuer des études sur le rythme circadien de l'excrétion des électrolytes et de la fonction rénale, le menant vers l'obtention d'un doctorat (Ph.D.) à l'Université McGill (1961) en médecine expérimentale. Il a ensuite reçu une bourse d'études post-doctorales du Service de santé publique des États-Unis à la New York University Medical School, au Bellevue Hospital.

En 1961, le D^r Dossetor a été nommé directeur de la recherche rénale et urologique à l'Hôpital Royal Victoria, à Montréal, et responsable du service rénal pour la dialyse et les aspects médicaux de la transplantation rénale. Il y a lieu de faire remarquer qu'au milieu des années 60, l'Hôpital Royal Victoria possédait la deuxième plus grande collection au monde de greffes provenant de cadavres. En 1963, il est devenu Fellow of the American College of Physicians. De 1961 à 1969, les aspects immunologiques de la transplantation rénale constituaient son principal domaine de recherche, et, en 1968, pendant qu'il était à l'Université McGill, il a été nommé chercheur de carrière du Conseil de recherches médicales du Canada, un poste dans lequel il est demeuré actif jusqu'en 1989. Le D^r Dossetor est reconnu comme co-fondateur de la Fondation canadienne du rein, membre fondateur de la Société canadienne de néphrologie, de la Société canadienne d'immunologie et de la Société canadienne de transplantation.

En 1969, le D^r Dossetor a été nommé professeur de médecine à la University of Alberta et directeur de la division de néphrologie et d'immunologie au département de médecine. En 1970, il a été nommé président et co-directeur (avec le D^r Erwin Diener) d'un groupe de recherche en transplantation établi par le Conseil de recherches médicales du Canada, à la University of Alberta. Il a effectué des études en immunogénétique du système HLA, avec deux groupes d'Inuit dans l'Arctique et de nombreuses communautés huttériennes en Alberta, ainsi que de la surveillance immunologique de receveurs de greffes du rein. Il a été élu à la Fellowship of the Royal College of Opticians, à Londres, au Royaume-Uni, en 1982.

En 1985, ses intérêts dans le domaine de l'éthique médicale ont précipité un changement de carrière en bioéthique après une année sabbatique qu'il a passée en éthique médicale à la UCSF, à San Francisco, au Centre de bioéthique, à Montréal, et au Hastings Center, New World. À titre de directeur du Bioethics Project, relevant de deux facultés, à la University of Alberta et aux hôpitaux de l'université, il était responsable de l'enseignement de la bioéthique dans les études de premier cycle, des séminaires d'éthique à l'intention des résidents et des infirmières ainsi que des cours d'études supérieures en bioéthique des soins de la santé. Le Bioethics Project est devenu, en 1990, la Division of Biomedical Ethics et, en 1993, le Bioethics Center. Le D^r Dossetor est l'ancien président et un des membres fondateurs de la Société canadienne de bioéthique. Il a été nommé professeur émérite de la University of Alberta, en janvier 1992, et président du University of Alberta Hospitals Ethics Committee, de 1992 à 1995, au sein duquel il est par la suite demeuré actif. Il a été directeur de la Division of Bioethics and Bioethics Center de 1990 à 1996. Il est l'auteur de plus de 250 publications et co-auteur de cinq livres. En 1992, il a reçu la Médaille commémorative du 125^e anniversaire de la Confédération du Canada pour son travail avec la Fondation canadienne du rein, et, le 4 janvier 1995, il a été nommé Officier de l'Ordre du Canada pour ses réalisations dans les domaines de la médecine et de la

bioéthique. Il demeure actif à titre de premier candidat à la chaire en bioéthique de la faculté de médecine, et il est conseiller principal dans le domaine de l'éthique pour le centre de bioéthique et le Provincial Health Ethics Network duquel il est vice-président et directeur général.

M. E. Michael Egan
Vice-président directeur, Expansion de l'entreprise
Diacrin Incorporated

Depuis juin 1993, M. E. Michael Egan est vice-président directeur de l'Expansion de l'entreprise de Diacrin Inc. Il s'est joint à Diacrin après avoir quitté Repligen où il a travaillé de 1983 à 1993. Il occupe le poste de vice-président de l'Expansion de l'entreprise depuis 1989. Il était également membre du conseil d'administration de Repligen clinical Partners, L. P. et secrétaire-trésorier de Repligen Sandoz Research Corporation. Chez Repligen, M. Egan a également été directeur de l'expansion de l'entreprise et chef de l'expansion de l'entreprise. Avant de se joindre à Repligen en 1983, M. Egan était superviseur de laboratoire au Dana Farber Cancer Institute, division de la médecine. Il a obtenu un baccalauréat en sciences biologiques du Boston College et un certificat d'études spécialisées en administration et en gestion de la Harvard University en 1986.

D^r Jay Fishman
Maladies infectieuses liées aux greffes
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Le docteur Jay Fishman, MD, FACP, est médecin agrégé en maladies infectieuses au Massachusetts General Hospital, à Boston, au Massachusetts, et professeur agrégé de médecine à la Harvard Medical School. Le D^r Fishman fait partie du personnel des unités des maladies infectieuses (médecine) et de transplantation (chirurgie) et est directeur clinique du Transplantation Infectious Disease Program au Massachusetts General Hospital. Il a obtenu un baccalauréat ès arts et un baccalauréat ès sciences (biologie et immunologie) de la University of Pennsylvania et un diplôme de médecine de la John Hopkins University School of Medicine. Il a fait sa résidence en médecine interne et a obtenu des bourses de recherches en maladies infectieuses, en biologie moléculaire et en génétique qu'il a effectuées au Massachusetts General Hospital et à la Harvard Medical School. Il a reçu une formation supplémentaire en parasitologie moléculaire au MacArthur Center for Molecular Parasitology à la Yale University. Il fait partie du personnel scientifique supérieur du Shriners' Burns Institute (unité de Boston) et est scientifique invité au Massachusetts Institute of Technology. Il agit à titre de conseiller pour BioTransplant Incorporated et Diacrin Incorporated en matière de maladies infectieuses liées au développement des porcs à titre d'espèce donneuse de xéno greffons. Il a également participé au comité consultatif sur la xéno transplantation de la FDA aux États-Unis.

La recherche en laboratoire du D^r Fishman est axée sur des études de la pathogénèse de l'infection chez des hôtes immunodéprimés. Il poursuit des recherches notamment sur la biologie moléculaire de la *Pneumocystis carinii*, les infections virales en xéno transplantation et le rôle des cytokines dans les infections pulmonaires. Ses intérêts en recherche clinique portent principalement sur la prévention de l'infection dans les organes solides, les receveurs de greffes de moelle osseuse et d'autres types de receveurs immunodéprimés.

D^r Uri Galili
Allegheny University of the Health Sciences
Philadelphie, Pennsylvanie

Le docteur Uri Galili a fait des études supérieures à la Hebrew University of Jerusalem, à Jérusalem, en Israël, et a obtenu une maîtrise ès sciences (immunologie) en 1973 et, plus tard, un doctorat en immunologie en 1977. Le D^r Galili a obtenu des bourses post-doctorales de recherches qu'il a effectuées au département de biologie tumorale, au Karolinska Institute, à Stockholm jusqu'en 1979. De 1979 à 1984, il a travaillé à titre d'immunologiste adjoint de la recherche de pointe, en histologie et en immunologie, au Hadassah University Hospital, au département d'hématologie, à Jérusalem, en Israël. Par la suite, il s'est rendu à la University of California, à San Francisco, où il a travaillé de 1984 à 1987 à titre d'immunologiste adjoint de la recherche au Cancer Research Institute. Le D^r Galili a été nommé professeur agrégé au département d'anatomie à la University of California où il a enseigné l'histologie et la biologie cellulaire de 1988 à 1990. Sa charge d'enseignement s'est accrue à la University of California, de 1989 à 1990, pour inclure l'enseignement de l'histologie et de l'immunologie au département de médecine de laboratoire. Il s'est davantage spécialisé en enseignement après qu'il ait été nommé professeur-résident, de 1990 à 1991. Depuis février 1991, le D^r Galili a poursuivi son travail en enseignement en immunologie, en microbiologie et en biologie moléculaire à titre de professeur au département de microbiologie et d'immunologie à l'Allegheny University of the Health Sciences.

D^r Peter Ganz
Chef intérimaire, Division du sang et tissus
Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques
Direction des produits thérapeutiques, Ottawa, Ontario

Le docteur Peter Ganz a obtenu des diplômes de baccalauréat (biochimie, avec grande distinction) et de doctorat (biochimie des protéines et des acides nucléiques) à Toronto. À titre de boursier post doctoral de la Leukemia Society of America, le D^r Ganz a poursuivi une formation en biologie moléculaire (virologie) à la Harvard Medical School et à la University of Toronto. Avant de joindre les rangs de Santé Canada, il a été directeur de recherche au Centre transfusionnel d'Ottawa de la Société canadienne de la Croix-Rouge. Il est reconnu au Canada pour ses recherches sur l'expression des facteurs sanguins dans les systèmes transgéniques des végétaux et dans le domaine de la biologie cellulaire vasculaire. Le D^r Ganz s'est joint à Santé Canada en 1996 et il est présentement chef intérimaire de la Division du sang et tissus, au Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques. Le D^r Ganz est titulaire d'une affectation multiple au Département de biochimie, à la Faculté de médecine, à l'Université d'Ottawa.

***D^r David Grant
Transplantation du foie
University Hospital
London, Ontario***

Le docteur David Grant est professeur au département de chirurgie à la University of Western Ontario. Ses intérêts de recherche comprennent la xénotransplantation, la transplantation du grêle et la tolérance de l'induction pour la transplantation. Le D^r Grant est membre du comité de rédaction de la publication *Transplantation and Clinical Transplantation* et directeur du International Intestinal Transplant Registry. En reconnaissance de son travail, le D^r Grant a reçu le Prix de la médaille du Collège royal en chirurgie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et la bourse Hames IV Travelling Scholarship.

***D^r Paul Greig
Directeur, transplantation de la voie gastro-intestinale, University of Toronto
Toronto General Hospital, Toronto, Ontario***

Le docteur Paul D. Greig est professeur agrégé au Département de chirurgie, à la University of Toronto et directeur du programme des transplantations de la voie gastro-intestinale. Il est chirurgien de greffes hépatobiliaires et pancréatiques et du foie au Toronto Hospital. Le D^r Greig est président et chef de la direction du conseil d'administration du Canadian Organ Replacement Registry (CORR). Il a également été président de la Société canadienne de transplantation. De plus, il a été coprésident, avec M. LaPrairie, d'Organ Sharing Canada. Il a rédigé en partie le document intitulé *Safety of Human Organ and Tissue Transplantation in Canada* et participe actuellement au Groupe d'études d'experts pour la xénotransplantation afin de conseiller Santé Canada en vue d'élaborer les [Normes générales canadiennes sur la transplantation d'organes et de tissus]. Il est président du sous-comité sur les normes en matière de perfusion d'organes et membre du sous-comité sur les normes en matière de xénotransplantation du Groupe d'études d'experts pour la xénotransplantation.

***Madame Gilly Griffin, Ph.D.
Conseil canadien de protection des animaux
Ottawa, Ontario***

Madame Gilly Griffin est l'agente d'information du Conseil canadien de protection des animaux (CCPA). Le CCPA est l'organisme principal en matière d'établissement de lignes directrices et d'évaluation de la qualité des programmes de protection et d'utilisation des animaux des établissements scientifiques au Canada. Depuis ses débuts, en 1968, le Conseil a constamment amélioré le mandat qui guide la composition et la fonction des comités de protection des animaux des établissements. De plus, il a été un facteur dominant

en vue d'assurer aux Canadiennes et Canadiens que l'on respecte des normes élevées d'éthique pour les animaux utilisés dans la recherche, l'enseignement et les essais. M^{me} Griffin est titulaire d'un doctorat en physiologie et a travaillé en recherche dans les domaines de la médecine et de l'agriculture. Elle est également directrice exécutive du Centre canadien des alternatives aux animaux en recherche, à la Faculté des sciences de la santé, à l'Université d'Ottawa, et rédactrice en chef associée du journal *Alternatives to Laboratory Animals* (ATLA).

D' Michael Gross
Groupe d'étude d'experts pour la xénotransplantation
Queen Elizabeth II Health Sciences Center, Halifax, Nouvelle-Écosse

Le docteur Michael Gross est professeur agrégé de chirurgie à la Dalhousie University à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Il est le directeur médical de l'une des plus importantes banques de tissus au Canada et s'intéresse vivement à la transplantation des tissus. Il est président du sous-comité sur les tissus du comité sur les normes du Canada en matière de transplantation d'organes et de tissus. Il est également président du sous-comité sur la xénotransplantation. En sa qualité de chirurgien orthopédiste, il apporte à la conférence un sentiment de compréhension du grand besoin et des avantages potentiels de la transplantation de tissus relativement aux allogreffes et, probablement, aux xénogreffes. Il est particulièrement conscient de la nécessité de la transplantation du point de vue des patients et des avantages potentiels qui peuvent en découler. Il s'est engagé à l'égard d'un processus visant à obtenir un consensus grâce auquel on pourra élaborer des normes et des directives appropriées qui tiennent compte du point de vue des patients et du bien-être de ceux qui participent aux processus de transplantation.

Madame Bartha Maria Knoppers
Professeure de la faculté de droit, CRDP
Université de Montréal, Montréal, Québec

Titulaire d'un doctorat de la Sorbonne, à Paris, Bartha Maria Knoppers est professeure titulaire à la faculté de droit de l'Université de Montréal, chercheuse principale du Centre de recherche en droit public (CRDP) et avocate de la société d'avocats McMaster Meighen. Elle a obtenu son baccalauréat de la McMaster University, sa maîtrise de la University of Alberta, son baccalauréat en droit et son baccalauréat en droit canonique de l'Université McGill, un diplôme en droit de la Cambridge University, au Royaume-Uni et a été admise au Barreau du Québec en 1985.

La professeure Knoppers fait fonction d'expert de comités de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à Genève, et des National Institutes of Health (NIH), à Washington. Elle est actuellement présidente du comité international d'éthique de la Human Genome Organization (HUGO), membre du Comité international de bioéthique de l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (Unesco) et codirectrice de l'Institute for Population Studies (REP). À titre d'experte-conseil du ministère de l'Industrie, à Ottawa, elle a récemment été nommée au comité permanent sur l'éthique du Conseil de recherches médicales du Canada (CRM).

Elle a été membre du comité de gestion centrale du Programme canadien de technologie et d'analyse du génome (CTAG), où elle a aussi présidé le comité sur les questions médicales, déontologiques, légales et sociales (1992-1995). La professeure Knoppers est une ancienne commissaire de la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction (1991-1994) et, à la fois, ancienne présidente de la Société canadienne de bioéthique et ancienne vice-présidente du Conseil national de la bioéthique en recherche sur les sujets humains. Elle a été nommée scientifique protectrice du patrimoine invitée par l'Alberta Medical Research Heritage Fund (1993-1995) et elle a coprésidé le comité du Barreau du Québec sur la représentation des enfants, de 1993 à 1995. En 1995, elle est devenue présidente du comité des questions sociales de l'American Society of Human Genetics. En septembre 1996, elle a présidé le comité organisateur de la première conférence internationale sur le prélèvement d'échantillons d'ADN, la recherche génétique humaine et les aspects déontologiques, légaux et politiques, tenue à Montréal et aussi été nommée «scientifique de l'année» par le réseau français de radio de la SRC. Enfin, en 1997, elle a été récipiendaire de la médaille du Barreau du Québec.

D^r Gary Levy
Directeur, Transplantation d'organes
Toronto Hospital, Toronto, Ontario

En 1973, Gary Levy a obtenu son diplôme de l'école de médecine de la University of Toronto. Il a terminé sa formation en hépatologie à la University of Toronto en 1978 et amorcé une formation postdoctorale en immunologie au Scripps Clinic and Research Foundation, de 1978 à 1981. Le D^r Levy a fondé l'unité de transplantation hépatique en 1987, à la Toronto Hospital et la University of Toronto et en est devenu le directeur médical. En 1991, il a organisé et aidé à fonder de l'unité de transplantation d'organes à la Toronto Hospital et la University of Toronto.

Le D^r Levy est actuellement professeur titulaire aux départements de médecine et de chirurgie, directeur de la gastro-entérologie à la University of Toronto et directeur de l'unité de transplantation d'organes à la Toronto Hospital et la University of Toronto.

Il a formé et dirige actuellement un groupe de recherche composé de onze principaux experts cliniques dont les travaux portent principalement sur l'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'inflammation. Financée par le Conseil de recherches médicales du Canada et les National Institutes of Health, sa recherche est axée sur les mécanismes d'origine immunologique des blessures aux organes attribuables à des virus, des alloantigènes et des xéno-antigènes. Il a publié plus de 200 articles originaux et 20 livres et chapitres de livres.

Le D^r Levy a joué un rôle principal dans le développement de la nouvelle microémulsion de cyclosporine, Neoral, et en a montré l'utilité et l'efficacité pour les transplantations hépatiques.

On lui a conféré un certain nombre d'honneurs dont la nomination à l'American Society for Clinical Investigation, le Goldie Prize in Medicine, la chaire de professeur de recherche invité de l'Association canadienne de gastroentérologie et le prix de recherche pour une contribution exceptionnelle à la recherche du département de recherches médicales de la University of Toronto. Il est membre des comités de rédaction

suivants : science des transplantations, transplantations hépatiques et chirurgie, opinion courante en transplantation d'organes.

Madame Susan McCabe
Greffée
Toronto, Ontario

Susan McCabe a obtenu son diplôme de premier cycle en histoire de l'Université York et par la suite, son diplôme en droit de la University of Windsor. En 1984, elle a été inscrite au Barreau du Haut-Canada au Osgoode Hall Law School. M^{me} McCabe est l'ancienne directrice générale et la présidente du conseil d'administration de la Fondation canadienne des maladies du foie. Elle fait actuellement partie du comité de direction à titre de directrice du développement régional et de présidente de Corbrook Enterprises, un organisme de réadaptation professionnelle financée par la province. Elle a été conférencière dans le passé et spécialiste invitée sur les questions d'ordre éthique et juridique relatives aux transplantations à l'International Association of Nurses et est membre du groupe d'experts de Santé Canada formé dans le but d'élaborer des normes de sécurité pour la transplantation de tissus et d'organes. M^{me} McCabe a récemment été la récipiendaire du certificat de mérite et de distinction des bénévoles de Santé Canada, qui reconnaît les personnes qui améliorent la santé et la sécurité des Canadiennes et des Canadiens à l'échelle nationale.

Monsieur Dann Michols
Directeur général
Direction des produits thérapeutiques
Ottawa, Ontario

Actuellement à la tête de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada, Dann Michols a été affecté au ministère de la Santé à titre de sous-ministre adjoint, Stratégie nationale sur les médicaments. Ses responsabilités étaient de faciliter les initiatives fédérales-provinciales dans le domaine de la politique et des règlements nationaux sur les produits pharmaceutiques et de coordonner les résultats dans le cadre d'une politique complète et cohésive sur les produits pharmaceutiques pour le Canada.

En janvier 1993, M. Michols a assumé la responsabilité supplémentaire de la gestion de l'organisme d'examen des médicaments du Canada et de la mise en application des recommandations du rapport Gagnon et d'autres initiatives semblables visant à renouveler le Programme des médicaments. Le 1^{er} janvier 1997, les responsabilités de Santé Canada en matière de réglementation des médicaments et de matériels médicaux ont été fusionnées et la nouvelle Direction des produits thérapeutiques a été créée.

Avant son arrivée au Ministère, M. Michols était directeur des opérations de la Commission royale fédérale sur les nouvelles techniques de reproduction, chargé de l'organisation et de la gestion de toutes les activités de consultation, de communication, de coordination et d'analyse des politiques.

M. Michols oeuvre au sein de la fonction publique du Canada depuis 27 ans, dont les douze dernières au niveau de sous-ministre adjoint. Il a servi de conseiller de haute direction à l'Unesco, à Paris, et de secrétaire général adjoint de la Corporation des musées nationaux du Canada, au cours de la période de construction des

nouvelles installations du Musée canadien des civilisations, du Musée des beaux-arts du Canada et du Musée national de l'aviation.

Né à Calgary, Dann Michols est titulaire d'une maîtrise en administration des affaires de la Harvard Graduate School of Business Administration et d'un baccalauréat spécialisé en commerce de la University of Calgary.

Madame Tina Moulton
Division of Cellular and Gene Therapy
Office of Therapeutics Research and Review
Center for Biologics Evaluation and Research, Public Health Service des États-Unis
Bethesda, Maryland

Tina Moulton est une agente des projets suppléante pour l'ordonnement des tâches contractuelles de la Food and Drug Administration des États-Unis en ce qui concerne le projet-pilote de la National Xenotransplantation Registry Database (NXRD) du Public Health Service des États-Unis. Elle est aussi responsable de la sécurité des consommateurs de la Division of Cellular and Gene Therapies (DCGT), Office of Therapeutics Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research du Public Health Service des États-Unis. M^{me} Moulton est chargée de surveiller l'administration de l'ordonnement des tâches contractuelles du projet-pilote NXRD et elle sert d'agent de liaison de la DCGT responsable de la coordination des projets de xénotransplantation.

D^r Khazal Paradis
Médecin légiste, Recherche clinique
Novartis Pharma Limited, Basel, Suisse

Khazal Paradis a obtenu son doctorat en médecine de l'Université McGill, suivi d'une bourse de recherche en gastro-entérologie infantile, en hépatologie infantile et en immunologie hépatique à Montréal, Paris et Minneapolis. Le D^r Paradis a exercé les fonctions de directeur du programme de transplantations hépatiques infantiles à Montréal jusqu'à ce qu'il se joigne à Novartis Pharma Ltd. en janvier 1996. Il est actuellement responsable à l'échelle internationale du perfectionnement clinique de la xénotransplantation chez Novartis Pharma Ltd. et habite à Basel, en Suisse.

D^{re} Amy Patterson
Cellular and Gene Therapies
Office of Therapeutics Research and Review
Center for Biologics Evaluation and Research, Public Health Service des États-Unis
Bethesda, Maryland

La D^{re} Amy P. Patterson est chef d'équipe et directrice adjointe intérimaire de la Division of Cellular and Gene Therapies et médecin à la Division of Clinical Trial Design and Analysis au Center for Biologics Evaluation and Research, de la FDA. La D^{re} Patterson est chargée d'examiner la fabrication des produits et

la conduite d'essais cliniques dans le domaine de la xénotransplantation et de la thérapie génique, cellulaire et fondée sur les tissus pour les troubles endocriniens et les erreurs innées du métabolisme. Elle sert d'agente de liaison de la FDA avec le Department of Health et le Human Services Committee, est responsable de l'élaboration coordonnée des perspectives sur la xénotransplantation du Public Health Service des États-Unis. La D^{re} Patterson est diplômée de la Harvard University et de l'Albert Einstein College of Medicine. Elle a terminé son programme de formation en médecine interne au New York Hospital-Cornell Medical Center et au Memorial Sloan Kettering Cancer Center et a plus tard fait fonction de résidente en chef adjointe au Department of Internal Medicine du New York Hospital-Cornell Medical Center. Elle a terminé son programme de bourses postdoctorales en recherche clinique et en recherches scientifiques fondamentales dans les domaines de l'endocrinologie et du métabolisme infantile et adulte aux National Institutes of Health, où elle fait activement partie du personnel clinique à titre de médecin.

D^{re} Maura N. Ricketts
Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM)
Santé Canada, Ottawa, Ontario

Maura Ricketts est entrée au service de Santé Canada en 1985 à titre de chef du Système national de surveillance pour la déclaration des cas de sida, au LLCM. Ayant décidé de poursuivre sa carrière au LLCM, la D^{re} Ricketts a accepté la nomination comme médecin spécialiste de la Division des agents pathogènes à diffusion hématogène, Bureau des maladies infectieuses. La Division des agents pathogènes à diffusion hématogène est responsable de la détermination et de la gestion du risque, ce qui englobe la surveillance, l'enquête, la formulation de politiques et l'établissement de normes nationales.

Les responsabilités actuelles de la D^{re} Ricketts comportent plusieurs fonctions dont celles d'expert-conseil en agents pathogènes à diffusion hématogène, principale investigatrice pour une étude de contrôle de cas de la MCJ et un système de surveillance de la MCJ au Canada, coinvestigatrice nationale pour le projet BIOMED de la Communauté européenne sur la MCJ dans l'Union européenne, principale investigatrice pour la surveillance infantile de la MCJ et experte-conseil en matière de pratiques en matière de lutte anti-infectieuse pour les maladies antérieures.

Madame Frances Rodenburg
Directrice administrative, La Fédération des sociétés canadiennes d'assistance aux animaux
Ottawa, Ontario

Diplômée en 1977 de la University of Guelph avec un baccalauréat en études politiques, Frances Rodenburg s'est jointe au personnel de La Fédération canadienne d'assistance aux animaux en 1982 et est

devenue directrice administrative en 1992. Elle travaille de concert avec les comités de la Fédération à une grande gamme de questions sur la protection des animaux, dont l'utilisation des animaux en recherche, en production alimentaire et le statut des animaux dans la loi.

M^{me} Rodenburg est membre communautaire d'un comité local de soins des animaux, représentante de la FSCAA auprès du Conseil canadien de protection des animaux et membre du conseil d'administration du Centre canadien des alternatives aux animaux en recherche. Elle est aussi secrétaire du Comité d'experts du bien-être et du comportement des animaux des fermes et membre d'office du comité de protection des animaux de l'Association canadienne des vétérinaires.

D^r Daniel Salomon
Directeur de la recherche en transplantation
Scripps Research Institute
La Jolla, Californie

Daniel Salomon est membre adjoint des départements d'immunologie et de médecine expérimentale et moléculaire du Scripps Research Institute. Le D^r Salomon est le directeur de la recherche en transplantation et directeur médical du programme de greffe du rein. Il est aussi professeur agrégé auxiliaire de médecine à la University of California, à San Diego. Ses études l'ont mené à un diplôme en chimie à la Northwestern University (1973) et un doctorat en médecine de la Stritch-Loyola School of Medicine (1976). Il a fait son internat, sa résidence et était résident en chef au Cedars-Sinai Medical Center University. Ses programmes de bourse d'étude en néphrologie et en immunologie de greffe ont été faits à la Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School (de 1980 à 1984). En 1984, il a été nommé directeur médical du programme de greffe du rein à la University of Florida et du programme de transplantation de coeur, en 1985.

En 1990, il s'est joint au laboratoire d'immunologie aux NIH pour se concentrer sur le travail de laboratoire de base en immunologie moléculaire. Ces études se poursuivent depuis 1993 au Scripps Research Institute, tout particulièrement sur les mécanismes de sélection des cellules T humaines dans le thymus et le développement des cellules insulaires humaines et la transplantation. Simultanément, le D^r Salomon a été actif dans la conception et l'organisation d'essais cliniques en transplantation. Ceux-ci englobent des travaux de concert avec les essais cliniques coopératifs des NIH sur la moelle osseuse et les cellules souches de sang périphérique dans l'induction de tolérance. Le D^r Salomon est un employé spécial du gouvernement à la FDA des États-Unis et a servi de conseiller pour l'élaboration de lignes directrices du Public Health Service des États-Unis en matière de xénotransplantation. Il est membre du conseil administratif de l'American Society of Transplant Physicians, du conseil administratif de CenterSpan, un projet sur Internet pour l'éducation et la recherche en transplantation, et de comités de rédaction sur la transplantation et du *Journal of Heart and Lung Transplantation*.

D^{re} Margaret Somerville
Centre de médecine, d'éthique et de droit
de l'Université McGill, Montréal, Québec

Margaret Somerville occupe des postes de professeur dans les facultés de droit et de médecine de l'Université McGill, à Montréal. Elle est une professeure de droit Gale et, à ce titre, elle est la première femme au Canada à détenir une chaise de droit nommée en plus d'être directrice fondatrice du Centre de médecine, d'éthique et de droit de l'Université McGill. Elle joue un rôle actif dans le développement international de la bioéthique et l'étude des aspects légaux et éthiques plus généraux de la médecine et de la science.

La professeure Somerville est formée en sciences ainsi qu'en droit. Elle a obtenu un diplôme avec distinction, en pharmacie, de la University of Adelaide (1963), en droit, avec premiers honneurs de classe et la médaille de l'université, de la University of Sydney (1973) et un doctorat en droit civil de l'Université McGill (1978). On lui a conféré des doctorats honoraires en droit de la University of Windsor, en Ontario (1992), de la Macquarie University, à Sydney, en Australie (1993) et de la St. Francis Xavier University, à Antigonish, en Nouvelle-Écosse (1996). On l'a élue membre de la Société royale du Canada en 1991. Elle est récipiendaire de nombreux honneurs et prix, dont le prix de services distingués de l'American Society of Law and Medicine (1985), la médaille d'or Pax Orbis ex Jure de la World Jurist Association pour le soutien et le dévouement à la cause de la paix mondiale au moyen de la loi (1985) et le Order of Australia (1989) en reconnaissance de sa contribution internationale au droit et à la bioéthique.

La professeure Somerville a beaucoup publié et fréquemment parlé en public aux niveaux national et international. Elle possède une vaste expérience de la communication avec de grands auditoires, tout particulièrement ceux d'émissions télévisées et radiodiffusées sur des sujets qui soulèvent des problèmes légaux et éthiques complexes pour la société. Elle oeuvre régulièrement et fréquemment de la sorte au Canada et à l'étranger.

La professeure Somerville est une experte-conseil auprès d'organismes gouvernementaux et autres, surtout en ce qui concerne la politique gouvernementale. En particulier, elle a donné des conseils au Programme mondial de lutte contre le sida de l'Organisation mondiale de la santé, le secrétariat des droits de l'homme des Nations Unies, à Genève, et les commissions de réforme du droit, au Canada et en Australie, et elle a fait fonction de conférencière (parfois principale) de conférences de l'Unesco, à Paris. Elle a été présidente fondatrice du comité d'éthique du Conseil national de recherches du Canada et membre de nombreux comités de rédaction, conseils consultatifs et conseils d'administration dont le Centre canadien pour l'étiquette dans le sport et l'American Society of Law, Medicine and Ethics. Elle est aussi active dans le secteur clinique, au sein de comités cliniques et éthiques de recherche et experte-conseil pour les hôpitaux d'enseignement de l'Université McGill. Son travail dans le domaine général de la médecine, de l'éthique et du droit a englobé de la recherche, des allocutions et de la consultation sur des questions relatives à l'euthanasie, le soulagement de la douleur, la génétique, les techniques de reproduction, la biotechnologie, la santé de l'écosystème, le vieillissement démographique, la qualité de la vie, les droits humains en médecine et soins de santé, l'industrie pharmaceutique, la santé publique, les systèmes de soins de santé, la faute professionnelle médicale, la recherche médicale humaine, le sida, l'avortement et l'affectation des ressources médicales.

D^r Calvin Stiller
Chef, Service de transplantation d'organes
University Hospital, London, Ontario

Calvin Stiller a obtenu son diplôme médical de la University of Saskatchewan en 1965 et est devenu Associé du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en 1970 après des études de troisième cycle à London et à Edmonton. Le D^r Stiller est professeur au département de médecine à la University of Western Ontario et vice-président du conseil d'administration au John P. Roberts Research Institute. Fondateur et membre du service de transplantation d'organes à la University Hospital à London, le D^r Stiller est aussi cofondateur et président du Fonds de découvertes médicales canadiennes Inc. et du fonds de croissance canadien de sciences et technologie en plus d'être membre de l'Ordre du Canada.

Il a fait partie du conseil d'administration et du comité de direction du Conseil de recherches médicales et, en plusieurs qualités, d'organismes charitables. Il est cofondateur de l'Alan Thicke Centre for Juvenile Diabetes Research, du J. Allyn Taylor International Prize in Medicine et du Temple de la renommée médicale canadienne.

Madame Lucy Thomas
Directrice, Affaires réglementaires
Imutran Limited, Douglas House
Cambridge, Angleterre

Lucy Thomas a travaillé pendant plusieurs années dans un laboratoire de recherches toxicologiques dans les services de biochimie et de métabolisme. Elle est passée aux Affaires réglementaires dans l'industrie pharmaceutique en 1986, tout d'abord pour Wyeth-Ayerst et Sterling-Winthrop, tous deux au Royaume-Uni, puis pour le compte de Sandoz, aussi au Royaume Uni, en 1991. Sa participation au projet de xénotransplantation remonte à 1996 lorsque Sandoz a fait l'acquisition d'Imutran et elle a été nommée directrice des Affaires réglementaires à Imutran Ltd., en 1997.

D^r Robin Weiss
Institute of Cancer Research
Londres, Angleterre

Robin Weiss est professeur d'oncologie virale à l'Institute of Cancer Research, à Londres. Le D^r Weiss a consacré une grande partie de sa carrière à l'étude des rétrovirus, en commençant par la découverte des rétrovirus endogènes, chez les oiseaux, il y a trente ans. Il a tout d'abord montré que CD4 est le principal site récepteur bloquant du VIH et amorcé des études des réactions anticorps neutralisantes chez les patients infectés par le HTLV et le VIH. Plus tôt cette année, son groupe de recherche a signalé un nouveau rétrovirus humain exogène, HRV-5. Il a aussi beaucoup étudié les rétrovirus endogènes (héréditaires) chez plusieurs espèces-hôtes, dont les êtres humains.

D^{re} Clara Witt
Organisation mondiale de la santé (OMS)
Genève, Suisse

Clara Witt a obtenu son baccalauréat (1972) et sa maîtrise (1975) en relations internationales de la John Hopkins University. Elle a ensuite étudié la médecine vétérinaire à la University of Pennsylvania et obtenu

son diplôme dans cette discipline en 1981. La D^{re} Witt a poursuivi ses études à la John Hopkins University en vertu d'un internat de médecine comparatif (1982), en médecine et chirurgie des petits animaux au Animal Medical Center et obtenu ensuite une bourse de recherches postdoctorales (1989) en immunologie et maladies infectieuses. La certification professionnelle de la D^{re} Witt englobe médecin agrégée de l'American College of Veterinary Preventive Medicine (1991) et médecin agrégée de l'American College of Laboratory Animal Medicine (1989).

De février 1989 à septembre 1995, la D^{re} Witt était chef de la section de médecine animale en laboratoire, Office of Laboratory Animal Science (OLAS) au National Cancer Institute, à Bethesda, au Maryland. Sous la direction générale du directeur de l'OLAS, elle était responsable des activités et de la direction de la section de médecine animale en laboratoire, l'une des trois sections de bureau qui administrent le programme interne d'utilisation et de soins des animaux. Elle était aussi chargée de l'intégration des activités de section avec celles des autres sections pour assurer des activités d'élevage et de soins des animaux opportunes et coordonnées.

Depuis novembre 1995, la D^{re} Witt offre ses compétences, sa direction et ses conseils en zoonotique, en prévention et contrôle des maladies infectieuses et en médecine des animaux de laboratoire et questions de science aux cadres supérieurs de l'administration centrale de l'Organisation mondiale de la santé, à Genève, en Suisse et au Centre international de recherche sur le cancer, à Lyon, en France, en politique et personnel de programmation.

*D^r Jim Wright, fils
Professeur de pathologie
Dalhousie University
Halifax, Nouvelle-Écosse*

James R. Wright, fils, est pathologiste infantile et périnatal au Izaak Walton Killam/Grace Health Centre, professeur de pathologie et professeur agrégé de chirurgie au département de médecine de la Dalhousie University, à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Le D^r Wright a reçu un doctorat en médecine et un doctorat en pathologie expérimentale, une maîtrise en histoire médicale et un baccalauréat ès sciences en zoologie de l'Ohio State University, à Columbus, dans l'Ohio. Il a terminé une résidence en anatomie pathologique et un programme postdoctoral commandité par les NIH en diabète expérimental avec le D^r Paul E. Lacy, tous deux au Washington University School of Medicine à St. Louis. Ceci a été suivi de stages en pathologie infantile et périnatale à l'IWK Children's Hospital et à la Grace Maternity Hospital, à Halifax. Le D^r Wright a beaucoup publié sur le diabète expérimental et la transplantation d'îlots pancréatiques.

PROGRAMME DU FORUM

Le jeudi 6 novembre

18 h - 19 h **Réunion des présidents et des rapporteurs**

19 h 30 - 22 h **Réception et inscription**

Le vendredi 7 novembre

7 h - 8 h **Inscription**

Séance plénière -I- **Aperçu**

8 h - 8 h 10 **Accueil**

D^r Peter Ganz, hôte du Forum, directeur intérimaire, Division du sang et tissus, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, Ottawa, Ontario

8 h 10 - 8 h 20 **Introduction**

M. Dann Michols, directeur général, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, Ottawa, Ontario

8 h 20 - 8 h 50 **Buts et objectifs de la conférence**

D^r Peter Ganz, hôte du Forum, directeur intérimaire, Division du sang et tissus, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, Ottawa, Ontario

D^r Michael Gross, coprésident du Forum

Président du Groupe d'étude d'experts pour la xénotransplantation, Queen Elizabeth II Hospital, Halifax, Nouvelle-Écosse

D^{re} Margaret Somerville, coprésidente du Forum

Centre de Médecine, d'Éthique et de Droit de l'Université McGill, Montréal, Québec

8 h 50 - 9 h 10 **Portée de la xénotransplantation**

D^r Calvin Stiller, professeur de médecine, University of Western Ontario, London, Ontario

9 h 10 - 9 h 30	Aperçu de la nécessité de la xénotransplantation au Canada <i>D^r Gary Levy, directeur, Service de transplantation des multiples organes, The Toronto Hospital, Toronto, Ontario</i>
9 h 30 - 9 h 50	Rapport du Groupe d'étude d'experts sur les normes en matière de xénotransplantation <i>D^r Michael Gross, président du Groupe d'étude d'experts pour la xénotransplantation Queen Elizabeth II Hospital, Halifax, Nouvelle-Écosse</i>
9 h 50 - 10 h	Discussion
10 h - 10 h 15	Pause
Séance plénière -II-	Réunion d'experts sur les perspectives internationales
10 h 15 - 10 h 35	Approche américaine concernant la xénotransplantation <i>D^{re} Amy Patterson, Office of Therapeutics Research and Review, enter for Biologics Evaluation and Research, US PHS, Bethesda, Maryland</i>
10 h 35 - 10 h 55	Approche du Royaume-Uni concernant la xénotransplantation <i>D^{re} Lucy Thomas, directrice, Regulatory Affairs, Novartis/Imutran, Cambridge, Angleterre</i>
10 h 55 - 11 h 15	Nécessité d'harmoniser au niveau international <i>D^{re} Clara Witt, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse</i>
11 h 15 - 11 h 35	Revue des politiques internationales sur le consentement et les essais cliniques auprès de sujets humains aux fins de xénotransplantation <i>Professeure Bartha Maria Knoppers, Faculté de Droit, CRDP, Université de Montréal, Montréal, Québec</i>
11 h 35 - 11 h 55	Approche réglementaire du Canada concernant la transplantation <i>D^r Keith Bailey, directeur, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, Ottawa, Ontario</i>
11 h 55 - 12 h 10	Discussion
12 h 10 - 13 h 10	Déjeuner
Séance plénière -III-	Questions d'ordre scientifique, médical et éthique
13 h 10 - 13 h 30	Risques liés aux zoonoses <i>D^r Lorne Babiuk, directeur du Veterinary Infectious Disease Organization, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan</i>

- 13 h 30 - 13 h 50 **Rétrovirus endogènes du porc (REP)**
*D^r Robin Weiss, Institute of Cancer Research,
Londres, Angleterre*
- 13 h 50 - 14 h 10 **Barrières d'ordre immunologique à la xénotransplantation**
*D^r Fritz H. Bach, Beth Israel Deaconess Medical Centre et Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts*
- 14 h 10 - 14 h 30 **Utilisation conforme à l'éthique des animaux aux fins de traitement
médical**
*D^r Gilly Griffin, Conseil canadien de protection des animaux,
Ottawa, Ontario*
- 14 h 30 - 14 h 40 **Discussion**
- 14 h 40 - 15 h **Pause**
- 15 h - 17 h **Ateliers**
- Ateliers -A-** **Questions relatives à la xénotransplantation**
- A-1 Immunologie**
*Président : D^r Uri Galili, Allegheny University of the Health
Sciences, Philadelphie, Pennsylvanie*
- Rapporteur : D^r Bhagirath Singh, professeur, University of Western
Ontario, London, Ontario*
- A-2 Xénozooses**
*Présidente : D^{re} Louisa Chapman, Centers for Disease Control and
Prevention, Atlanta, Georgie*
- Rapporteur : D^r Harvey Artsob, Laboratoire de lutte contre la
maladie, Santé Canada, Ottawa, Ontario*
- A-3 Utilisation et soin des animaux**
*Président : D^r Donald Casebolt, Atlantic Veterinary College,
Charlottetown, Île-du-Prince-Édouard*
- Rapporteur : D^{re} Francine Lord, vétérinaire, Agence canadienne
d'inspection des aliments, Nepean, Ontario*
- A-4 Éthique relative aux patients**

Président : D^r John Dossetor, directeur, Bioethics Centre, University of Alberta, Edmonton, Alberta

Rapporteur : M. Michael Hudson, avocat-général, Secrétariat canadien du sang, Ottawa, Ontario

17 h **Clôture de la première journée**

18 h 30 - 21 h **Dîner**

Le samedi 8 novembre

8 h - 9 h **Sommaire des ateliers -A-**

Séance plénière -IV- **Essais cliniques et surveillance**

9 h - 9 h 20 **Essais cliniques dans la xénotransplantation**
D^r Daniel Salomon, directeur, Transplantation Research, Scripps Research Institute, La Jolla, Californie

9 h 20 - 9 h 35 **Pause**

9 h 35 - 9 h 50 **Registres des patients dans la surveillance des maladies**
D^{re} Maura Ricketts, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, Ottawa, Ontario

9 h 50 - 10 h 10 **Méthodes proposées pour la surveillance des patients**
D^r Khazal Paradis, Clinical Research, Novartis Pharma Ltd., Bâle, Suisse

10 h 10 - 10 h 30 **Expérience initiale dans la surveillance des essais cliniques**
D^r Loan Tran, directeur, Regulatory Affairs, Genzyme, Cambridge, Massachusetts

10 h 30 - 10 h 50 **US PHS National Xenotransplantation Registry Database Pilot Study**
M^{me} Tina Moulton, Office of Therapeutics Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, US PHS, Bethesda, Maryland

10 h 50 - 11 h **Discussion**

11 h - 13 h

Ateliers -B- **Aperçu de la xénotransplantation**

B-1 Surveillance et registres des patients

Président : D^r Jay Fishman, Harvard Medical School et
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Rapporteur : D^r Robert Kauffman, Bio Transplant Inc.,
Charlestown, Massachusetts

B-2 Essais cliniques

Président : D^r David Grant, London Health Science Centre -
University Campus, London, Ontario

Rapporteur : D^r Francis Rolleston, Conseil de recherches
médicales, Ottawa, Ontario

B-3 Comités de révision déontologiques

Président : D^r Henry Dinsdale, président du Conseil national de
la bioéthique en recherche chez les sujets humains,
Kingston, Ontario

Rapporteur : M^{me} Ann Bourke, Direction générale des politiques et
de la consultation,
Santé Canada, Ottawa, Ontario

B-4 Normes et dépistage

Président : D^r Jim Wright, professeur de pathologie, Dalhousie
University et Isaac Walton Killam - Grace Health
Centre, Halifax, Nouvelle-Écosse

Rapporteur : D^r William Freeland, Bureau des matériels médicaux,
Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada,
Ottawa, Ontario

13 h - 14 h

Déjeuner

14 h - 15 h

Sommaire des ateliers -B-

Séance plénière -V-

Perspectives sur la xénotransplantation

15 h - 16 h 15

Discussion du groupe d'experts et table ronde

Coprésident(e)s : **D^r Michael Gross et D^{re} Margaret Somerville**

*D^r Gross, président du Groupe d'étude d'experts pour la
xénotransplantation, Queen Elizabeth II Hospital, Halifax,
Nouvelle-Écosse,*

*D^{re} Somerville, Centre de Médecine, d'Éthique et de Droit de
l'Université McGill, Montréal, Québec*

	<i>Membres :</i>	D ^r Peter Ganz, <i>Directeur intérimaire, Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, Ottawa, Ontario</i>
<i>en</i>		D ^r Henry Dinsdale, <i>Président du Conseil national de la bioéthique recherche chez les sujets humains, Kingston, Ontario</i>
		M ^{me} Frances Rodenburg <i>Directrice exécutive, Fédération des sociétés canadiennes d'assistance aux animaux, Ottawa, Ontario</i>
		D ^r Paul Greig <i>Directeur du programme de transplantation du rein, The Toronto Hospital, Toronto, Ontario</i>
		D ^{re} Lucy Thomas <i>Directrice, Regulatory Affairs, Imutran Ltd., Cambridge, Angleterre</i>
		M ^{me} Susan McCabe <i>Receveuse, Toronto, Ontario</i>
16 h 15 - 16 h 30		Observations de clôture <i>D^r Michael Gross et D^{re} Margaret Somerville, coprésidents</i>
16 h 30		Clôture du Forum <i>D^r Peter Ganz, hôte du Forum</i>

**Le Programme des produits thérapeutiques tient à remercier les organismes parrains
suivant pour leur appui financier à ce Forum:**

Novartis Pharma Canada Incorporated

The Canadian Food Inspection Agency

Genzyme Corporation

Septembre, 1998