

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant, conservent néanmoins la liberté reconnue au titulaire du droit d'auteur de diffuser, éditer et utiliser commercialement ou non ce travail. Les extraits substantiels de celui-ci ne peuvent être imprimés ou autrement reproduits sans autorisation de l'auteur.

L'Université ne sera aucunement responsable d'une utilisation commerciale, industrielle ou autre du mémoire ou de la thèse par un tiers, y compris les professeurs.

NOTICE

The author has given the Université de Montréal permission to partially or completely reproduce and diffuse copies of this report or thesis in any form or by any means whatsoever for strictly non profit educational and purposes.

The author and the co-authors, if applicable, nevertheless keep the acknowledged rights of a copyright holder to commercially diffuse, edit and use this work if they choose. Long excerpts from this work may not be printed or reproduced in another form without permission from the author.

The University is not responsible for commercial, industrial or other use of this report or thesis by a third party, including by professors.

Université de Montréal

La sécurité des xénogreffons : une normativité à bâtir

par

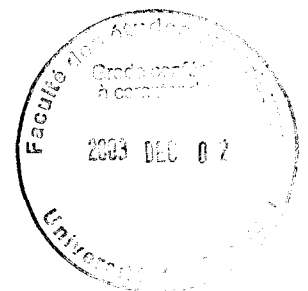
Sonia Claprood

Faculté de droit

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en droit (LL.M.)
Option droit, biotechnologies et société

Août 2002

© Sonia Claprood, 2002



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

La sécurité des xénogreffons : une normativité à bâtir

présenté par :

Sonia Claprood

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Bartha Maria Knoppers
Président-rapporteur

Thérèse Leroux
Directrice de recherche

Pauline Roy
Membre du jury

RÉSUMÉ

La xénotransplantation, soit la transplantation de cellules, de tissus ou d'organes d'origine animale chez l'homme, est envisagée comme solution à la pénurie d'organes. Toutefois, cette technologie pourrait être à l'origine de nouvelles maladies. D'où la nécessité d'avoir des mesures visant tant la santé des animaux fournisseurs que la qualité et la sécurité des xénogreffons pour minimiser les risques de transmission de maladies de l'animal à l'homme, appelées zoonoses. L'objet de ce mémoire est de vérifier si les normes existantes au Canada et au Québec sont appropriées pour assurer la sécurité des receveurs et de la population.

Nous avons d'abord examiné les normes susceptibles de s'appliquer à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux fournisseurs. Ne visant que les maladies connues, elles ne répondent pas aux spécificités de la xénotransplantation. Quant aux xénogreffons, leur qualification pose problème : drogues ou instruments. Cette incertitude pourrait affecter l'uniformité des décisions relatives à leur qualité et à leur sécurité. Nous avons aussi étudié la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*. Cette dernière pourrait certes pallier la situation d'inadéquation de l'encadrement normatif existant au Canada. Une comparaison de cette norme canadienne avec les recommandations de l'OMS et les mesures en place aux États-Unis nous permet de suggérer comment la bonifier. Il ressort de notre étude que l'encadrement normatif canadien visant la sécurité des xénogreffons demeure à bâtir. Un élément essentiel à considérer dans son élaboration est la nécessité d'instaurer des systèmes de contrôle adéquats et compatibles à l'échelle planétaire.

Mots clés :

Droit, éthique, normativité, contrôle de qualité, santé des animaux, santé publique, sécurité, transplantation d'organes, xénotransplantation, zoonoses

SUMMARY

Xenotransplantation that is, the transplantation of non-human animal cells, tissues and organs into humans, is considered a solution to the organ shortage problem. However, this technology could be the source of new diseases; therefore, it is necessary to have measures aimed at assuring the health of animal donors as well as the quality and safety of the xenografts in order to minimize the risks of disease transmission from animal to human, called xenozoonosis. The subject of this master's thesis is to verify if the standards that exist in Canada and in Quebec are appropriate to assure the safety of the recipients and the population.

In the first place, we have examined the standards that could apply to the surveillance and control of the health of animal donors. These standards that apply to known diseases do not meet the specificities of xenotransplantation. As for the xenografts, their qualification is problematic: drugs or medical devices? This possibility of a double status could affect the uniformity of the decisions relative to their quality and safety. We have also studied the *Proposed Canadian Standard for Xenotransplantation*. The latter may resolve the unsuitability of normative standards that exists in Canada. A comparison of such a Canadian standard with the WHO recommendations and the measures in place in the United States allows us to recommend on how to improve it. Our study reveals that a Canadian normative standard that focuses on the security of the xenografts is still to be implemented. An essential element to be considered in its development, is the need to establish a worldwide compatible and suitable control system.

Keywords:

Law, ethics, norms, quality control, health of the animals, public health, safety, organ transplantation, xenotransplantation, xenozoonosis

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE LIMINAIRE : Les aspects scientifiques de la xénotransplantation	13
PREMIÈRE PARTIE : L'encadrement normatif potentiellement applicable aux animaux fournisseurs de xénogreffons	23
Chapitre 1 : Le droit positif canadien et québécois	24
Section 1- Au fédéral : la <i>Loi sur la santé des animaux</i> et le <i>Règlement sur la santé des animaux</i>	25
A- Le champ d'application de la <i>Loi sur la santé des animaux</i> et du <i>Règlement sur la santé des animaux</i>	25
B- Les mesures visant la surveillance et le contrôle de la santé des porcs	27
1- Les mesures applicables lorsque les animaux sont sur le territoire canadien	27
a)- Les mesures relatives aux « maladies »	28
b)- Les mesures relatives aux « maladies transmissibles »	32
c)- Les mesures relatives aux maladies à déclaration obligatoire	34
2- Les exigences légales applicables aux animaux fournisseurs de xénogreffons importés	36
a)- Les exigences applicables à l'importation d'animaux fournisseurs porteurs d'agents zoopathogènes	37

b)- Les exigences applicables à l'importation d'animaux fournisseurs qui ne sont pas porteurs d'agents zoopathogènes	38
C- L'adéquation des mesures prévues à la <i>Loi sur la santé des animaux</i> et au <i>Règlement sur la santé des animaux</i> aux animaux fournisseurs de xénogreffons	41
Section 2- Au Québec : la <i>Loi sur la protection sanitaire des animaux</i>	43
A- Le champ d'application de la <i>Loi sur la protection sanitaire des animaux</i>	44
B- Les mesures visant la surveillance et le contrôle de la santé des porcs	45
C- L'adéquation des mesures prévues à la <i>Loi sur la protection sanitaire des animaux</i> aux animaux fournisseurs de xénogreffons	50
Chapitre II : Autres documents, manuels, guides et codes de pratiques.....	51
Section 1- Les manuels et les lignes directrices du Conseil canadien de protection des animaux	52
Section 2- Le manuel et le code de pratiques de l'industrie porcine ...	55
Conclusion	59
DEUXIÈME PARTIE : L'encadrement normatif applicable aux xénogreffons	61
Chapitre I : Le problème de la qualification des xénogreffons : « drogue » ou « instrument » selon la <i>Loi sur les aliments et drogues</i> ?	62
Chapitre II : Les mesures de contrôle de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des « drogues » et des « instruments » possiblement applicables aux xénogreffons	64

Section 1- Le développement d'un nouveau xéno greffon grâce à l'expérimentation	66
Section 2- La mise en marché d'un xéno greffon	77
Section 3- Les systèmes d'assurance de qualité lors de la fabrication d'un xéno greffon	82
A- Le contrôle de la qualité des drogues et des instruments médicaux	83
1- L'assurance qualité et les drogues	83
2- L'assurance qualité et les instruments médicaux	84
B- Le pouvoir gouvernemental de contrôle de la qualité	86
Section 4- Les règles propres aux drogues d'origine biologique	86
Conclusion	89
TROISIÈME PARTIE : La normativité propre à la xénotransplantation	92
Chapitre I : La normativité canadienne propre à la xénotransplantation : la <i>Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation</i>	96
Section 1- Les mesures applicables aux animaux fournisseurs de xéno greffons	96
Section 2- Les mesures applicables aux xéno greffons	103
Section 3- Analyse et commentaires	108
Chapitre II : Systèmes normatifs étrangers	111
Section 1- La normativité propre à la xénotransplantation proposée par l'Organisation mondiale de la Santé	112
Section 2- La normativité américaine propre à la xénotransplantation	119
A- Survol historique de l'élaboration de l'encadrement normatif américain	120

B- Analyse et commentaires	122
1- Les mesures applicables aux animaux fournisseurs de xénogreffons	123
2- Les mesures applicables aux xénogreffons	127
CONCLUSION	131
TABLE DE LA LÉGISLATION	140
TABLE DES JUGEMENTS	141
TABLE DES TEXTES NORMATIFS	142
BIBLIOGRAPHIE	146

LISTE ALPHABÉTIQUE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

A.C.F.	Arrêts de la Cour fédérale (Quicklaw)
ADN	Acide désoxyribonucléique
al.	alinéa(s)
Am. J. Kidney Dis.	American Journal of Kidney Diseases
Am. J. Physiol. Renal Physiol.	American Journal of Physiology – Renal Physiology
Ann. Rev. Med.	Annual Review of Medicine
AQC	Assurance qualité canadienne
art.	article(s)
BETA	Bulletin of Experimental Treatments for AIDS
BMJ	British Medical Journal
Blood Purif.	Blood Purification
BPF	bonnes pratiques de fabrication
c.	chapitre (léislation) ; contre (jurisprudence)
C.A.	Cour d'appel (du Québec) ou Recueils de la Cour d'appel
C.A.F.	Cour d'appel fédérale
C.A.Ont.	Cour d'appel de l'Ontario
C.c.Q.	Code civil de Québec
CDER	Centre for Drug Evaluation and Research
CCPA	Conseil canadien de protection des animaux
CCS	Conseil Consultatif des sciences
Cell Tissue Res.	Cell and Tissue Research
C.F.	Cour fédérale

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.	Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology
Clin. Microbiol. Rev.	Clinical Microbiology Review
CMAJ	Canadian Medical Association Journal
CORR	Canadian Organ Replacement Register
C.P.	Recueils de la Cour provinciale
C.R.C.	Codification des Règlements du Canada
Crit. Care Nurse	Critical Care Nurse
Curr. Opin. Immunol.	Current Opinion in Immunology
C.S.	Cour supérieure ou Recueils de la Cour supérieure
déc.	décembre
dir.	directeur de l'édition
D.L.R.	Dominion Law Reports
éd.	édition
FDA	Food and Drug Administration
Fed. Reg.	Federal Register
Gaz. Can.	Gazette du Canada
G.O.	Gazette officielle du Québec
Health L. Rev.	Health Law Review
IOM	Institute of Medicine
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
ISO	International Organization for Standardization
JAMA	Journal of the American Medical Association
J. Clin. Pathol.	Journal of Clinical Pathology
J. Contemp. Health Law Policy	Journal of Contemporary Health Law and Policy

J.O.	Journal officiel de la République française
J. Virol.	Journal of Virology
L.C.	Lois du Canada
L.Q.	Lois du Québec
L.R.C.	Lois révisées du Canada
L.R.Q.	Loi refondues du Québec
Med. J. Aust.	Medical Journal of Australia
Med. Law Rev.	Medical Law Review
Nat. Biotechnol.	Nature Biotechnology
OCDE/OECD	Organisation de coopération et de développement économiques/Organisation for Economic Co-operation and Development
OMS/WHO	Organisation mondiale de la Santé/World Health Organization
p.	page(s)
par.	paragraphe(s) de décisions
Pathol. Biol.	Pathologie Biologie
R.C.S.	Recueils de la Cour suprême du Canada
R.G.D.	Revue générale de droit
R.J.Q.	Recueils de jurisprudence du Québec
R.R.A.	Recueils de droit en responsabilité et assurance
R.R.Q.	Règlements refondus du Québec
SCECIM	Système canadien d'évaluation de la conformité des instruments médicaux
SIDA	syndrome immuno-déficitaire acquis
t.	tome
Transplant. Proc.	Transplantation Proceedings

U.S.C	United States Code
VIH	virus d'immunodéficience humaine
vol.	volume

REMERCIEMENTS

Plusieurs personnes m'ont apporté un appui important tout au long de la rédaction de ce mémoire.

Je désire d'abord remercier ma directrice de recherche Madame Thérèse Leroux pour sa grande patience et sa disponibilité. Ses conseils m'ont permis d'avancer de façon judicieuse dans ce travail.

Ma famille a également été un appui important pour moi. Un merci particulier à mes parents, Lise et Yves, qui m'ont soutenue tout au long de ce travail. Je veux également remercier ma sœur Josée et mes deux nièces, Anne-Sophie et Audrey, qui m'ont permis de me changer les idées pendant les jours plus difficiles.

Je veux également remercier mon copain Martin et mes amies qui ont supporté mes sautes d'humeur et ont su m'écouter lorsque j'avais besoin de me confier. Un merci particulier à Véronique et Marie-Hélène.

Je ne pourrais terminer en passant sous silence l'aide précieuse que m'ont apportée M^{adame} Francine Brûlé, Madame Micheline Renaud ainsi que le personnel de la bibliothèque de droit.

De par leur présence, leur soutien et leur disponibilité, ils ont tous participé à la réalisation de ce mémoire.

INTRODUCTION

Les premières transplantations tissulaires humaines remontent au XIX^e siècle. Il faut toutefois attendre le début du XX^e siècle et l'avancement des techniques chirurgicales pour voir les premières tentatives de transplantation d'organes vascularisés¹. Les recherches sur le système immunitaire humain et l'avancement des connaissances dans ce domaine durant la période de la deuxième guerre mondiale et les années subséquentes ont été une étape cruciale pour la technique de la transplantation². Plusieurs greffes de reins ont été réalisées et les résultats toujours plus encourageants dans ce domaine ont suscité la réalisation de transplantation d'autres organes comme le foie, le poumon, le pancréas et enfin le cœur³. Dans les années 1980, la mise sur le marché de la cyclosporine, un médicament anti-rejet très efficace, a permis une amélioration considérable du taux de succès de la technique de la transplantation d'organes. Les transplantations de foie et de cœur sont alors devenues des techniques viables⁴.

Les développements dans les techniques associées aux transplantations d'organes et les nouveaux médicaments anti-rejet font qu'aujourd'hui, la plupart des transplantations d'organes ne sont plus considérées comme des techniques expérimentales⁵, mais comme le traitement le plus approprié pour les patients souffrants d'insuffisance organique sévère, leur redonnant une meilleure qualité de vie⁶. Cette situation provoque une demande toujours grandissante d'organes pour la

¹ Thomas A. GONWA, « Transplantation », (2000) 35 *Am. J. Kidney Dis.* S153, S153.

² *Id.*, S153 et S154.

³ *Id.*, S155. La première transplantation cardiaque fut réalisée en 1967. Cependant, vu les résultats plus que médiocres obtenus par cette technique, elle fut abandonnée et reprise douze ans plus tard alors que des thérapies d'immunosuppression plus efficaces furent développées.

⁴ *Id.*, S154 et S155.

⁵ Contrairement à la plupart des transplantations d'organes, la greffe d'intestin est toujours considérée comme une technique expérimentale : COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, « Chapitre 2-Aperçu », dans COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, *Le don et la transplantation d'organes et de tissus : une approche canadienne*, avril 1999, [En ligne] <http://www.parl.gc.ca/InfoComDoc/36/1/HEAL/studies/Reports/healrp05/12-ch2-f.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁶ M.J. GODDARD, J.E. FOWERAKER, J. WALLWORK, « Xenotransplantation-2000 », (2000) 53 *J. Clin. Pathol.* 44, 44; T.A. GONWA, *loc.cit.*, note 1, S153.

transplantation amenant une pénurie dans plusieurs pays, le nombre de personnes en attente étant plus élevé que la quantité d'organes disponibles⁷.

Dans son rapport émis en 1999, le Comité permanent de la santé, chargé d'étudier la situation des dons d'organes et de tissus au Canada conclut ainsi :

« Le Canada se trouve actuellement dans une situation grave sur le plan des dons et des greffes d'organes et de tissus. Malgré son excellente réputation en matière de transplantation, le nombre extrêmement faible de donneurs d'organes se traduit par des listes d'attente sans cesse plus longues. »⁸

En effet, les chiffres confirment la gravité de la situation au Canada. Entre 1991 et 2000, le nombre de transplantations d'organes réalisées a augmenté de 43 % passant de 1276 à un total de 1820⁹. Cependant, le nombre de personnes en attente d'une greffe est passé d'un total de 1830 patients en 1991 à 3901 en 2001¹⁰. Quant au nombre de donneurs cadavériques d'organes, il est passé de 330 en 1992 à 470 en 2000¹¹. Le nombre de donneurs vivants a également subi une augmentation passant de 149 en 1992 à un total de 406 en 2000¹². Malgré ces légères hausses du nombre de donneurs, nous pouvons constater que la disponibilité est loin de répondre à la demande. La situation dans la province de Québec n'est guère plus réjouissante. En effet, le nombre de patients en attente d'organes au Québec est passé de 514 patients

⁷ Valter D. GARCIA, « Financial and Legislative Issues », (1997) 29 *Transplant. Proc.* 3256, 3256; M.J. GODDARD, J.E. FOWERAKER, J. WALLWORK, *loc.cit.*, note 6, 44.

⁸ COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, « Chapitre 6-Conclusion », dans COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, *Le don et la transplantation d'organes et de tissus : une approche canadienne*, avril 1999, [En ligne]. <http://www.parl.gc.ca/InfoComDoc/36/1/HEAL/studies/Reports/healrp05/16-ch6-f.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁹ INSTITUT CANADIEN D'INFORMATION SUR LA SANTÉ, *Rapport préliminaire pour la dialyse et la transplantation 2002. Statistiques préliminaires sur l'insuffisance rénale et la transplantation d'organes solides au Canada 2002*, 2002, [En ligne]. http://secure.cihi.ca/cihiweb/fr/downloads/reports_corr2002prelim_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p.1-10, tableau 3 du document (p. 23 de 184 du format pdf).

¹⁰ *Id.*, p. 1-22, tableau 7 du document (p. 35 de 184 du format pdf).

¹¹ *Id.*, p. 1-1, tableau 1 du document (p. 14 de 184 du format pdf).

¹² CANADIAN INSTITUTE OF HEALTH INFORMATION, *Organ Transplant, Waiting List and Donation : Summary Statistics for 2000 from CORR*, June 2001, [En ligne]. http://secure.cihi.ca/cihiweb/en/downloads/bl_corrjune2001_e.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p.9, figure 4 du document (p. 9 de 10 du format pdf).

en 1995 à 925 patients en 2002¹³ ce qui représente une augmentation d'environ 80 %. La modeste augmentation d'environ 9 % du nombre de donneurs entre 1995 et 2002, qui est passé de 117 à un total de 127¹⁴ est en grande partie responsable de la situation d'encombrement sur les listes d'attente. Face à la situation de pénurie d'organes, certaines solutions sont envisagées afin d'en accroître la disponibilité.

Tout d'abord, certaines solutions visent l'accroissement du nombre de donneurs. Les régimes québécois et canadien de prélèvement d'organes sont actuellement basés sur le principe de l'« opting-in ». Seuls peuvent être prélevés les organes d'un donneur ayant consenti de façon expresse au prélèvement avant son décès ou, en l'absence d'expression de sa volonté, lorsque sa famille y consent¹⁵. L'adoption d'un régime de consentement présumé ou principe d'« opting-out », impliquant que toute personne est présumée avoir consenti au don de ses organes ou de tissus si elle n'a pas exprimé son refus durant sa vie¹⁶, est évoqué comme solution à la pénurie d'organes¹⁷.

¹³ QUÉBEC-TRANSPLANT, *Les statistiques comparatives pour le Québec (31 décembre). Nombre de patients en attente d'organes*, [En ligne]. http://www.quebec-transplant.qc.ca/stats_att.htm (Page consultée le 19 juillet 2003).

¹⁴ QUÉBEC-TRANSPLANT, *Les statistiques comparatives pour le Québec (31 décembre). Nombre de références et de donneurs*, [En ligne]. http://www.quebec-transplant.qc.ca/stats_ref.htm (Page consultée le 19 juillet 2003).

¹⁵ **Au Canada** : COMMISSION DE RÉFORME DU DROIT DU CANADA, *Prélèvement et utilisation médicale de tissus et d'organes humains*, Ottawa, Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1992, p. 151-154.

Au Québec : Thérèse LEROUX, « Intégrité, dignité et don d'organes : les modalités du consentement en droit québécois », dans Jocelyne SAINT-ARNAUD (dir.), *L'allocation des ressources rares en soins de santé : l'exemple de la transplantation d'organes*, Montréal, Association canadienne-française pour l'avancement des sciences, 1997, p. 41, aux pages 45-50. La planification du don d'organes *post mortem* au Québec est prévue aux articles 43 al. 1 et 44 al. 1 du *Code civil du Québec*, L.Q. 1991, c. 64. L'article 43 al. 1 C.c.Q. énonce que : « Le majeur ou le mineur âgé de quatorze ans et plus peut, dans un but médical ou scientifique, donner son corps ou autoriser sur celui-ci le prélèvement d'organes ou de tissus. ». De son côté, l'article 44 al. 1 C.c.Q. prévoit : « À défaut de volontés connues ou présumées du défunt, le prélèvement peut être effectué avec le consentement de la personne qui pouvait ou aurait pu consentir aux soins ». Ces personnes sont : le mandataire, le tuteur, le curateur ou à défaut de tels représentants, le consentement est donné par le conjoint, un proche parent ou par une personne qui présente un intérêt particulier pour le majeur : C.c.Q., art. 15.

¹⁶ COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, « Chapitre 3-Principaux facteurs à prendre en compte dans une approche nationale », dans COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, *Le don et la transplantation d'organes et de tissus : une approche canadienne*, avril 1999, [En ligne]. <http://www.parl.gc.ca/InfoComDoc/36/1/HEAL/studies/Reports/healrp05/13-ch3-f.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003); T. LEROUX, *loc. cit.*, note 15, 45; Jean-Marie MANTZ, « Transplantations et greffes d'organes et de tissus : le point de la question », dans Jean-Louis BAUDOUIN (dir.), *Droits de la personne : « Les bio-droits »*. Aspects nord-américains et européens, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1996, p. 91, à la page 100.

Cependant, une comparaison entre le taux de donneurs au Canada et celui de la France¹⁸, pays ayant opté pour le régime de consentement présumé¹⁹ démontre que l'adoption d'un tel régime ne constitue peut-être pas la meilleure solution. En plus, la population canadienne ne préconise pas un tel changement, bien qu'elle souhaite être sensibilisée au besoin réel d'organes²⁰.

Dans son rapport, le Comité permanent de la santé a émis certaines recommandations afin d'accroître le nombre de donneurs et, par le fait même, la disponibilité des organes. En se basant sur l'expérience espagnole, il envisage la création d'un organisme responsable de la coordination des services associés à la transplantation²¹. La situation de l'Espagne est révélatrice quant à l'influence que peut avoir la mise sur pied d'un organisme de coordination des éléments constituant la chaîne don-greffe sur le don d'organes. Depuis la création d'une organisation nationale des transplantations en Espagne, le taux de donneurs est passé de 14,3 à 31,5 donneurs

¹⁷ Fady MOUSTARAH, « Organ Procurement : Let's Presume Consent », (1998) 158 *CMAJ* 231.

¹⁸ Les taux de donneurs cadavériques par million d'habitants établis pour le Canada et la France entre 1995 à 2001 démontrent que la situation française est relativement comparable à celle du Canada :

1995	Canada	14,4%	France	15,5%
1996	Canada	14,7%	France	15,1%
1997	Canada	15,1%	France	15,0%
1998	Canada	14,4%	France	16,9%
1999	Canada	13,8%	France	16,2%
2000	Canada	15,4%	France	16,2%
2001	Canada	13,5%	France	17,8%

QUÉBEC-TRANSPLANT, *Les statistiques comparatives pour le Québec (31 décembre). Comparaison de taux de donneurs cadavériques par million de population (mondial)*, [En ligne]. http://www.quebec-transplant.qc.ca/stats_tpmp.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

¹⁹ Depuis 1976, la France a adopté un régime de consentement présumé : *Loi no 76-1181 du 22 déc. 1976 relative aux prélèvements d'organes*, J.O. 23 déc. 1976, p. 7365, art. 2; Anne LANGLOIS, « Altruisme, rapport à son corps et rapport au corps social dans le « don » d'organes *post mortem* », dans Jocelyne SAINT-ARNAUD (dir.), *L'allocation des ressources rares en soins de santé : l'exemple de la transplantation d'organes*, Montréal, Association canadienne-française pour l'avancement des sciences, 1997, p. 183, à la page 185; J.-M. MANTZ, *loc. cit.*, note 16, 100.

²⁰ COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, *loc. cit.*, note 16 : « On a affirmé que les Canadiens s'opposeraient à un tel système et qu'en outre rien ne prouve qu'il favorise substantiellement le don d'organes dans les pays où il est appliqué. En l'absence de preuve, le Comité ne peut imaginer que le milieu médical ou juridique serait favorable à ce système »; ASSOCIATION CANADIENNE DE SANTÉ PUBLIQUE, *La transplantation de l'animal à l'humain : le Canada doit-il donner son feu vert? Consultation publique sur la xénotransplantation*, rapport final, décembre 2001, [En ligne]. <http://www.xeno.cpha.ca/francais/finalrep/reportf.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 11, 20, 21 et 35 du document (p. 20, 29, 30 et 44 de 60 du format pdf)

²¹ COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, *loc. cit.*, note 16.

par millions entre 1990 et 1998²². Le Comité permanent de la santé suggère également la mise en œuvre de campagnes d'information et de sensibilisation du public et des professionnels de la santé afin que les donneurs potentiels et leur famille comprennent mieux les enjeux liés à la transplantation²³. Plus récemment, le Conseil canadien pour le don et la transplantation d'organes a été formé afin de proposer des recommandations pour l'adoption d'une stratégie canadienne visant à favoriser le don d'organes au pays et à améliorer le système de transplantation au Canada²⁴.

Compte tenu des limites du don entre humains, d'autres solutions sont envisagées. Le développement d'organes artificiels comme le cœur mécanique²⁵ ou le rein artificiel sont explorés comme avenues pour pallier la pénurie d'organes. Bien que la dialyse rénale soit un exemple d'organe artificiel relevant maintenant de la thérapie courante, elle constitue une alternative temporaire à la transplantation d'organes²⁶. De plus, cette technologie médicale impose encore aujourd'hui d'importantes restrictions à la qualité de vie des patients²⁷. En ce qui a trait aux organes artificiels, autre que la dialyse rénale, des recherches supplémentaires sont nécessaires avant qu'ils deviennent de nouvelles sources thérapeutiques d'organes²⁸.

L'utilisation de cellules souches adultes ou embryonnaires²⁹ constitue une autre solution à la situation de pénurie d'organes envisagée par le domaine médicale.

²² *Id.*

²³ *Id.*

²⁴ SANTÉ CANADA, *Le ministre Rock dévoile la composition du Conseil canadien pour le don et la transplantation*, 20 août 2001, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/2001/2001_93f.htm (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁵ Jack G. COPELAND, « Mechanical Assist Device; My Choice: the CardioWest Total Artificial Heart », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1523; Patrick M. McCARTHY et William A. SMITH, « Mechanical Circulatory Support – a Long and Winding Road », (2002) 295 *Science* 998, 998; NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Animal-to-Human Transplant: the Ethics of Xenotransplantation*, Londres, 1996, p. 17-20.

²⁶ COMMISSION DE RÉFORME DU DROIT DU CANADA, *op. cit.*, note 15, p. 24.

²⁷ *Id.*, p. 24 et 25.

²⁸ Jack G. COPELAND, « Problems with Mechanical Devices », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1525; Bärbel HÜSING et Lucienne REY, « La xénogreffe sous toutes ses suture », (1999) 320 *La Recherche* 58, 65 ; P.M. McCARTHY et W.A. SMITH, *loc. cit.*, note 25, 998.

²⁹ Will W. MINUTH, Michael SITTINGER et Sabine KLOTH, « Tissue Engineering : Generation of Differentiated Artificial Tissues for Biomedical Applications », (1998) 291 *Cell Tissue Res.* 1; Laurel R. SIEGEL, « Re-engineering the Laws of Organ Transplantation », (2000) 49 *Emory Law Journal*

Cependant, leur utilisation requiert encore énormément de recherches avant d'être reconnue comme la solution satisfaisante à la pénurie d'organes³⁰.

C'est dans ce contexte que les animaux sont sérieusement considérés comme source possible de cellules, de tissus et d'organes vivants, aussi appelés xénogreffons. En effet, la xénotransplantation, c'est-à-dire la transplantation entre deux espèces différentes³¹, pourrait s'avérer une alternative efficace à la pénurie d'organes humains : elle permettrait la constitution d'une réserve constante de xénogreffons disponibles et elle favoriserait la planification des opérations médicales liées aux greffes³².

De prime abord, les primates³³ ont été identifiés comme fournisseurs possibles de xénogreffons. Toutefois, leur utilisation est normalement mise de côté, entre autres, pour des raisons pratiques vu le nombre restreint d'animaux disponibles comme source d'organes, mais surtout pour des raisons de santé publique vu le risque élevé de transmission de maladies à l'homme³⁴. Les porcs sont considérés comme étant

917, 923-926; Joseph P. VACANTI et Robert LANGER, « Tissue Engineering : the Design and Fabrication of Living Replacement Devices for Surgical Reconstruction and Transplantation », (1999) 354 *Lancet* 32. Cependant, l'utilisation des cellules souches embryonnaires pose certains problèmes sur le plan éthique. Voir à cet effet : INSTITUTS DE RECHERCHE EN SANTÉ DU CANADA, *Recherche sur les cellules souches pluripotentes humaines : recommandations pour les recherches subventionnées par IRSC*, rapport final, janvier 2002, [En ligne]. http://www.cihr-irsc.gc.ca/publications/ethics/stem_cell/stem_cell_recommendations_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003).

³⁰ Laura E. NIKLASON et Robert LANGER, « Prospects for Organ and Tissue Replacement », (2001) 285 *JAMA* 573, 575; NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *op. cit.*, note 25, p. 18 et 19; L.R. SIEGEL, *loc. cit.*, note 29, 926; J. P. VACANTI et R. LANGER, *loc. cit.*, note 29, 34.

³¹ M.J. GODDARD, J.E. FOWERAKER et J. WALLWORK, *loc. cit.*, note 6, 44.

³² M.J. GODDARD, J.E. FOWERAKER et J. WALLWORK, *loc. cit.*, note 6, 44. Notons que ceci s'avère problématique dans le cas de l'allotransplantation vu la courte durée de vie des organes humains vascularisés prélevés, surtout dans le cas du cœur (4 heures), des poumons (2 heures), le foie et le pancréas (8 heures), rendant nécessaire de procéder le plus rapidement possible à la transplantation sans possibilité de conservation ou de planification : COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, *loc. cit.*, note 5.

³³ Ronald BAKER, « FDA Approves Baboon Bone Marrow Transplant for AIDS Patients », (1995) 26 *BETA*, [En ligne]. <http://www.aegis.com/pubs/beta/1995/BE952615.html> (Page consultée le 19 juillet 2003); Bernard M. DICKENS, « Bone-Marrow Transplantation from Baboons to Humans : Where Will It Take Us? », (1996) *Options Politiques* 36.

³⁴ David K.C. COOPER, Bernd GOLLACKNER et David H. SACHS, « Will the Pig Solve the Transplantation Backlog? », (2002) 53 *Annu. Rev. Med.* 133, 136; Ganesh KUMAR, Bernard E. TUCH, Yi Mo DENG et William D. RAWLINSON, « Limiting potential infectious risks of

l'espèce animale privilégiée vu l'approvisionnement illimité de porcs comme source de xénogreffons, la possibilité de les modifier génétiquement ce qui ne peut être pour le moment réalisé chez les primates, mais surtout du fait que le risque d'infection du porc à l'homme peut être limité et plus facilement contrôlé³⁵.

Pour les fins de notre mémoire, la xénotransplantation signifie plus particulièrement l'implantation ou la transplantation de cellules, de tissus ou d'organes vivants de porcs chez l'homme, mais également toute perfusion d'organes porcins à l'extérieur du corps humain.

La xénotransplantation est une technologie médicale qui est toujours à l'état expérimental, plus particulièrement à l'étape préclinique. À ce jour certaines xénotransplantations de cellules³⁶ ou de perfusion extracorporelle³⁷ ont été réalisées à l'étranger. Toutefois, aucune demande d'autorisation de recherche clinique impliquant la transplantation d'organes vascularisés porcins n'a encore été faite au Canada³⁸. Pourtant, les différentes démarches entreprises par Santé Canada afin de recueillir l'opinion d'experts et de la population canadienne sur l'opportunité

transplantant insulin-producing pig cells into humans », (2002) 34 *Pathology* 178, 178; Norbert PERICO, Ariela BENIGNI et Giuseppe REMUZZI, « Xenotransplantation in the 21st Century », (2002) 20 *Blood Purif.* 45, 46; Jeffrey L. PLATT, « A Primer on Xenotransplantation », dans Jeffrey L. PLATT (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, 2001, p. 3, à la page 6.

³⁵ J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 6.

³⁶ Transplantation de cellules pancréatiques de porcs chez des patients souffrant de diabète en Suède : C.G. GROTH et M.E. BREIMER, « La xénotransplantation en Suède », (1999) 1 *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 156, 156;

³⁷ Au Québec en 1994, une perfusion extracorporelle de foie de porc a été réalisée. La patiente a été sous perfusion pendant quelques heures, le temps nécessaire pour trouver un foie humain disponible et compatible : Michelle COUDE-LORD, « On lui greffe un foie de porc », (18 mai 2000) *Le Journal de Montréal* 7, 7; **Perfusion extracorporelle de foie de porc** en Allemagne, en Italie, aux Pays-Bas, en Espagne, en Belgique et aux États-Unis : Jennifer COUZIN, « Wanted : Pig Transplants That Work », (2002) 295 *Science* 1008, 1008; Marlon F. LEVY, Jeffrey CRIPPIN, Steve SUTTON, George NETTO, Jeff McCORMACK, Tyler CURIEL, Robert M. GOLDSTEIN, Joseph T. NEWMAN, Thomas A. GONWA, Jacques BANCHEREAU, Lisa E. DIAMOND, Guerard BYRNE, John LOGAN et Goran B. KLINTMALM, « Liver Allotransplantation after Extracorporeal Hepatic Support with Transgenic (hCD55/hCD59) Porcine Liver », (2000) 69 *Transplantation* 272; **Perfusion extracorporelle de reins de porc** en Suède : C.G. GROTH et M.E. BREIMER, *loc. cit.*, note 36, 157; **Perfusion extracorporelle de rate de porc** en Russie : Y. TAKEUCHI et R. A. WEISS, « Xenotransplantation : reappraising the risk of retroviral zoonosis », (2000) 12 *Curr. Opin. Immunol.* 504, 505.

³⁸ SANTÉ CANADA, *Xénotransplantation*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgt-dpbtg/xeno_fact_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p.2 de 5 du format pdf.

d'entreprendre des essais impliquant des sujets humains laissent présager l'éventualité prochaine de premiers essais cliniques au Canada³⁹. Or, la xénogreffe pose certains problèmes importants auxquels il faut s'attarder dès maintenant.

Tout d'abord, la transplantation d'organes porcins vascularisés entraîne des phénomènes de rejet sévères chez l'homme. Elle provoque en premier lieu un rejet suraigu dans les minutes ou les heures suivant la xénotransplantation⁴⁰. En effet, les cellules porcines possèdent à leur surface un sucre, l'alpha-Gal, molécule organique absente chez l'homme⁴¹. Le système immunitaire humain réagit sévèrement à cette présence étrangère. Il s'ensuit une chaîne de réactions par la combinaison des anticorps naturels du receveur humain aux molécules présentes à la surface du xénogreffon⁴². Cette chaîne de réactions mène à la nécrose de l'organe animal et à son rejet⁴³. Par ailleurs, dans les heures suivant la xénotransplantation, un rejet différé vasculaire peut également survenir⁴⁴. Ce type de rejet est provoqué par la combinaison des anticorps naturels présents chez l'humain et les antigènes porcins⁴⁵. À plus long terme, d'autres cellules tueuses présentes chez l'humain (cellules T, macrophages) pourraient également entraîner le rejet de l'organe animal⁴⁶. Les phénomènes de rejet pourraient éventuellement être limités, entre autres, par l'utilisation de xénogreffons de porcs dont le matériel génétique a été modifié⁴⁷,

³⁹ ASSOCIATION CANADIENNE DE SANTÉ PUBLIQUE, *op. cit.*, note 20.

⁴⁰ M.J. GODDARD, J.E. FOWERAKER et J. WALLWORK, *loc. cit.*, note 6, 45; B. MALASSAGNE, Y. CALMUS, D. HOUSSIN et B. WEILL, « La xénotransplantation, physiopathologie du rejet suraigu et différé, et perspectives thérapeutiques », (2000) 48 *Pathol. Biol.* 377, 378 et 379; J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 8.

⁴¹ J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 8 et 9.

⁴² *Id.*

⁴³ M.J. GODDARD, J.E. FOWERAKER et J. WALLWORK, *loc. cit.*, note 6, 45; B. MALASSAGNE, Y. CALMUS, D. HOUSSIN et B. WEILL, *loc. cit.*, note 40, 378 et 379; J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 8-10.

⁴⁴ B. MALASSAGNE, Y. CALMUS, D. HOUSSIN et B. WEILL, *loc. cit.*, note 40, 378; J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 12.

⁴⁵ B. MALASSAGNE, Y. CALMUS, D. HOUSSIN et B. WEILL, *loc. cit.*, note 40, 378 et 380; J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 12-15.

⁴⁶ J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 16 et 17.

⁴⁷ L. BÜHLER, M.R. BASKER, I.P.J. ALWAYN, D.H. SACHS et D.K.C. COOPER, « Therapeutic Strategies for Xenotransplantation », dans Jeffrey L. PLATT (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, 2001, p. 117, aux pages 117-120; M.J. GODDARD, J.E. FOWERAKER et J. WALLWORK, *loc. cit.*, note 6, 45; B. MALASSAGNE, Y. CALMUS, D. HOUSSIN et B. WEILL, *loc. cit.*, note 40, 380; J. L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 11 et 17; Stefan J. TACKE, Reinhard KURTH

communément appelés « porcs transgéniques », et par la prise de médicaments anti-rejet⁴⁸.

Même si les phénomènes de rejet pouvaient être surmontés, la greffe de xénogreffons d'origine porcine soulèverait d'autres problèmes, dont des risques pour la santé publique. En effet, la xénotransplantation pourrait être à l'origine de l'émergence de nouvelles infections dans la population humaine suite à la transmission d'agents infectieux animaux au receveur⁴⁹. Les maladies transmissibles de l'animal à l'homme par la xénotransplantation sont appelées xénozooses⁵⁰.

Toutefois, nous croyons que le risque de transmission de xénozooses par la xénotransplantation pourrait être minimisé par l'adoption de mesures applicables tout au long de la chaîne de production des xénogreffons, c'est-à-dire tant au niveau de la surveillance et du contrôle de la santé des animaux fournisseurs que lors du prélèvement des xénogreffons⁵¹. Considérant les risques importants évoqués pour la santé publique associés à la xénotransplantation en tant que technique expérimentale et éventuellement comme technique reconnue par le monde médical⁵², nous croyons qu'il faut dès maintenant s'interroger sur l'adéquation des normes canadiennes et québécoises à assurer l'innocuité des xénogreffons. Ce questionnement nous amène à identifier les systèmes normatifs canadiens et québécois actuels dont les dispositions sont susceptibles d'assurer, d'une part, une surveillance et un contrôle adéquats de la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons et, d'autre part, un contrôle suffisant

et Joachim DENNER, « Porcine Endogenous Retrovirus Inhibit Human Immune Cell Function: Risk for Xenotransplantation », (2000) 268 *Virology* 87, 87. La production de porcs transgéniques pour la xénotransplantation a connu de récents développements : « Infigen announces the birth of genetically modified miniature swine for potential use as organ donors for humans », dans Infigen, News, February 27, 2003, [En ligne]. http://www.infigen.com/news/news_20030227.html (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁴⁸ B. MALASSAGNE, Y. CALMUS, D. HOUSSIN et B. WEILL, *loc. cit.*, note 40, 380; J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 15.

⁴⁹ J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 19.

⁵⁰ E.T. BLOOM, L.E. CHAPMAN, J. McCOY, A.D. MOULTON et A.P. PATTERSON, « Xenotransplantation: the Potential and the Challenges », (1999) 19 *Crit. Care Nurse* 76, 79.

⁵¹ P. VANNIER et R. CARRIOLET, « Xénogreffes et probabilité du risque viral zoonotique : réflexions à partir de la maîtrise sanitaire des porcs exempts d'organismes pathogènes spécifiés et analyse du risque », (2000) 48 *Pathol. Biol.* 389, 391.

⁵² *Id.*

de la qualité et de la sécurité des xénogreffons tant au niveau de la xénotransplantation expérimentale qu'au niveau de la xénotransplantation reconnue comme technique médicale. Ceci nous permettra de vérifier si les moyens prévus sont adaptés à la technique nouvelle qu'est la xénotransplantation et sont aptes à apporter une protection adéquate des receveurs et de la population en générale.

Selon nous, les mesures existantes et applicables au Canada et au Québec présentent des lacunes importantes qui pourraient mettre sérieusement en péril la santé des receveurs et de la population si des xénotransplantations étaient aujourd'hui réalisées. Le présent mémoire étaye cette prise de position. Nous tenons à mentionner qu'aucune étude concernant l'adéquation des normes législatives et réglementaires canadiennes et québécoises existantes et possiblement applicables en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs ainsi qu'en matière de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons n'a été publiée.

Dans un premier temps, nous allons décrire les aspects scientifiques particuliers de la xénotransplantation qui tendent à soutenir la possibilité d'une transmission de xénozoönoses. De plus, nous évoquerons des moyens envisagés afin de minimiser les risques d'une telle transmission aux receveurs ainsi qu'à la population en générale. Ceci nous permettra de saisir la pertinence de prendre des mesures spécifiques tout au long de la chaîne de production des xénogreffons.

Par la suite, nous procéderons à l'identification et à l'étude des normes canadiennes et québécoises en vigueur susceptibles de s'appliquer tout au long de la chaîne de production des xénogreffons. Soulignons que nous avons adopté la définition donnée par les professeurs Côté et Rocher du concept de « norme »^{52.1}. Ces auteurs y incluent les lois et les règlements^{52.2}, actes juridiques émanant d'une autorité étatique, dictant des standards de comportement et ayant une force obligatoire et

^{52.1} René CÔTÉ, Guy ROCHER, Andrée LAJOIE, René LAPERRIÈRE, Pierre MACKAY et Pierre TRUDEL, « Introduction », dans René CÔTÉ et Guy ROCHER (dir.), *Entre droit et technique : enjeux normatifs et sociaux*, Montréal, Éditions Thémis, 1994, p. 3, à la page 8.

^{52.2} *Id.*, 8, 22 et 25

contraignante⁵³. Ils y ajoutent d'autres ensembles de règles qui, sans avoir le caractère contraignant de la législation et de la réglementation, peuvent elles aussi guider le comportement des citoyens qui peuvent s'y conformer volontairement⁵⁴ :

« [...] une norme est un discours (plus ou moins explicite) ou un comportement, descriptif ou prescriptif, dans la mesure où cette description ou cette prescription permet d'évaluer ou de mesurer (et à la limite de sanctionner) la conformité de son sujet à son objet. »⁵⁵

Par conséquent, nous procéderons au repérage, à la présentation et à l'étude du contenu des lois et des règlements adoptés par le Parlement fédéral et l'Assemblée Nationale du Québec, mais aussi d'autres ensembles de règles qui pourraient servir de guide tant pour surveiller et contrôler la santé des animaux fournisseurs que pour contrôler la qualité et la sécurité des xénogreffons. Nous constaterons que ces textes normatifs sont inadéquats à minimiser le risque de transmission de xénozoonoses.

Nous poursuivrons notre démarche en examinant la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁵⁶. Cette norme, toujours à l'état d'ébauche, est envisagée pour répondre à l'inadéquation de l'encadrement normatif actuel. Nous noterons que cette norme est mieux adaptée aux particularités des xénogreffons et qu'elle remédie à certains points faibles de l'encadrement normatif. Bien que la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁵⁷ apporte des solutions à l'encadrement normatif existant, il demeure opportun de la bonifier. Pour ce faire, nous tirerons avantage de la situation prévalant à l'étranger. Nous

⁵³ R. CÔTÉ, G. ROCHER, A. LAJOIE, R. LAPERRIÈRE, P. MACKAY et P. TRUDEL, *loc. cit.*, note 52.1, 25; Luc GAGNÉ, *Le processus législatif et réglementaire fédéral*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1999, p. 9 et 327; Patrice GARANT, *Précis de droit des administrations publiques*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1995, p. 111-113; Pierre ISSALYS et Denis LEMIEUX, *L'action gouvernementale. Précis de droit des institutions administratives*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1997, p. 389-391.

⁵⁴ Par exemple, les normes autoréglementaires font partie du concept de norme. Elles sont mises en place de manière volontaire, par la collaboration de toutes les parties intéressées et n'ont pas le caractère obligatoire des règles de droit qui émanent de l'État : R. CÔTÉ, G. ROCHER, A. LAJOIE, R. LAPERRIÈRE, P. MACKAY et P. TRUDEL, *loc. cit.*, note 52.1, 25 et 26.

⁵⁵ *Id.*, 8.

⁵⁶ SANTÉ CANADA, *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*, ébauche no. 14, juillet 1999, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/xeno_std_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003).

comparerons le document canadien avec les mesures émanant de l'Organisation mondiale de la Santé et celles en vigueur aux États-Unis. Cet exercice nous permettra de proposer des modifications à la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁵⁸ de façon à mieux protéger les receveurs et la population contre les risques associés à la xénotransplantation.

⁵⁷ *Id.*

⁵⁸ *Id.*

CHAPITRE LIMINAIRE

Les aspects scientifiques de la xénotransplantation

La xénotransplantation est une intervention complexe en pleine évolution technologique qui pourrait avoir des répercussions importantes sur la santé des receveurs de xénogreffons et de la population en générale. Afin de situer la problématique que nous souhaitons examiner, nous consacrerons quelques pages à décrire les aspects scientifiques de la xénotransplantation en insistant sur ceux qui militent en faveur de la possibilité de risques pour la santé publique. En nous appuyant sur l'opinion d'experts scientifiques, nous poserons que les risques de transmission de zoonoses peuvent être minimisés par l'adoption de mesures adéquates au niveau de la surveillance et du contrôle de la santé des animaux ainsi que de l'innocuité des xénogreffons destinés à la xénotransplantation. Nous nous questionnerons sur l'adéquation des normes canadiennes et québécoises à assurer la santé des animaux fournisseurs ainsi que l'innocuité des xénogreffons.

La possibilité de risques pour la santé des receveurs et de la population en générale est d'abord supportée par la découverte du rétrovirus endogène porcine ainsi que par les connaissances acquises relativement à l'existence d'autres virus porcins. Les circonstances nouvelles et particulières créées par la xénotransplantation elle-même étaient également cette préoccupation. De plus, la nécessité de prévenir les différents phénomènes de rejet provoqués chez l'humain suite à une transplantation accentue la problématique.

Déjà au XX^e siècle, la transmission de maladies du porc à l'homme a provoqué des tragédies. En 1918, le virus de l'influenza du porc s'est propagé à la population humaine faisant plus de 20 millions de victimes à travers le monde⁵⁹, pandémie

⁵⁹ Louisa E. CHAPMAN, « Zoonosis as a Risk to the Xenograft Recipient and the Society: Theoretical Issues », dans Jeffrey L. PLATT (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, 2001, p. 207, à la page 208.

mieux connue sous le nom de « grippe espagnole »⁶⁰. Plus récemment, en 1999, le virus porcin Nipah, qui était inconnu jusqu'alors, a été vraisemblablement à l'origine d'une épidémie locale parmi les fermiers et le personnel d'abattoirs en Malaisie et à Singapour faisant plus de 100 morts⁶¹. Ces deux catastrophes naturelles, provoquées à la suite de la transmission d'un agent zoonotique porcin à l'homme, alimentent les craintes face aux risques pour la santé publique que pourrait présenter la xénotransplantation. Plus récemment, l'existence de nouvelles zoonoses transmissibles à l'homme ravivent nos peurs. Par exemple, le virus du Nil occidental prenant sa source chez certaines espèces d'oiseaux et transmissible à l'homme par des insectes piqueurs⁶² a fait des victimes chez les humains⁶³. De plus, le syndrome respiratoire aigu sévère (ci-après le « SRAS »), dont la source, toujours inconnue, pourrait être d'origine animale⁶⁴, fait également des victimes parmi la population

⁶⁰ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Maladies transmissibles : surveillance et riposte*, [En ligne], <http://www.wpro.who.int/pdf/rcm51/rd/french/chap5.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 53 du document (p. 5 de 7 du format pdf).

⁶¹ CENTER FOR DISEASE CONTROL, *Outbreak of Hendra-like virus-Malaysia and Singapore*, [En ligne]. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm4813.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003); K.B. CHUA, W.J. BELLINI, P.A. ROTA, B.H. HARCOURT, A. TAMIN, S.K. LAM, T.G. KSIAZEK, P.E. ROLLIN, S.R. ZAKI, W.-J. SHIEH, C.S. GOLDSMITH, D.J. GUBLER, J.T. ROEHRIG, B. EATON, A.R. GOULD, J. OLSON, H. FIELD, P. DANIELS, A.E. LING, C.J. PETERS, L.J. ANDERSON et B.W.J. MAHY, « Nipah Virus : A Recently Emergent Deadly Paramyxovirus », (2000) 288 *Science* 1432, 1432 ; Monique FOURNIER, « Un coeur d'animal dans un corps d'homme: enjeu social », [En ligne], http://www.ircm.qc.ca/bioethique/obsenetique/zoom/zoom_02/z_no2_02/z_no2_02_1.html (Page consultée le 19 juillet 2003) ; Robin A. WEISS, « Retrovirus and Xenotransplantation », dans Jeffrey L. PLATT (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, 2001, p. 239, à la page 239 ; ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Nipah Virus Fact Sheet*, [En ligne], <http://www.who.int/inf-fs/en/fact262.html> (page consultée le 19 juillet 2003).

⁶² SANTÉ CANADA, *Virus du Nil occidental : Renseignements généraux*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/francais/virus_nil/generaux.html (Page consultée le 12 juillet 2003) ; SANTÉ CANADA, *Virus du Nil occidental : Transmission*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/francais/virus_nil/transmission.html (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁶³ Aux États-Unis, le Virus du Nil a été rapporté chez 4,156 personnes et a fait 284 morts : US GEOLOGICAL SURVEY, [En ligne]. <http://westnilemaps.usgs.gov/> (Page consultée le 19 juillet 2003). Au Canada, en 2002, 329 Canadiens étaient confirmés positifs, 87 probablement positif et le virus a fait 20 morts. Au 11 juillet 2003, aucun cas n'était encore rapporté : SANTÉ CANADA, *Surveillance des humains : Résultats du programme 2002*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/wnv-vwn/pdf_sr-rs/2003/situation_report_061203_hm.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003) ; SANTÉ CANADA, *Surveillance des humains : Résultats du programme 2003*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/wnv-vwn/pdf_sr-rs/2003/situation_report_071103_hm.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁶⁴ Martin ENSERINK, « Clues to the Animal Origins of SARS », (2003) 300 *Science* 1351; Kathryn V. HOLMES et Luis ENJUANES, « The SARS Coronavirus, a Postgenomic Era », (2003) 300 *Science* 1377, 1377; ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Can SARS be eradicated or*

humaine⁶⁵ dont la plupart en Chine⁶⁶, mais également au Canada⁶⁷ et dans d'autres pays⁶⁸. Le SRAS est d'autant plus inquiétant qu'il se transmet également de l'homme à l'homme⁶⁹. Même si le porc n'est pas la source de ces zoonoses, leur existence appuient nos craintes face aux risques de transmission d'agents infectieux par la xénotransplantation au receveur, mais également à la population en générale.

Par ailleurs, depuis 1997, de nouveaux virus ont été identifiés chez le porc⁷⁰. Ces nouveaux virus porcins s'ajoutent aux différents agents infectieux porcins déjà connus⁷¹. Par exemple, le virus porcin de l'hépatite E, vraisemblablement lié au virus de l'hépatite E humain⁷², s'est révélé infectieux chez les primates non-humains et serait possiblement à l'origine de deux cas d'hépatite E aux États-Unis⁷³. Ces résultats suggèrent que le virus pourrait infecter l'humain.

Toutefois, pour le moment, une grande part de l'attention et des efforts du milieu scientifique sont tournés vers un nouveau virus, le rétrovirus endogène porcin. Ce dernier est présent en plusieurs copies dans le matériel génétique des porcs⁷⁴. Jusqu'à

eliminated?, [En ligne]. http://www.who.int/csr/don/2003_06_19/en/print.html (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁶⁵ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Cumulative Number of Reported Probable Cases of SARS*, [En ligne]. http://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/print.html (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁶⁶ *Id.* Au 11 juillet 2003, l'OMS dénombrait un total de 7754 cas de SRAS en Chine (incluant la région administrative de Hong Kong, Macao et Taiwan). De ce nombre, 730 personnes sont décédées et 6882 ont récupéré.

⁶⁷ *Id.* Au 10 juillet 2003, l'OMS dénombrait 250 cas de SRAS au Canada. De ce nombre, 38 personnes étaient décédées et 194 avaient récupéré.

⁶⁸ *Id.*

⁶⁹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Can SARS be eradicated or eliminated?*, *op. cit.*, note 64; ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Management of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*, [En ligne]. <http://www.who.int/csr/sars/management/en/> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁷⁰ R. A. WEISS, *loc. cit.*, note 61, 239.

⁷¹ Peter J. MATTHEWS, « Zoonotic Agents in Swine-to-Human Xenotransplants », dans Jeffrey L. PLATT (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, 2001, p. 217.

⁷² Xiang-Jin MENG, Patrick G. HALBUR, Max S. SHAPIRO, Sugantha GOVINDARAJAN, Jeremy D. BRUNA, Isa K. MUSHAHWAR, Robert H. PURCELL et Suzanne U. EMERSON, « Genetic and Experimental Evidence for Cross-Species Infection by Swine Hepatitis E Virus », (1998) 72 *J. Virol.* 9714, 9714;

⁷³ *Id.*

⁷⁴ Jürgen H. BLUSCH, Clive PATIENCE et Ulrich MARTIN, « Pig endogenous retroviruses and xenotransplantation », (2002) 9 *Xenotransplantation* 242, 242 et 243; Jun-Heon LEE, Graham C.

maintenant, les recherches ont démontré que le rétrovirus endogène porcin est capable d'infecter les cellules humaines *in vitro*⁷⁵. Il ressort des expérimentations réalisées chez les primates immunodéprimés et des quelques essais contrôlés effectués chez l'homme impliquant des tissus, des cellules ou des perfusions extracorporelles, que le virus endogène porcin ne provoque pas d'infection⁷⁶. Néanmoins, la détermination de son potentiel infectieux pour l'homme à la suite d'une xénotransplantation préoccupe le milieu scientifique.

Les résultats obtenus chez l'homme jusqu'à présent en ce qui a trait au potentiel infectieux du rétrovirus endogène porcin doivent être interprétés avec circonspection. Bien que certains scientifiques affirment que les recherches menées jusqu'à présent prouvent que le virus endogène porcin n'est pas très pathogène pour l'homme, elles ne permettent pas de conclure à l'absence de risque de transmission de ce type de virus lors de xénotransplantation. Certains types de xénotransplantation démontrent des caractéristiques dont il faut tenir compte. Vraisemblablement, dans le cas des organes vascularisés, la xénotransplantation implique un temps et un type d'exposition différents au xénogreffon, un traitement immunodépresseur à long

WEBB, Richard D.M. ALLEN et Chris MORAN, « Characterizing and Mapping Porcine Endogenous Retroviruses in Western Pigs », (2002) 76 *J. Virol.* 5548.

⁷⁵ U. MARTIN, M.E. WINKLER, M. ID, H. RADECKE, L. ARSENIIEV, R. GROTELÜSCHEN, A.R. SIMON et G. STEINHOFF, « Transmission of Pig Endogenous Retrovirus to Primary Human Cells », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1157

⁷⁶ **Primates**: Ulrich MARTIN, Stephan J. TACKE, Andre R. SIMON, Carsten SCHRÖDER, Karsten WIEBE, B. LAPIN, Axel HAVERICH, Joachim DENNER et Gustave STEINHOFF, « Absence of PERV specific humoral immune response in baboons after transplantation of porcine cells or organs », (2002) 15 *Transpl. Int.* 361; C. TEMPLIN, C. SCHRÖDER, A.R. SIMON, G. LAAFF, J. KÖHL, M. CHIKOBAVA, B. LAPIN, G. STEINHOFF et U. MARTIN, « Analysis of Potential Porcine Endogenous Retrovirus Transmission to Baboon In Vitro and In Vivo », (2000) 32 *Transplant. Proc.*, 1163; M.E. WINKLER, U. MARTIN, M. LOSS, H. ARENDS, S. RENSING, F.J. KAUP, H.J. HEDRICH, J. KLEMPNAUER et M. WINKLER, « Porcine Endogenous Retrovirus Is Not Transmitted in a Discordant Porcine-to-Cynomolgus Xenokidney Transplantation Model With Long-Term Survival of Organ Recipients », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1162;

Sujets humains : Walid HENEINE, Annika TIBELL, William M. SWITZER, Paul SANDSTROM, Guillermo VAZQUEZ ROSALES, Aprille MATHEWS, Olie KORSGREN, Louisa E. CHAPMAN, Thomas M. FOLKS et Carl G. GROTH, « No Evidence of Infection with Porcine Endogenous Retrovirus in Recipients of Porcine Islet-cell Xenografts », (1998) 352 *Lancet* 695; Clive PATIENCE, Gillian S. PATTON, Yasuhiro TAKEUCHI, Robin A. WEISS, Myra O. McCLURE, Lennart RYDBERG et Michael E. BREIMER, « No Evidence of Pig DNA or Retroviral Infection in Patients with Short-term Extracorporeal Connection to Pig Kidney » (1998) 352 *Lancet* 699; Yasuhiro TAKEUCHI, « Risk of Zoonosis in Xenotransplantation », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 2698, 2699;

terme⁷⁷ ainsi que l'utilisation de cellules et tissus provenant de porcs transgéniques⁷⁸ qui pourraient avoir une influence sur le caractère potentiellement infectieux du rétrovirus endogène porcin chez l'homme⁷⁹. Notons également que l'incapacité à déterminer le potentiel infectieux du virus chez le receveur empêche également d'établir la possibilité de transmission à la société en générale. La santé de la population sera mise en danger si chacun des événements suivant se réalisent : (1) l'existence de rétrovirus endogènes, (2) la présence de rétrovirus endogènes dans la lignée des porcs utilisés pour la xénotransplantation, (3) l'expression du rétrovirus endogène dans les cellules, les tissus et les organes des porcs, (4) l'infection du receveur par le rétrovirus endogène, (5) la reproduction et la propagation du rétrovirus endogène chez le receveur, (6) la reproduction du rétrovirus endogène menant à une infection, (7) la transmission du rétrovirus endogène à d'autres personnes⁸⁰. Les scientifiques détiennent des preuves quant à l'existence des trois premières conditions⁸¹. Toutefois, il demeure encore beaucoup d'interrogations quant à la possibilité de survenance des autres événements d'où l'impossibilité de déterminer si les rétrovirus endogènes porcins présentent réellement un risque pour la santé de la population. Les scientifiques croient que l'infection de receveur n'aura pas

⁷⁷ J.H. BLUSCH, C. PATIENCE et U. MARTIN, *loc. cit.*, note 74, 247; Marian G. MICHAELS, « Xenotransplantation as a Vector for Infection », dans Jeffery L. PLATT (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, (2001), p. 193, à la p. 199; V. SPECKE, H.-J. SCHUURMAN, R. PLESKER, C. COULIBALY, M. ÖZEL, G. LANGFORD, R. KURTH et J. DENNER, « Virus safety in xenotransplantation: first exploratory in vivo studies in small laboratory animals and non-human primates », (2002) 9 *Transplant Immunology* 281, 287; R. A. WEISS, *loc. cit.*, note 61, 246 et 247.

⁷⁸ Rima ABU-NADER et Carlos V. PAYA, « Potential Medical Impact of Endogenous Retrovirus », dans Jeffery L. PLATT (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, (2001), p. 251, à la p. 255; J.H. BLUSCH, C. PATIENCE et U. MARTIN, *loc. cit.*, note 74, 247; L.E. CHAPMAN, *loc. cit.*, note 59, 212; U. MARTIN, S.J. TACKE, A.R. SIMON, C. SCHRÖDER, K. WIEBE, B. LAPIN, A. HAVERICH, J. DENNER et G. STEINHOFF, *loc. cit.*, note 76, 367; R.A. WEISS, *loc. cit.*, note 61, 247;

⁷⁹ La prise d'immunodépresseurs par le receveur pourrait permettre au rétrovirus endogène porcin de s'activer de son état latent et de passer la barrière de l'espèce puisque le système immunitaire du receveur est affaibli : R. ABU-NADER et C.V. PAYA, *loc. cit.*, note 78, 255. La modification génétique des porcs afin de les « humaniser » et ainsi prévenir le rejet suraigu pourrait permettre au virus de s'adapter chez l'animal avant la xénotransplantation et devenir transmissible à l'homme : R.A. WEISS, *loc. cit.*, note 61, 247.

⁸⁰ Roumiana S. BONEVA, Thomas M. FOLKS et Louise E. CHAPMAN, « Infectious Disease Issues in Xenotransplantation », (2001) 14 *Clin. Microbiol. Rev.* 1, 11; Jonathan STOYE, « No Clear Answers on Safety of Pigs as Tissue Donor Source », (1998) 352 *Lancet* 666, 666.

⁸¹ R.S. BONEVA, T.M. FOLKS et L.E. CHAPMAN, *loc. cit.*, note 80, 11; J. STOYE, *loc. cit.*, note 80, 666.

automatiquement comme conséquence la propagation éventuelle de cet agent infectieux à la population⁸².

En se basant sur ces derniers constats ainsi que l'opinion émise par d'autres scientifiques quant au potentiel infectieux d'autres agents pathogènes des suites de la xénotransplantation⁸³, il semble que les circonstances nouvelles présentées par cette technique pourraient avoir de lourdes conséquences.

D'abord, le xénogreffon constitue une source persistante d'exposition aux agents infectieux porcins ce qui augmente les risques de transmission d'agent infectieux⁸⁴. En effet, la technique de la xénotransplantation en soit, qu'il s'agisse de cellules, de tissus ou d'organes entiers implantés dans le corps humain ou utilisés de façon extracorporelle, implique toujours un contact étroit entre le xénogreffon porcin et l'organisme humain⁸⁵. Ceci crée donc un bris important des barrières de protection habituellement présentes entre l'animal et l'homme provoquant une exposition importante des tissus humains aux agents infectieux présents chez l'animal.

De plus, l'utilisation de certaines techniques visant à surmonter les phénomènes de rejet pourrait également avoir une incidence sur la possibilité de transmission d'agent infectieux par la xénotransplantation.

⁸² R.S. BONEVA, T.M. FOLKS et L.E. CHAPMAN, *loc. cit.*, note 80; J. STOEY, *loc. cit.*, note 80.

⁸³ X.-J. MENG, P.G. HALBUR, M.S. SHAPIRO, S. GOVINDARAJAN, J.D. BRUNA, I.K. MUSHAHWAR, R.H. PURCELL et S.U. EMERSON, *loc. cit.*, note 72, 9720; Xiang-Jin MENG, Robert H. PURCELL, Patrcik G. HALBUR, James R. LEHMAN, Dale M. WEBB, Tatiana S. TSAREVA, Joseph S. HAYNES, Brad J. THACKER et Suzanne U. EMERSON, « A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus », (1997) 94 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 9860, 9860 et 9865.

⁸⁴ Arthur CAPLAN, « Arguments en faveur de l'utilisation du porc », (1999) 1 *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 147, 147; Louisa E. CHAPMAN, « Spéculation, raisonnement rigoureux et science », (1999) 1 *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 149, 149; L.E. CHAPMAN, *loc. cit.*, note 59, 208; COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis sur l'éthique et la xénotransplantation*, no. 61, 11 juin 1999, [En ligne]. <http://www.ccne-ethique.fr/francais/pdf/avis061.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 2 (p. 2 de 11 du format pdf); J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 22.

⁸⁵ J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 22.

En effet, tel qu'énoncé précédemment⁸⁶, la xénotransplantation d'organes vascularisés provoque des phénomènes de rejets amenant la destruction du xénogreffon et éventuellement la mort du receveur. Certaines solutions sont présentement envisagées afin de surmonter les différents phénomènes de rejet dont l'utilisation par le receveur d'agents immunosuppresseurs⁸⁷.

L'utilisation d'agents immunosuppresseurs par le receveur afin de prévenir les phénomènes de rejet n'est pas une technique nouvelle. En effet, elle est depuis longtemps utilisée dans la prévention du rejet dans le cadre de l'allogreffe⁸⁸. Cette technique, permet de diminuer la réponse du système immunitaire humain contre l'organisme étranger implanté. Toutefois, il appert que l'utilisation d'une combinaison d'agents immunosuppresseurs ne permet pas à elle seule à prévenir de façon satisfaisante les phénomènes de rejet provoqués par la transplantation de xénogreffons⁸⁹.

Ainsi, afin de surmonter les phénomènes de rejet, il faudra probablement recourir à une combinaison de différentes techniques⁹⁰. Dans cette optique, la possibilité de modifier génétiquement le donneur précédemment à la xénotransplantation⁹¹ est sérieusement envisagée comme l'une des technique pouvant être combinée à la prise d'immunosuppresseurs par le receveur afin de permettre de surmonter les problèmes de rejet⁹². La création de xénogreffons provenant de porcs transgéniques⁹³ ne

⁸⁶ *Supra*, p. 8 et 9.

⁸⁷ Adriana COLOVAI, Rodica CIUBOTARIU, Raffaello CORTESINI et Nicole SUCIU-FOCA, « Recognition of Foreign Antigen and Foreign Major Histocompatibility Complex », dans Jeffrey L. PLATT (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, 2001, p. 175, à la p. 176; B. MALASSAGNE, Y. CALMUS, D. HOUSSIN et B. WEILL, *loc. cit.*, note 40, 380; J.L. PLATT, *loc. cit.*, note 34, 15.

⁸⁸ A. COLOVAI, R. CIUBOTARIU, R. CORTESINI et N. SUCIU-FOCA, *loc. cit.*, note 87, 176.

⁸⁹ *Id.*; L. BÜHLER, M.R. BASKER, I.P.J. ALWAYN, D.H. SACHS et D.K.C. COOPER, *loc. cit.*, note 47, 128.

⁹⁰ J.H. BLUSCH, C. PATIENCE et U. MARTIN, *loc. cit.*, note 74, 242; L. BÜHLER, M.R. BASKER, I.P.J. ALWAYN, D.H. SACHS and D.K.C. COOPER, *loc. cit.*, note 47, 130; 154; Guerard W. BYRNE, Kenneth R. McCURRY, Michael J. MARTIN, S.M. McCLELLAN, Jeffrey L. PLATT and John S. LOGAN, « Transgenic Pigs Expressing Human CD59 and Decay-Accelerating Factor Produce an Intrinsic Barrier to Complement-Mediated Damage », (1997) 63 *Transplantation* 149, 154.

⁹¹ Notons que ceci est impossible dans le cas de transplantation d'organes humain.

⁹² G.W. BYRNE, K.R. McCURRY, M.J. MARTIN, S.M. McCLELLAN, J.L. PLATT et J.S. LOGAN, *loc. cit.*, note 90, 154.

produisant pas à la surface de leurs organes le sucre alpha-Gal⁹⁴ et/ou inhibant la formation de la chaîne de réaction provoquant le rejet suraigu de l'organe⁹⁵ est une technique envisagée afin de pallier le problème de rejet.

Les recherches à ce niveau se poursuivent activement et ont récemment connu des développements importants pour la réalisation éventuelle de xénotransplantations d'organes vascularisés. Au début de l'année 2003, une compagnie américaine a annoncé avoir réussi à produire à l'aide de la technique de clonage des procelets transgéniques dont les deux copies du gène associé et responsable du rejet suraigu des organes porcins sont inactivées⁹⁶.

Mais attention, en voulant surmonter un problème, nous pourrions en créer un autre à tout le moins aussi important. L'utilisation de ces deux techniques pourrait avoir un impact important sur la possibilité de transmission d'agents pathogènes au receveur. En effet, l'utilisation d'immunosuppresseurs diminue la barrière de protection du

⁹³ L. BÜHLER, M.R. BASKER, I.P.J. ALWAYN, D.H. SACHS and D.K.C. COOPER, *loc. cit.*, note 47, 118.

⁹⁴ Declan BUTLER, « Xenotransplant experts express caution over knockout piglets », (2002) 415 *Nature* 103; R. DOBSON, « Scientist produce genetically engineered, cloned pigs for xenotransplantation », (2002) 321 *BMJ* 67, 67; Anthony DORLING, « Clinical Xenotransplantation: Pigs Might Fly? », (2002) 2 *American Journal of Transplantation* 695, 695-696; Marc R. HAMMERMAN, « Xenotransplantation of developing kidneys », (2002) 283 *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* F601, F601; « Infigen announces the birth of genetically modified miniature swine for potential use as organ donors for humans », *loc. cit.*, note 47; J. KAISER, « Cloned Pigs May Help Overcome Rejection », (2002) 295 *Science* 25, 25; N. PERICO, A. BENIGNI et G. REMUZZI, *loc. cit.*, note 34, 47-48; Robin A. WEISS, « Transgenic pigs and virus adaptation », (1998) 391 *Nature* 327, 327; « World's first announcement of cloned 'Knock-out' pigs », dans PPL Therapeutics, News, 2002, [En ligne]. http://www.ppl-therapeutics.com/news/news_1_content_46.asp (page consultée le 19 juillet 2003).

⁹⁵ G.W. BYRNE, R. McCURRY, M.J. MARTIN, S.M. McCLELLAN, J.L. PLATT et J.S. LOGAN, *loc. cit.*, note 90, 149; Lisa E. DIAMOND, Kenneth R. McCURRY, Michael J. MARTIN, Steven B. McCLELLAN, Elizabeth R. OLDHAM, Jeffery L. PLATT and John S. LOGAN, « Characterization of Transgenic Pigs Expressing Functionally Active Human CD59 on Cardiac Endothelium », (1996) 27 *Transplantation* 1241; A. DORLING, *loc. cit.*, note 94, 696; M.R. HAMMERMAN, *loc. cit.*, note 94, F601; N. PERICO, A. BENIGNI et G. REMUZZI, *loc. cit.*, note 34, 46-47; R.A. WEISS, *loc. cit.*, note 94, 327; Chun-Yan ZHOU, Elizabeth McINNES, Nicola PARSONS, Gillian LANGFORD, Richard LANCASTER, Andrew RICHARDS, Gilda PINO-CHAVEZ, Gabriela DOS SANTOS CRUZ, Laura COPEMAN, Christine CARRINGTON et Simon THOMPSON, « Production and characterization of a pig line transgenic for human membrane cofactor protein », (2002) 9 *Xenotransplantation* 183.

⁹⁶ « Infigen announces the birth of genetically modified miniature swine for potential use as organ donors for humans », *loc. cit.*, note 47.

receveur et le rend vulnérable aux agents pathogènes porcins⁹⁷. De plus, la production d'organes porcins ne présentant pas à leur surface le sucre alpha-Gal ou inhibant la formation de la chaîne de réaction pourrait également compromettre la protection du receveur contre certains agents pathogènes⁹⁸. En effet, les anticorps humains, réagissant contre la présence de l'alpha-Gal, joueraient également un rôle dans la protection du receveur contre des agents infectieux. Les éliminer ou inhiber leur action pourrait donc diminuer les systèmes de protection du receveur contre les maladies potentiellement transmissibles de l'animal à l'homme par la xénotransplantation⁹⁹.

La transmission d'agents pathogènes porcins à l'homme dans des conditions naturelles, la découverte de nouveaux agents pathogènes présents chez le porc et possiblement transmissibles à l'homme, combinées aux circonstances nouvelles créées par et pour la xénotransplantation sont des facteurs pouvant influencer la possibilité de risque pour la santé publique par la xénotransplantation. La grippe espagnole, le sida et la tuberculose représentent des précédents démontrant la propagation possible d'un agent infectieux d'une personne infectée à une autre et par la suite à une partie importante de la population.

Toutefois, selon l'opinion d'experts, la possibilité de transmission de la plupart des agents pathogènes par la xénotransplantation peut être minimisée par l'adoption de mesures adéquates d'abord au niveau des conditions d'élevage des porcs fournisseurs de xénogreffons et de la surveillance et du contrôle de leur santé de leur naissance à leur maturité¹⁰⁰. Des mesures appropriées devront également être adoptées lors du prélèvement des xénogreffons¹⁰¹. Une fois les xénogreffons prélevés sur les animaux fournisseurs, il s'avérera toujours nécessaire de poursuivre le contrôle de leur qualité

⁹⁷ A. COLOVAI, R. CIUBOTARIUS, R. CORTESINI et N. SUCIU-FOCA, *loc. cit.*, note 87, 182-183.

⁹⁸ A. COLOVAI, R. CIUBOTARIUS, R. CORTESINI et N. SUCIU-FOCA, *loc. cit.*, note 87, 183; R.A. WEISS, *loc. cit.*, note 94, 328.

⁹⁹ A. COLOVAI, R. CIUBOTARIUS, R. CORTESINI et N. SUCIU-FOCA, *loc. cit.*, note 87, 183; N. PERICO, A. BENIGNI et G. REMUZZI, *loc. cit.*, note 34, 51.

¹⁰⁰ M.G. MICHAELS, *loc. cit.*, note 77, 200-202;

¹⁰¹ P. VANNIER et R. CARRIOLET, *loc. cit.*, note 51, 391.

et de leur sécurité avant qu'ils soient utilisés pour la xénotransplantation¹⁰². Ces mesures de contrôle viseraient à minimiser les risques de transmission d'agents infectieux qui n'auront pas été détectés et éliminés préalablement chez l'animal.

Notre approche se base donc sur ces prémisses scientifiques. Nous croyons important de déterminer dès maintenant si les normes canadiennes et québécoises existantes pouvant s'appliquer au contrôle et à la surveillance de l'état de santé des animaux ainsi qu'au contrôle de l'innocuité des xénogreffons sont adéquates pour protéger la santé des receveurs et de la population. Suivant la littérature scientifique, nous sommes conscientes que les mesures applicables en matière de contrôle et de surveillance de la santé des animaux fournisseurs ainsi qu'en matière de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons ne pourront réduire le risque de transmission du rétrovirus endogène porcin. Ce risque ne pourrait être minimisé que par l'adoption de mesures visant à mieux identifier, déterminer et contrôler le potentiel infectieux du rétrovirus endogène porcin chez le receveur de xénogreffon¹⁰³. Toutefois, malgré cette limite, des mesures réglementaires adéquates pourraient tout de même permettre de minimiser la transmission aux receveurs et à la population d'une vaste gamme d'agents infectieux.

À partir de l'ensemble des lois fédérales et québécoises, nous procéderons au repérage et au triage minutieux des textes pertinents au contrôle et à la surveillance de la santé des animaux. Par la suite, nous examinerons et analyserons le contenu des textes identifiés afin de vérifier leur adéquation dans l'éventualité où ces normes seraient appliquées en matière de santé des animaux fournisseurs de xénogreffons.

¹⁰² G. KUMAR, B.E. TUCH, Y.M. DENG et W.D. RAWLINSON, *loc. cit.*, note 34, 182.

¹⁰³ L.E. CHAPMAN, *loc. cit.*, note 59, 209.

PREMIÈRE PARTIE

L'encadrement normatif potentiellement applicable aux animaux fournisseurs de xénogreffons

Présentement, au Canada, aucune norme spécifique concernant les animaux fournisseurs de xénogreffons n'a encore été formellement adoptée. Toutefois, comme l'élevage des animaux à des fins expérimentale et industrielle est une pratique courante, il existe au Canada et au Québec un certain encadrement normatif relatif à la surveillance et au contrôle de l'état de santé des animaux.

Cependant, nous estimons que l'encadrement normatif existant n'est pas adapté à la finalité de l'élevage des porcs pour la xénotransplantation et comporte des lacunes importantes en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux.

Afin d'étayer notre position, nous identifierons et examinerons d'abord le droit positif¹⁰⁴ canadien et québécois qui pourrait trouver application dans le cas des animaux fournisseurs de xénogreffons. Ceci nous permettra de constater que ces normes juridiques auraient une portée limitée si elles étaient appliquées aux animaux fournisseurs de xénogreffons.

Par la suite, nous examinerons certains documents auxquels les éleveurs se réfèrent comme guides de conduite quant à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux. Notre analyse de ces différents textes nous permettra de faire ressortir en quoi eux aussi présentent des lacunes en ce qui a trait à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux fournisseurs.

Il existe plusieurs facteurs extérieurs à l'animal pouvant influencer directement sa santé. Ces facteurs comprennent entre autres : les conditions d'hébergement de l'animal, les mesures visant à vérifier son état de santé ainsi que la compétence et le comportement du personnel responsable de leur élevage. En ce qui a trait aux

¹⁰⁴ La notion de droit positif est définie comme étant l'« [e]nsemble des règles juridiques en vigueur dans un État » : Hubert REID, *Dictionnaire de droit québécois et canadien*, 2^e éd., Montréal, Éditions Wilson & Lafleur, 2001, p. 196.

conditions d'hébergement, elles comprennent : la conception et l'entretien des installations où sont hébergés les animaux; les facteurs ambiants tels la température, l'humidité et la qualité de l'air ; les soins quotidiens. Quant à la vérification de l'état de santé des animaux visant à éviter la survenance et la propagation de maladie chez ces derniers ceci implique: les examens, les traitements, l'isolation et la mise en quarantaine, la disposition des animaux et leur traçabilité. Toutefois afin de mieux circonscrire notre étude, nous nous concentrerons sur certains points qui nous semblent plus pertinents vu la nature de la xénotransplantation. Nous ne traiterons pas des différentes mesures relatives à l'alimentation des animaux et aux soins vétérinaires à leur procurer. Nous examinerons plus particulièrement les mesures juridiques et normatives visant à éviter la survenance et la propagation de maladies chez les animaux.

Chapitre I : Le droit positif canadien et québécois

Une revue complète des législations canadienne et québécoise nous a permis de constater que très peu de lois et de règlements sont d'intérêt pour les fins de notre mémoire. Il ressort de cette revue qu'au niveau fédéral, la *Loi sur la santé des animaux*¹⁰⁵ ainsi que le *Règlement sur la santé des animaux*¹⁰⁶ énoncent les principales règles relatives à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux. Au Québec, des mesures similaires sont prévues à la *Loi sur la protection sanitaire des animaux*¹⁰⁷. Compte tenu de l'objet de notre mémoire, nous porterons une attention particulière à ces normes juridiques.

Dans un premier temps, nous vérifierons si elles pourraient s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons compte tenu de leur champ d'application. Par la suite, nous identifierons et commenterons les mesures prévues afin de surveiller et de contrôler la santé des animaux. Ceci nous permettra de déterminer en quoi ces normes auraient une portée limitée si elles étaient appliquées aux animaux fournisseurs de xénogreffons.

¹⁰⁵ L.C., 1990, c. 21.

¹⁰⁶ C.R.C., c. 296.

Section 1- Au fédéral : la *Loi sur la santé des animaux*¹⁰⁸ et le *Règlement sur la santé des animaux*¹⁰⁹

La *Loi sur la santé des animaux* et le *Règlement sur la santé des animaux* ont comme principaux objectifs la protection de la santé des animaux et la protection de la santé humaine¹¹⁰. Ces règles visent principalement à empêcher l'introduction ou la propagation au Canada de maladies animales transmissibles aux autres animaux ou au public¹¹¹.

Considérant leur finalité, ces règles pourraient jouer un rôle important dans la prévention de transmission de maladies entre différents animaux fournisseurs de xénogreffons. Elles pourraient également contribuer à la protection des receveurs et de la population générale contre les agents infectieux animaux qui seraient transmissibles à l'occasion de la xénotransplantation. Pour appuyer cette hypothèse, nous procéderons à une brève étude du champ d'application de la *Loi sur la santé des animaux* et du *Règlement sur la santé des animaux*.

A- Le champ d'application de la *Loi sur la santé des animaux* et du *Règlement sur la santé des animaux*

Comme le titre l'indique, ces textes s'appliquent aux animaux. Dans le cadre de la *Loi sur la santé des animaux*, le mot « animal »¹¹² conserve son sens courant ou ordinaire¹¹³, c'est-à-dire le sens donné par un justiciable « normalement intelligent et bien informé des faits de la langue »¹¹⁴ en fonction du contexte de la loi¹¹⁵. En appliquant cette règle d'interprétation, le mot « animal », dans le contexte de la *Loi*

¹⁰⁷ L.R.Q., c. P-42.

¹⁰⁸ Précitée, note 105.

¹⁰⁹ Précité, note 106.

¹¹⁰ *Wadacarf International inc. c. Canada*, [2000] A.C.F. (Quicklaw) n° 517, par. 18 (C.F.); [2001] A.C.F. (Quicklaw) n° 1918 (C.A.F.); *Société Canadienne d'exportation de bisons inc. c. Canada*, [2000] A.C.F. (Quicklaw) n° 514, par. 38 (C.F.); [2001] A.C.F. (Quicklaw) n° 1919 (C.A.F.); *Cervinus inc. c. Canada*, [2000] A.C.F. (Quicklaw) n° 2116, par. 79 (C.F.).

¹¹¹ *Barnett c. Canada*, [1996] A.C.F. (Quicklaw) n° 946, par. 32 et 40 (C.F.); [1996] A.C.F. (Quicklaw) n° 1686 (C.A.F.); *Cervinus inc. c. Canada*, précité, note 110, par. 79.

¹¹² L'article 2 de la *Loi sur la santé des animaux* énonce : « « animal » Sont assimilés aux animaux les embryons ainsi que les œufs et ovules fécondés. ».

¹¹³ Pierre-André CÔTÉ, *Interprétation des lois*, 3^e éd., Montréal, Éditions Thémis, 1999, p. 330 et 331.

¹¹⁴ *Id.*

sur la santé des animaux, renvoie à toutes les espèces animales qui sont élevées par l'homme, incluant les porcs.

Le *Règlement sur la santé des animaux*, ne fournit pas de définition générale de la notion d'animal. Lorsque le terme animal n'est pas spécifiquement défini dans le règlement, ce qui est le cas pour la plupart des articles qui y sont prévus, le terme doit alors conserver le même sens que celui donné par la *Loi sur la santé des animaux*¹¹⁶ donc englober toutes les espèces animales élevées par l'homme, incluant les porcs.

Soulignons que pour l'application de certains articles, le règlement prévoit une définition particulière au terme animal. Nous illustrerons cette situation en donnant deux exemples, l'un où le porc n'est pas visé, l'autre où le porc peut être englobé dans la définition telle que libellée dans le règlement. Par exemple, pour la partie intitulée « Identification des animaux »¹¹⁷, la définition d'animal est restreinte à certaines espèces animales nominalement identifiées dont le porc ne fait pas partie¹¹⁸. Cette partie et les règles qui y sont prévues ne seraient donc pas applicable aux porcs fournisseurs de xénogreffons. Par ailleurs, les articles relatifs à l'« Importation d'animaux et de matériel génétique »¹¹⁹ pourraient viser les porcs puisque la définition très large de la notion d'« animaux réglementés »¹²⁰ inclut les mammifères. Or, le porc est un mammifère d'où l'application des mesures relatives à l'importation.

¹¹⁵ *Id.*, p. 333.

¹¹⁶ *Loi d'interprétation*, L.R.C. (1985), c. I-21, art. 16; P.-A. CÔTÉ, *op. cit.*, note 113, p. 76 et 77.

¹¹⁷ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 172 – 189.

¹¹⁸ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 172. Pour l'application de la partie XV du règlement intitulée : « Identification des animaux », le terme animal est défini comme : « Animal, autre qu'un embryon ou un œuf fécondé, des espèces *Borus taurus* ou *Bos indicus*, ou de sous espèces *Bison bison bison*, *Bison bison athabasca* ou *Bison bison bonasus*. ». Cette partie du règlement prévoit, entre autres, l'obligation pour l'éleveur d'identifier les différentes espèces bovines visées par la définition à l'aide d'un numéro propre.

¹¹⁹ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 11-16.

¹²⁰ *Id.*, art. 10 : « « animal réglementé » Désigne tout œuf d'incubation, toute tortue terrestre ou aquatique, tout oiseau, tout abeille à miel ou tout mammifère, à l'exclusion de leur matériel génétique et de tout animal appartenant à l'ordre des rongeurs, des cétacés, des pinnipèdes et des siréniens ».

Compte tenu des définitions qui posent le champ d'application de la *Loi sur la santé des animaux* et du *Règlement sur la santé des animaux*, il ressort que les mesures prévues à la loi et plusieurs de celles prévues à son règlement s'appliquent aux porcs et vraisemblablement à ceux utilisés pour les xénogreffons. C'est en fonction de cette hypothèse que nous identifierons les mesures pertinentes visant la surveillance et le contrôle de la santé des porcs.

B- Les mesures visant la surveillance et le contrôle de la santé des porcs

La *Loi sur la santé des animaux* et le *Règlement sur la santé des animaux* énoncent plusieurs mesures visant la surveillance et le contrôle de la santé des animaux, dont le porc. Ces normes juridiques prévoient des règles qui pourraient s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons présents sur le territoire canadien (1). Elles présentent également des règles qui concerneraient l'entrée au Canada d'animaux fournisseurs provenant de l'étranger (2).

1- Les mesures applicables lorsque les animaux sont sur le territoire canadien

La *Loi sur la santé des animaux* et le *Règlement sur la santé des animaux* prévoient ensemble trois niveaux différents de contrôle de l'état de santé des animaux présents sur le territoire canadien. En effet, certaines mesures se rapportent aux « maladies » selon la définition légale¹²¹, d'autres aux « maladies transmissibles » telles que définies par le règlement¹²² et certaines s'appliquent spécifiquement aux maladies déclarables¹²³.

Selon nous, les zoonoses pourraient être qualifiées à la fois de maladies, de maladies transmissibles et identifiées comme maladies déclarables. Si telle était le

¹²¹ *Loi sur la santé des animaux*, art. 2 : « « maladie » Les maladies déclarables et toute maladie animale ou transmissible par un animal à une personne; y sont assimilés les agents causant ces maladies ».

¹²² *Règlement sur la santé des animaux*, art. 2 : « « maladie transmissible » désigne une maladie infectieuse ou contagieuse ».

cas, la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons serait alors soumise aux différents niveaux de contrôle prévus par la loi et le règlement.

Dans un premier temps, nous procéderons à une brève analyse de la définition légale donnée des termes maladies, maladies transmissibles et maladies déclarables afin de démontrer que chacune de ces catégories inclut ou pourrait inclure les zoonoses. Ce faisant, nous identifierons les différentes mesures propres aux trois catégories de maladies, qui sont d'intérêt pour les fins de notre travail. Ceci nous permettra d'analyser en quoi leur application dans le cas des zoonoses permettrait d'assurer une certaine surveillance et le contrôle de l'état de santé des animaux fournisseurs de xénogreffons. Nous terminerons en relevant les lacunes de ces mesures face aux zoonoses.

a)- Les mesures relatives aux « maladies »

La loi prévoit des mesures de contrôle et de surveillance de la santé des animaux qui s'appliquent lorsqu'il s'agit de « maladies ». Il s'agit d'un terme générique qui renvoie à toutes maladies déclarables, à toutes maladies animales et toutes maladies transmissibles de l'animal à l'homme [nous soulignons]. Elle comprend également les agents qui causent ces maladies¹²⁴.

Tel qu'exposé dans le chapitre liminaire de ce travail, les zoonoses constituent des maladies transmissibles de l'animal à l'homme¹²⁵ et les mesures prévues à la loi et présentées ci-après visant à prévenir la survenance et la propagation de « maladie(s) » chez les animaux pourraient s'appliquer en matière de zoonoses et aux agents zoonotiques.

¹²³ Les maladies déclarables sont les maladies qui sont prévues au *Règlement sur les maladies déclarables*, (1991) 125 Gaz. Can. II, 7. Elles feront l'objet d'une attention particulière à la sous-section c.

¹²⁴ *Loi sur la santé des animaux*, art. 2.

¹²⁵ *Supra*, p. 9.

La loi accorde d'abord aux autorités compétentes¹²⁶ certains pouvoirs d'inspection permettant de procéder à la vérification de l'existence d'une maladie¹²⁷. À cet effet, si les autorités compétentes ont des motifs raisonnables de croire à l'existence d'une maladie dans un lieu ou chez un animal¹²⁸, elles peuvent, entre autres : visiter le lieu¹²⁹; exiger la présentation de l'animal pour examen¹³⁰, procéder aux examens et à des prélèvements¹³¹ ainsi que faire des tests et des analyses¹³².

La loi confère également au ministre de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire des pouvoirs généraux tels: (1) soumettre un animal atteint ou soupçonné d'être atteint d'une maladie ou qui a été en contact avec un tel animal ou dans son voisinage immédiat à tout traitement ou (2) prendre des mesures de destruction à l'égard de l'animal¹³³. Il peut également ordonner au propriétaire, au possesseur ou à la personne responsable des soins de l'animal de procéder ou de faire procéder au traitement ou d'en disposer¹³⁴.

La loi prévoit également des mesures visant des lieux, tantôt restreints (e.g. une ferme) tantôt englobant toute une région, où est constatée ou soupçonnée la présence d'une maladie qui pourrait se propager ou contaminer les animaux¹³⁵. Dans le premier cas, de tels lieux ainsi que les lieux environnants peuvent être déclarés contaminés¹³⁶. Suite à cette qualification des lieux, il devient alors interdit, sans la détention d'un permis, d'en sortir ou d'y introduire un animal¹³⁷. Un animal déplacé en contravention du permis obtenu pourrait être soit expulsé du lieu contaminé où il a été

¹²⁶ Les personnes compétentes sont les inspecteurs (vétérinaires ou non) et les agents d'exécution désignés par le président de l'Agence canadienne d'inspection des aliments : *Loi sur la santé des animaux*, art. 32 (1) et 38.

¹²⁷ *Id.*, art. 38 (1).

¹²⁸ *Id.*

¹²⁹ *Id.*, art. 38 (1) (a).

¹³⁰ *Id.*, art. 38 (1) (c).

¹³¹ *Id.*, art. 38 (1) (d).

¹³² *Id.*, art. 38 (1) (f).

¹³³ *Id.*, art. 48 (1) et (2).

¹³⁴ *Id.*

¹³⁵ *Id.*, art. 22-26.

¹³⁶ *Id.*, art. 22 (1) et 23 (1).

¹³⁷ *Id.*, art. 25 (1).

introduit, soit réintroduit dans le lieu d'où il a été déplacé ou simplement transféré dans un autre endroit¹³⁸.

À plus grande échelle, lorsqu'une maladie susceptible de contaminer les animaux sévit dans une région, le propriétaire, le possesseur ou le responsable des soins des animaux peut être contraint d'afficher, à l'entrée des bâtiments où se trouvent les animaux, un avis interdisant tout accès sans permission¹³⁹. Une région où, de l'avis du ministre, sévit une maladie peut également être désignée comme région contrôlée¹⁴⁰. Dans ces circonstances, le ministre peut d'abord désigner les animaux de cette zone qui sont susceptibles d'être atteints ou contaminés par la maladie ce qui entraîne une interdiction de déplacer sans permission ces animaux à l'intérieur de la zone désignée ou à l'extérieur de la zone¹⁴¹. Le ministre possède également le pouvoir d'adopter des mesures pour remédier à la situation dangereuse ou réduire le risque que constitue ou peut constituer la maladie entre autres pour la vie et la santé¹⁴². Par exemple, il peut élaborer des règlements pour lutter contre la maladie et éviter sa propagation dans la région¹⁴³. Ces règlements peuvent, entre autres, régir ou interdire l'entrée, la sortie et la circulation d'animaux et de personnes dans une région¹⁴⁴ ou encore autoriser le traitement, la destruction et la disposition des animaux qui se trouvent dans la région ou qui s'y sont déjà trouvés¹⁴⁵.

Ces différentes mesures pourraient trouver application dans le cas de maladies ou d'agents infectieux animaux **connu** pouvant être transmis de l'animal à l'animal, mais aussi de l'animal à l'homme. Ainsi, l'existence d'une maladie ou d'un agent causal zoonotique **connu** comme pouvant être transmis de l'animal à l'homme par la xénotransplantation dans un lieu ou chez un animal fournisseur de xénogreffons

¹³⁸ *Id.*, art. 25 (2).

¹³⁹ *Id.*, art. 7.

¹⁴⁰ *Id.*, art. 27 (1).

¹⁴¹ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 80 (1) (a).

¹⁴² *Loi sur la santé des animaux*, art. 27 (2).

¹⁴³ *Id.*, art. 27 (3).

¹⁴⁴ *Id.*, art. 27 (3) (a). L'article 27 (4) de la Loi prévoit qu'un animal qui a été déplacé en contravention avec un règlement peut être renvoyé de la région contrôlée, y être rapporté ou être transféré dans un autre lieu.

¹⁴⁵ *Id.*, art. 27 (3) (c).

pourrait faire l'objet de vérification. De plus, la présence chez un animal fournisseur de xénogreffons d'une maladie **connue** comme possiblement transmissible à l'homme par la xénotransplantation ou d'un agent causal xénozoootique **identifié** ou même un soupçon à cet effet pourrait donner ouverture à des mesures entraînant le traitement obligatoire ou la destruction de cet animal avant son utilisation comme animal fournisseur de xénogreffons. Dans ces circonstances, La *Loi sur la santé des animaux* permettrait au ministre de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire de soumettre l'animal fournisseurs de xénogreffon à des traitements ou encore à l'abattage ou plutôt d'ordonner à l'éleveur de cet animal de procéder à de telles mesures. Ces mêmes mesures pourraient s'étendre à tout le troupeau d'animaux fournisseurs entrés en contact avec cet animal. L'application de telles mesures assurerait une prévention renforcée de la propagation de maladies **connues** comme possiblement transmissibles du porc à l'homme par la xénotransplantation parmi les animaux fournisseurs et ainsi une protection accrue pour les receveurs de xénogreffons.

De son côté, l'interdiction relative au déplacement de l'animal d'un lieu contaminé pourrait jouer un rôle important dans les cas où l'éleveur désirerait constituer son troupeau d'origine à partir d'animaux provenant du Canada et lorsqu'il s'avèrerait nécessaire pour lui d'intégrer de nouveaux animaux fournisseurs à un troupeau. Cette interdiction permettrait de prévenir l'introduction d'un animal provenant d'un lieu contaminé dans un troupeau sain. Quant à la restriction d'accès aux bâtiments d'une région déterminée, elle pourrait aider à restreindre la propagation de maladies ou d'agents infectieux **connus** par l'entremise des personnes responsables de l'élevage des animaux fournisseurs de xénogreffons. Enfin, les pouvoirs discrétionnaires conférés au ministre relativement aux régions contrôlées pourraient également permettre de limiter la propagation de maladies ou d'agents infectieux **connus** comme transmissibles de l'animal à l'homme par la xénotransplantation dans les troupeaux de la région, mais également chez ceux élevés à l'extérieur de la région.

Ces mesures visant à prévenir l'introduction et la propagation de maladies à l'intérieur d'un même troupeau, mais également à d'autres troupeaux d'une même

région pourraient permettre de circonscrire les agents xénozoontiques **identifiés**. Ceci pourrait minimiser les risques de transmission de xénozoonoses **connues** aux receveurs et voir même à la population en générale.

En plus de ces mesures applicables en matière de « maladie » incluant les maladies et les agents xénozoontiques, nous croyons que les mesures prévues au *Règlement sur la santé des animaux* relatives aux «maladies transmissibles» pourraient également s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons.

b)- Les mesures relatives aux « maladies transmissibles »

Le *Règlement sur la santé des animaux* définit le terme « maladie transmissibles » comme étant les maladies infectieuses ou contagieuses. Cependant, il ne définit pas les notions de « maladie infectieuse » et de « maladie contagieuse ». Selon la définition usuelle, une maladie infectieuse est une maladie qui provoque la « [p]énétration et le développement dans un être vivant de micro-organismes qui peuvent provoquer des lésions en se multipliant [...] »¹⁴⁶. Une maladie contagieuse est une maladie qui se transmet et se propage par communication involontaire¹⁴⁷. Ainsi, les mesures prévues au règlement et visant la prévention et la transmission des maladies transmissibles pourraient être applicables aux xénozoonoses puisque ces maladies seront transmises par communication involontaire et/ou provoqueront des infections chez leur hôte, c'est-à-dire chez les receveurs et possiblement dans la population en générale.

Le règlement prévoit plusieurs mesures qui s'appliquent à tout animal atteint ou soupçonné d'être atteint d'une maladie transmissible ainsi qu'aux animaux qui ont été en contact avec un tel animal. Ces deux catégories d'animaux peuvent faire l'objet d'une inspection¹⁴⁸. Il peut être ordonné que l'animal soit isolé, détenu et soumis à

¹⁴⁶ *Le Petit Larousse illustré 2002*, Paris, Éditions Larousse, 2001, p. 544.

¹⁴⁷ *Id.*, p. 254.

¹⁴⁸ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 4 (a) et (b).

des tests afin de déterminer s'il est atteint d'une maladie transmissible¹⁴⁹. De plus, afin de limiter la propagation de la maladie, cet animal peut être mis en quarantaine, isolé, traité, voire abattu et son cadavre détruit¹⁵⁰. Lorsque l'animal est placé en quarantaine, il est interdit de le retirer du lieu où il est confiné, de le laisser entrer en contact avec un animal qui n'est pas isolé, de le détruire, de mener des tests de dépistage ou de traiter l'animal sans y être autorisé¹⁵¹. Lorsqu'un animal mis en quarantaine montre des signes de maladie, l'autorité compétente¹⁵² doit en être avisée sans délais¹⁵³.

Le règlement prévoit également que le propriétaire d'un lieu contaminé par une maladie transmissible ou soupçonné de l'être peut être contraint de le nettoyer et de le désinfecter¹⁵⁴. Toute personne qui entre dans un tel lieu peut également être contrainte de nettoyer et de désinfecter ses vêtements, ses chaussures ou toute autre chose qu'elle porte¹⁵⁵.

Ces mesures pourraient s'appliquer aux maladies **connues** pouvant se transmettre de l'animal à l'homme par la xénotransplantation puisque, comme nous l'avons précédemment énoncé, ces maladies pourront être considérées comme des maladies contagieuses ou infectieuses et par le fait même, comme des maladies transmissibles au sens du *Règlement sur la santé des animaux*. Ainsi, l'inspection des animaux atteints ou soupçonnés d'être atteints d'une maladie **connue** comme pouvant être transmise de l'animal à l'homme par la xénotransplantation ou des animaux qui ont été en contact avec ces derniers permettrait d'ordonner aux responsables de l'élevage de ces animaux l'adoption de mesures adéquates d'isolation, de disposition ou de

¹⁴⁹ *Id.*, art. 3 (1).

¹⁵⁰ *Id.*, art. 5 et 6 (b).

¹⁵¹ *Id.*, art. 91.4 (2).

¹⁵² L'autorité compétente est un vétérinaire-inspecteur : *Règlement sur la santé des animaux*, art. 91.4 (3).

¹⁵³ *Id.*, art. 91.4 (3).

¹⁵⁴ *Id.*, art. 104 (1) (a) (i) et dernier alinéa. L'article 108 du règlement précise ce que l'on entend par nettoyer et désinfecter : « Un endroit ou une chose à nettoyer et désinfecter selon l'article 104 à 106 est nettoyé et désinfecté, a) s'il y a lieu, en enlevant tout déchet animal, fumier, litière et matières de rebut; et b) en appliquant un désinfectant, sous la surveillance ou à la satisfaction d'un inspecteur ».

¹⁵⁵ *Id.*, art. 104 (1) (b).

destruction, concernant cet animal, qui seraient les plus appropriées dans les circonstances. Ces différentes mesures aideraient à prévenir la contamination des autres animaux fournisseurs d'organes d'un même troupeau. Par ailleurs, les mesures relatives à la décontamination des lieux contaminés et des vêtements des personnes qui ont été dans ces lieux permettraient de limiter la présence d'une maladie **connue** comme pouvant être transmises de l'animal à l'homme par la xénotransplantation dans les lieux d'élevage et de prévenir sa propagation aux animaux fournisseurs présents en ce lieu de même qu'aux animaux fournisseurs des autres troupeaux.

En plus des mesures applicables aux « maladie s » prévues à la *Loi sur la santé des animaux* ainsi que celles énoncées au *Règlement sur la santé des animaux* en ce qui a trait aux « maladies transmissibles », les agents infectieux à l'origine des zoonoses pourraient également faire l'objet d'une désignation réglementaire comme maladie à déclaration obligatoire. Dans un tel cas, des règles spécifiques aux maladies à déclaration obligatoire prévues à la *Loi sur la santé des animaux* pourraient s'appliquer. Dans la prochaine section, nous présenterons la nature de ces mesures.

c)- Les mesures relatives aux maladies à déclaration obligatoire

La *Loi sur la santé des animaux* établit que les maladies déclarables sont celles désignées ainsi par règlement¹⁵⁶. Le *Règlement sur les maladies déclarables*¹⁵⁷ fournit une liste de maladies déclarables. On y retrouve par exemple, dans le cas du porc: la maladie vésiculeuse du porc, la peste porcine africaine et la peste porcine classique¹⁵⁸.

La loi prévoit d'abord l'obligation pour le propriétaire, le possesseur, toute personne responsable des soins des animaux de déclarer la présence d'une maladie déclarable

¹⁵⁶ *Loi sur la santé des animaux*, art. 2.

¹⁵⁷ Précité, note 123.

¹⁵⁸ *Id.*, art. 2 et annexe.

ou tout fait qui en indique la présence chez un animal¹⁵⁹. Ils peuvent également être tenus de fournir des prélèvements effectués sur les animaux qui sont susceptibles d'être atteints d'une maladie déclarable¹⁶⁰.

Afin d'éviter la propagation aux animaux ou aux humains d'une maladie déclarable, la *Loi sur la santé des animaux* prévoit certaines interdictions. Il est interdit, sans une autorisation ou une excuse légitime, de déterrer une partie ou le cadavre entier d'un animal qui est mort ou que l'on juge mort des suites d'une contamination ou qui a été abattu parce qu'il était contaminé ou qu'on le soupçonnait d'être contaminé¹⁶¹. Sous réserve de l'obtention d'un permis, il est également interdit de transporter dans un autre lieu¹⁶² ou de transférer d'une quelconque façon la propriété¹⁶³ d'un animal contaminé ou exposé à une maladie déclarable. Il est aussi strictement interdit de garder ou de mener sur un terrain qui n'est pas à l'écart ou qui n'est pas clôturé un animal contaminé par ou exposé à une maladie déclarable¹⁶⁴. Il est également interdit de déposer dans l'eau le cadavre d'un tel animal¹⁶⁵. Il faut noter que ces interdictions ont un champ d'application qui va au-delà du simple animal effectivement malade.

Puisque l'obligation de déclarer les maladies déclarables s'étend aux symptômes indiquant la présence d'une telle maladie, par extrapolation, ceci impliquerait que les manifestations **connues** d'une maladie animale pouvant être à l'origine d'une zoonose devraient être déclarées. De plus, les différentes interdictions légales permettent d'éviter la propagation à d'autres troupeaux d'une maladie présente ou soupçonnée. Ces mesures visant à prévenir toute contamination devraient s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons. Toutefois, afin que les mesures concernant les maladies déclarables soient applicables aux maladies animales possiblement transmissibles à l'homme par la xénotransplantation, elles devront

¹⁵⁹ *Loi sur la santé des animaux*, art. 5 (1). L'article 8 de la Loi prévoit l'interdiction de dissimuler l'existence d'une maladie déclarable chez un animal.

¹⁶⁰ *Id.*, art. 6 (2).

¹⁶¹ *Id.*, art. 13 (1).

¹⁶² *Id.*, art. 10.

¹⁶³ *Id.*, art. 11.

¹⁶⁴ *Id.*, art. 9.

¹⁶⁵ *Id.*, art. 12.

d'abord faire l'objet d'une désignation nominale réglementaire. Il serait alors obligatoire de déclarer la présence des signes **connus** d'une maladie porcine **identifiée** comme une zoonose. L'application des différentes interdictions permettrait de minimiser les risques de transmission ou la propagation de maladies entre les différents animaux fournisseurs de xénogreffons.

La *Loi sur la santé des animaux* et le *Règlement sur la santé des animaux* prévoient plusieurs mesures qui pourraient s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons présents sur le territoire canadien dans la mesure où les maladies sont **connues** et dans certains cas, nommément inscrites au *Règlement sur les maladies déclarables*¹⁶⁶. Par ailleurs, le législateur a jugé opportun d'établir des mesures particulières relatives à l'importation d'animaux provenant de l'étranger.

2- Les exigences légales applicables aux animaux fournisseurs de xénogreffons importés

La *Loi sur la santé des animaux* et le *Règlement sur la santé des animaux* énoncent des exigences applicables à l'entrée d'animaux au Canada. Ces mesures, qui ont pour but premier d'assurer que les animaux venant de l'étranger ne sont pas atteints d'une maladie pouvant se propager aux animaux et aux personnes vivant au Canada, pourraient permettre un contrôle de l'état de santé des animaux fournisseurs de xénogreffons. En effet, dans cette sous-section nous verrons que l'application de ces mesures pourrait revêtir une importance particulière dans le cas où s'il s'avèrerait nécessaire d'intégrer à un troupeau des porcs d'outre frontière.

L'application de ces mesures aux animaux fournisseurs de xénogreffons pourrait jouer un rôle important à plusieurs niveaux. Tout d'abord, lors de la création des premiers troupeaux d'origine. En effet, rappelons que l'utilisation de porcs transgéniques pour la xénotransplantation est une méthode envisagée afin de réduire les risques de rejets¹⁶⁷. Or, la plupart des compagnies travaillant à produire des porcs

¹⁶⁶ Précité, note 123.

¹⁶⁷ *Supra*, p. 8 et 19.

transgéniques pour la xénotransplantation sont des compagnies étrangères¹⁶⁸. Il pourrait donc s'avérer nécessaire pour les éleveurs canadiens d'animaux fournisseurs de xénogreffons de se procurer leur animaux fondateurs à l'étranger. L'application de ces mesures pourrait se révéler utile dans le cas où l'éleveur envisagerait d'accroître la taille du troupeau en intégrant des porcs d'outre frontière.

a)- Les exigences applicables à l'importation d'animaux fournisseurs porteurs d'agents zoopathogènes

Tel que présenté dans le chapitre liminaire de ce travail, les animaux fournisseurs de xénogreffons sont porteurs d'un rétrovirus endogène porcin¹⁶⁹. Nous croyons que les règles particulières du *Règlement sur la santé des animaux* concernant l'importation d'animaux porteurs d'un agent zoopathogène pourraient trouver application¹⁷⁰. Le règlement donne une définition non-exhaustive et large de la notion d'« agent zoopathogène » nous permettant de considérer tout agent pathogène animal qui engendre une maladie chez l'homme comme un agent zoopathogène¹⁷¹. Le terme « agent zoopathogène » y est défini comme visant notamment tout agent zoopathogène issu de la biotechnologie¹⁷².

Selon cette définition, le rétrovirus endogène porcin, s'il se révèle pathogène pour l'humain¹⁷³, pourrait, être considéré comme un agent zoopathogène. Dans ces circonstances, l'importation des animaux fournisseurs serait alors soumise aux exigences relatives à l'importation des animaux porteurs d'agents zoopathogènes. Les éleveurs auraient alors l'obligation d'obtenir un permis du ministre de l'Agriculture et

¹⁶⁸ Au début de l'année 2003, une compagnie américaine a annoncé avoir réussi à produire à l'aide de la technique de clonage des procelets transgéniques dont les deux copies du gène associées et responsables du rejet suraigu des organes porcins sont inactivées : « Infigen announces the birth of genetically modified miniature swine for potential use as organ donors for humans », *loc. cit.*, note 47. Précédemment à cet exploit, deux équipes scientifiques étrangères, la compagnie britannique PPL Therapeutics et des chercheurs américains de l'Université du Missouri, avaient annoncé la naissance de porcelets transgéniques chez qui l'un des deux gènes responsables du rejet suraigu était inactivé ou absent : R. DOBSON, *loc. cit.*, note 94, 67; J. KAISER, *loc. cit.*, note 94, 25; « World's first announcement of cloned 'Knock-out' Pigs », *loc. cit.*, note 94.

¹⁶⁹ *Supra*, p. 15 et 16.

¹⁷⁰ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 51 (b) et 51.1 (a).

¹⁷¹ P.-A. CÔTÉ, *op. cit.*, note 113, p. 77 et 78, 330 et 331.

¹⁷² *Règlement sur la santé des animaux*, art. 2.

de l'Agroalimentaire qui pourrait l'assortir des conditions qu'il juge appropriées pour prévenir l'introduction et la propagation de maladies transmissibles au Canada¹⁷⁴. Toutefois, le ministre ne délivrera le permis que s'il est d'avis que l'activité visée par le permis n'entraînera pas ou est peu probable d'entraîner l'introduction de vecteurs ou de maladies au Canada¹⁷⁵. L'entrée de porcs fournisseurs de xénogreffons provenant de l'étranger pourrait donc être compromise si aucune technique efficace visant le contrôle de la pathogénécité chez l'humain du rétrovirus endogène porcin ou de la pathogénécité chez l'animal et/ou l'humain de tout autre agent dont le porc est porteur n'est encore mise sur pied. Une fois les animaux entrés au Canada, ils ne pourront être déplacés, sans autorisation, de l'endroit identifié dans le permis¹⁷⁶.

Cependant, il pourrait s'avérer que les rétrovirus porcins ne soient pas susceptibles de produire une infection chez l'homme. Dans une telle éventualité, le rétrovirus endogène porcin ne serait pas considéré comme un « agent zoonotique » et ne serait pas visé par les mesures décrites précédemment. Toutefois, d'autres règles relatives à l'importation d'animaux inscrites au *Règlement sur la santé des animaux* pourraient s'appliquer aux porcs importés en vue de la xénotransplantation. En effet, leur entrée au Canada pourrait être réglementée par l'application des exigences d'importation relatives aux animaux réglementés¹⁷⁷ et plus particulièrement par celles relatives à l'espèce porcine. Nous verrons dans la prochaine sous-section que les exigences relatives à l'importation des animaux de l'espèce porcine diffèrent selon qu'ils proviennent des États-Unis ou de tout autre pays.

b)- Les exigences applicables à l'importation d'animaux fournisseurs qui ne sont pas porteurs d'agents zoopathogènes

L'importation de porcs fournisseurs de xénogreffons **nés et élevés aux États-Unis** serait soumise à certaines conditions. D'abord, les animaux devraient être

¹⁷³ *Supra*, p. 15-17.

¹⁷⁴ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 51 (b), 160 (1) et 160 (2) (b)

¹⁷⁵ *Id.*, art 160 (1.1).

¹⁷⁶ *Id.*, art. 51.1 (a).

accompagnés d'un certificat émis par l'autorité américaine compétente¹⁷⁸. Ce certificat devrait identifier clairement les animaux et attester qu'ils ont fait l'objet d'une inspection par l'autorité compétente dans les trente jours qui précèdent la date de l'importation et qu'ils ont été trouvés exempts de toute maladie transmissible ; qu'à la connaissance de l'autorité compétente, les animaux n'ont pas été exposés à une maladie transmissible dans les soixante jours précédant l'inspection et que les autres conditions d'importation de cette espèce animale sont respectées¹⁷⁹. À cet effet, le certificat devrait attester que les animaux et le troupeau où ils ont été gardés sont, selon les résultats de tests, exempts de pseudo-rage et de brucellose. De plus, les animaux devraient être mis en quarantaine au Canada pendant une période minimale de trente jours de leur arrivée sur le territoire canadien et réagir négativement à certaines épreuves indiquées¹⁸⁰.

L'importation d'animaux fournisseurs de xénogreffons provenant d'un **autre pays que les États-Unis** sera conditionnelle à l'obtention d'un permis émis par le ministre de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire¹⁸¹. Ce permis pourra être assorti de différentes conditions visant à empêcher l'introduction et la propagation de maladies transmissibles au Canada¹⁸². Le permis sera délivré par le ministre s'il est d'avis que l'activité prévue n'entraînera pas ou est peu probable d'entraîner l'introduction au Canada de maladies¹⁸³. Toutefois, si les animaux fournisseurs de xénogreffons importés d'un pays étranger transitent aux États-Unis avant d'être importés au

¹⁷⁷ *Supra*, p. 26. Nous avons établi précédemment que les animaux fournisseurs pourraient être soumis aux exigences d'importation prévues aux articles 11 à 16 du *Règlement sur la santé des animaux* relatifs à l'« Importation d'animaux et matériel génétique ».

¹⁷⁸ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 10 et 12 (4); AGENCE CANADIENNE D'INSPECTION DES ALIMENTS, *Documents de référence relatif à l'importation*, 11 avril 2001, p. 1 et 4. Toutefois, cette exigence ne s'applique pas au porc qui est né après que sa mère ait fait l'objet d'une inspection, s'il est importé en même temps que sa mère et n'est pas né pendant le transport vers le Canada : AGENCE CANADIENNE D'INSPECTION DES ALIMENTS, *Documents de référence relatif à l'importation*, 11 avril 2001, p. 5.

¹⁷⁹ AGENCE CANADIENNE D'INSPECTION DES ALIMENTS, *op. cit.*, note 178, p. 4.

¹⁸⁰ *Id.*, p. 7 et 8.

¹⁸¹ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 10, 12 (1) (a) et 160.

¹⁸² *Id.*, art. 160 (2) (b).

¹⁸³ *Id.*, art. 160 (1.1).

Canada, il ne sera pas nécessaire d'obtenir un permis¹⁸⁴. Cependant, les exigences à respecter pour l'importation seront variables en fonction de la durée du séjour des animaux aux États-Unis. En ce qui a trait aux animaux qui y auront séjourné pour une période minimale de 60 jours, il faudra respecter les mêmes exigences applicables aux animaux qui sont nés et ont été élevés aux États-Unis¹⁸⁵. Dans le cas des animaux dont la période de transit aux États-Unis sera inférieure à soixante jours, ils devront être accompagnés de deux certificats. Le premier, émis par l'autorité compétente du pays d'origine, indiquera que les animaux ont été inspectés et sont exempts de toute maladie transmissible¹⁸⁶. Le second, émis par l'autorité américaine compétente, attestera qu'elle a inspecté les animaux. Ce certificat devra également indiquer, le cas échéant, la durée de la période de quarantaine ou le résultat des tests qu'auront subis les animaux¹⁸⁷.

Les animaux fournisseurs importés devront être clairement identifiés¹⁸⁸. Les éleveurs devront conserver un dossier indiquant le lieu d'origine des animaux importés ainsi que le lieu et la date de leur importation¹⁸⁹.

Par ailleurs, tel que prévu par le règlement, peu importe qu'ils soient porteurs ou non d'un agent zoopathogène et peu importe leur provenance, les animaux fournisseurs de xénogreffons importés devraient être admis à un poste de quarantaine, d'inspection ou à un autre endroit approuvé¹⁹⁰. Ils seraient alors soumis à une inspection, à des tests¹⁹¹ et possiblement à des traitements¹⁹². Les animaux qui seraient affectés ou

¹⁸⁴ *Id.*, art. 10, 12 (1) (b) et 12 (4); AGENCE CANADIENNE D'INSPECTION DES ALIMENTS, *op. cit.*, note 178, p. 5.

¹⁸⁵ *Supra* p. 38 et 39; AGENCE CANADIENNE D'INSPECTION DES ALIMENTS, *op. cit.*, note 178, p. 4 et 5.

¹⁸⁶ AGENCE CANADIENNE D'INSPECTION DES ALIMENTS, *op. cit.*, note 178, p. 5.

¹⁸⁷ *Id.*

¹⁸⁸ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 15. Cet article interdit l'importation d'animaux qui ne sont pas clairement identifiés au moment de leur importation.

¹⁸⁹ *Id.*, art. 16.

¹⁹⁰ *Id.*, art. 58 (1).

¹⁹¹ *Id.*, art. 58 (3). Il pourra également être ordonné à toute personne qui a la garde d'un animal importé ou présenté à l'importation de l'isoler et de le détenir afin de permettre l'inspection et de le soumettre à des tests : *id.*, art. 3 (1) (d).

¹⁹² *Id.* Dans le cas des animaux importés mis en quarantaine, une autorisation spéciale devra être obtenue avant de les soumettre à un traitement pour une maladie transmissible : *id.*, art. 91.4 (2) (d).

soupçonnés d'être affectés par une maladie transmissible pourraient être soumis à une période de quarantaine¹⁹³ ou renvoyés à l'étranger¹⁹⁴. Les animaux importés qui auront réagi positivement à des tests de dépistage de maladie exigés par le règlement pourraient également faire l'objet d'un renvoi ou être détruits¹⁹⁵.

Le ministre de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire a le pouvoir d'interdire, pour un temps qu'il détermine, l'importation d'animaux au Canada lorsqu'il le juge nécessaire afin de prévenir l'introduction ou la propagation d'une maladie en territoire canadien¹⁹⁶. La présence d'un agent infectieux **connu** pouvant se transmettre de l'animal à l'homme par la xénotransplantation chez les porcs de territoire étranger pourrait amener le ministre à adopter une telle interdiction comme mesure de prévention. Cela pourrait empêcher l'entrée au Canada de porcs fournisseurs de xénogreffons provenant de l'étranger.

C- L'adéquation des mesures prévues à la *Loi sur la santé des animaux* et au *Règlement sur la santé des animaux* aux animaux fournisseurs de xénogreffons

La *Loi sur la santé des animaux* et le *Règlement sur la santé des animaux* prévoient une multitude de mesures, visant à prévenir l'introduction et la propagation de maladies contagieuses, qui pourraient s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons. L'existence de ces normes juridiques pourrait procurer à la population un sentiment de protection face aux risques de transmission de zoonoses associées à la xénotransplantation. Toutefois, vu l'état actuel des connaissances sur les risques infectieux que pourrait présenter la xénotransplantation, l'application de ces mesures dans le cas des zoonoses comporte de grandes limites. En effet, ces mesures de prévention peuvent être adoptées dans le cas de maladies connues et que l'on peut dépister. Présentement, plusieurs inconnus demeurent quant à l'identification des maladies qui seront transmissibles de l'animal à l'homme par la

¹⁹³ *Id.*, art. 9.

¹⁹⁴ *Loi sur la santé des animaux*, 18 (1).

¹⁹⁵ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 62.

¹⁹⁶ *Loi sur la santé des animaux*, art. 14.

xénotransplantation et, par conséquent, aux moyens d'en dépister la présence chez les animaux fournisseurs.

Lorsque les maladies possiblement transmissibles du porc à l'homme par la xénotransplantation auront été identifiées et pourront être dépistées, les mesures prévues à la *Loi sur la santé des animaux* et au *Règlement sur la santé des animaux* relatives aux maladies et aux maladies transmissibles pourront alors trouver application. Toutefois, puisqu'il s'agit de nouveaux risques, il est fort probable que certaines de ces mesures devront être adaptées afin de prévenir adéquatement la propagation et l'introduction de telles maladies chez les animaux fournisseurs. L'état des connaissances actuelles ne nous permet pas de pointer de façon exacte les bonifications particulières qui devront être adoptées afin que la législation et la réglementation fédérales soient mieux adaptées. Néanmoins, certains points généraux peuvent être soulevés à ce sujet.

Nous avons précédemment déclaré que les maladies possiblement transmissibles du porc à l'homme par la xénotransplantation devraient être des maladies à déclaration obligatoire afin que les mesures prévues à la *Loi sur la santé des animaux* relatives à ces maladies puissent s'appliquer¹⁹⁷. Au fur et à mesure qu'une nouvelle xénozoonose ou qu'un nouvel agent xénozoontique surviendra, il faudra qu'il soit ajouté de façon nominale à la liste établie en vertu du *Règlement sur les maladies déclarables*¹⁹⁸. Il sera nécessaire de faire preuve de vigilance et de promptitude afin que la maladie ou l'agent soit intégré rapidement à la liste.

De plus, il faudra apporter une attention particulière à l'importation des animaux fournisseurs de xénogreffons puisque les normes étrangères quant à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux pourraient être inadéquates. Il pourrait être nécessaire que des mesures propres aux animaux fournisseurs soient adoptées afin de pouvoir unifier les règles en cette matière, quelle que soit leur provenance. Des

¹⁹⁷ *Loi sur la santé des animaux*, art. 2.

¹⁹⁸ Précité, note 123.

mesures particulières et strictes de quarantaine et de dépistage devront être en mesure d'assurer que les animaux de l'étranger sont exempts de toutes les maladies identifiées et pouvant être transmissibles de l'animal à l'homme par la xénotransplantation.

Par ailleurs, il pourrait s'avérer nécessaire qu'un système d'identification, tel qu'il est présentement prévu pour certaines espèces animales¹⁹⁹, soit institué pour les porcs fournisseurs de xénogreffons. Ce système permettrait de retracer les animaux qui auraient pu être en contact avec des animaux malades et de les retirer avant que leurs organes ne soient utilisés pour la xénotransplantation.

Il ressort de notre analyse que la législation et la réglementation fédérales quant à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux présentent certaines lacunes; elles devront être modifiées lorsque des zoonoses seront identifiées. Face à ce constat, il s'avère nécessaire de vérifier si la législation provinciale prévoit des mesures mieux adaptées à réagir promptement aux risques que pourraient présenter les zoonoses en contrôlant adéquatement la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons. Pour répondre à cette interrogation, dans la prochaine section nous examinerons la *Loi sur la protection sanitaire des animaux*²⁰⁰.

Section 2- Au Québec : la *Loi sur la protection sanitaire des animaux*²⁰¹

Comme nous examinons les règles susceptibles de s'appliquer au Canada, mais également celles pouvant s'appliquer à un éventuel fournisseur d'animaux élevés pour la xénotransplantation installé au Québec, il est opportun de vérifier si des lois québécoises peuvent encadrer ce genre d'activité.

¹⁹⁹ *Règlement sur la santé des animaux*, art. 172-189. L'identification obligatoire est prévue par le règlement pour les espèces suivantes : *Bos taurus* ou *Bos indicus*, ou de sous-espèces *Bison bison bison*, *Bison bison athabasca* ou *Bison bison bonasus*.

²⁰⁰ Précitée, note 107.

²⁰¹ *Id.*

Parmi toutes les lois établies par le législateur québécois, la *Loi sur la protection sanitaire des animaux*²⁰² prévoit les règles pouvant s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons. L'analyse du champ d'application de la loi étaye cette prise de position. La recension des mesures qui y sont prévues nous permettra de constater qu'elles sont similaires à celles énoncées par la loi et le règlement fédéraux²⁰³. Suite à cette analyse, nous nous questionnerons sur l'adéquation des exigences législatives québécoises quant au contrôle et à la surveillance de la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons relativement aux zoonoses. Complètent-elles les règles fédérales qui comme nous l'avons noté précédemment sont insuffisantes?

A- Le champ d'application de la *Loi sur la protection sanitaire des animaux*

La *Loi sur la protection sanitaire des animaux* s'applique aux animaux, mais le sens donné à ce terme varie en fonction des différentes parties de la loi. Certaines énoncent pour leur application une définition particulière de la notion d'animal²⁰⁴.

À la lecture du texte législatif, deux sections de la loi sont particulièrement d'intérêt pour notre travail : la section I intitulée « De la santé des animaux » et la section II.1 désignée sous le titre « De l'identification des animaux ». Dans le cadre de la première section, le mot « animal » est défini ainsi²⁰⁵:

« « animal » désigne tout animal domestique ou gardé en captivité ainsi que ses œufs et ovules fécondés ; ce terme s'applique

²⁰² *Id.*

²⁰³ *Loi sur la santé des animaux*, précitée, note 105; *Règlement sur la santé des animaux*, précité, note 106.

²⁰⁴ *Loi sur la protection sanitaire des animaux*, section I « De la santé des animaux », art. 2 : « « animal » désigne tout animal domestique ou gardé en captivité ainsi que ses œufs et ovules fécondés; ce terme s'applique également à toute partie d'un animal dans chaque cas où le contexte le permet »; section III « De l'insémination artificielle des animaux », art. 23 : « « animal » : tout animal d'espèce chevaline, bovine, ovine ou porcine, mâle ou femelle selon le cas »; section IV « De la vente aux enchères d'animaux vivants », art. 30 : « « animal » : un animal vivant d'espèce chevaline, bovine, caprine, ovine ou porcine et le lapin domestique vivant ainsi que tout animal d'une autre espèce prévue par règlement ».

²⁰⁵ *Id.*, art. 2-11.14.

également à toute partie d'un tel animal dans chaque cas où le contexte le permet. »²⁰⁶

Un animal domestique est un animal « [...] qui a été dressé ou apprivoisé et qui vit dans l'entourage de l'homme (par opposition à sauvage) »²⁰⁷. Selon la définition usuelle, les porcs élevés pour leur chair et leur cuir sont des animaux domestiqués²⁰⁸.

Les animaux fournisseurs de xénogreffons appartenant à l'espèce porcine peuvent être considérés comme des animaux domestiques puisqu'ils sont des animaux apprivoisés vivant dans l'entourage de l'homme. Les animaux fournisseurs pourraient donc être soumis à l'application de la section « De la santé des animaux » prévue par la loi.

De même, la section II.1 intitulée « De l'identification des animaux », pourrait également s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons. Cette affirmation découle du fait que cette section de la loi ne prévoit pas de définition particulière de la notion d'animal. Il faut s'en remettre au sens courant du mot que donnerait une personne « normalement intelligent[e] et bien informé[e] des faits de la langue »²⁰⁹ en fonction du contexte de la loi²¹⁰. Selon cette règle d'interprétation le terme « animal » utilisé dans cette section renvoie à toutes les espèces animales élevées par l'homme, incluant l'espèce porcine.

B- Les mesures visant la surveillance et le contrôle de la santé des porcs

La section « De la santé des animaux » de la *Loi sur la protection sanitaire des animaux* énonce d'abord des mesures qui visent les maladies contagieuses ou parasitaires, les agents infectieux et les syndromes. La loi apporte des définitions de ces différentes notions. Ainsi, une maladie contagieuse est une maladie pouvant se

²⁰⁶ *Id.*, art. 2.

²⁰⁷ *Le Petit Larousse illustré 2002, op. cit.*, note 146, p. 344.

²⁰⁸ *Id.*, p. 806.

²⁰⁹ P.-A. CÔTÉ, *op. cit.*, note 113, p. 330 et 331.

²¹⁰ *Id.*, p. 333.

transmettre par contact direct ou autrement à un autre animal ou à l'homme²¹¹. Une maladie parasitaire est une maladie qui est causée par un parasite²¹². La notion d'agent infectieux y est également définie comme étant tout « organisme, micro-organisme ou particule protéique capable de produire une infection ou une maladie chez l'animal ou l'humain et qui est désignée par règlement »²¹³. Enfin, le terme « syndrome » réfère simplement à un syndrome désigné par règlement²¹⁴. La définition usuelle de la notion de « syndrome » renvoie à un « [e]nsemble de signes, de symptômes, de troubles dont les causes sont inconnues ou multiples [...] »²¹⁵.

La loi confère au ministre de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation le pouvoir de déterminer au cas par cas, les maladies contagieuses ou parasitaires, les agents infectieux ou les syndromes auxquels pourront s'appliquer la totalité ou certaines des mesures prévues à la section de « la santé des animaux »²¹⁶. En effet, le ministre peut faire des règlements afin de désigner, le cas échéant pour chaque espèce animale ou catégorie d'animal²¹⁷, les maladies contagieuses ou parasitaires, les agents infectieux ou les syndromes qui pourraient donner ouverture à des examens de dépistage²¹⁸ ; à une déclaration obligatoire²¹⁹ ; à des traitements ou à toutes autres mesures sanitaires²²⁰, à une interdiction de cession ou de transport de l'animal²²¹ ou à une certification sanitaire de l'animal pour l'importation²²². Il peut également désigner les zones sanitaires exemptes d'une maladie contagieuse, parasitaire, d'un agent infectieux ou d'un syndrome; il peut déterminer les animaux susceptibles de contracter ou de transmettre la maladie, l'agent infectieux ou le syndrome et qui ne

²¹¹ *Loi sur la protection sanitaire des animaux*, art. 2 : « « maladie contagieuse » signifie une maladie qui peut être transmise d'un animal à un autre ou à un humain par contact direct ou autrement et qui est désigné par règlement ».

²¹² *Id.* : « « maladie parasitaire » signifie une maladie causée par un parasite et qui est désignée par règlement ».

²¹³ *Id.*

²¹⁴ *Id.*

²¹⁵ *Le Petit Larousse illustré 2002, op. cit.*, note 146, p. 983.

²¹⁶ *Loi sur la protection sanitaire des animaux*, art. 3 (1).

²¹⁷ *Id.*, art. 3 (1) dernier alinéa.

²¹⁸ *Id.*, art. 3 (1) (a).

²¹⁹ *Id.*, art. 3 (1) (b).

²²⁰ *Id.*, art. 3 (1) (c).

²²¹ *Id.*, art. 3 (1) (d).

²²² *Id.*, art. 3 (1) (e).

peuvent être introduit dans ces zones sans une attestation à l'effet qu'ils en sont exempts²²³.

Dans l'hypothèse où des maladies, des agents infectieux et des syndromes **connus** comme pouvant être transmissibles de l'animal à l'homme par la xénotransplantation feraient l'objet d'une désignation réglementaire par le ministre de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, les animaux fournisseurs pourraient alors être soumis à l'application de la totalité ou de certaines des mesures prévues par la *Loi sur la protection sanitaire des animaux*. Dans une telle éventualité, les éleveurs d'animaux fournisseurs pourraient être contraints de soumettre un animal à des examens de dépistage²²⁴. Ils pourraient également avoir l'obligation de déclarer tous les faits indicatifs d'une maladie **connue**, d'un agent infectieux **identifié** ou d'un syndrome **connu** qui se manifeste chez un animal²²⁵. Il pourrait aussi être ordonné à la personne qui fait l'élevage de procéder au traitement, à l'isolement ou à l'immunisation de l'animal si la présence d'une maladie, d'un agent infectieux ou d'un syndrome **connu** comme pouvant se transmettre de l'animal à l'homme par la xénotransplantation prévu par règlement est soupçonnée ou constatée²²⁶. De plus, s'il existe des motifs raisonnables de croire à un risque élevé de propagation de cette maladie, de cet agent infectieux ou de ce syndrome aux autres animaux du troupeau, l'éleveur d'animaux fournisseurs de xénogreffons pourrait être contraint d'abattre et d'éliminer l'animal²²⁷. Il pourrait également se voir interdire toute cession ou transport d'un animal fournisseur atteint d'une maladie, d'un agent infectieux ou d'un syndrome **connu**²²⁸ comme possiblement transmissible à l'homme par la xénotransplantation. L'introduction d'un animal fournisseur dans une zone désignée comme exempte de maladie **connue**, d'agent xénozoontique **identifié** ou d'un syndrome **connu** pourrait être conditionnelle à l'obtention d'une attestation à l'effet que l'animal en est

²²³ *Id.*, art. 3 (1.0.1).

²²⁴ *Id.*, art. 3 (1) (a) et 2.1.

²²⁵ *Id.*, art. 3 (1) (b) et 3.1 al. 1.

²²⁶ *Id.*, art. 3 (1) (c) et 3.2 al. 1.

²²⁷ *Id.*, art. 3 (1) (c) et 3.4 al. 1.

²²⁸ *Id.*, art. 3 (1) (d) et 8 al. 1.

exempt²²⁹. Enfin, l'entrée au Québec d'animaux fournisseurs de xénogreffons provenant d'un pays étranger ou d'une autre province canadienne pourrait être soumise à la détention d'un certificat attestant que l'animal est exempt d'une maladie, d'un agent zoonotique ou d'un syndrome **connu** comme pouvant être transmis du porc à l'homme par la xénotransplantation²³⁰.

En plus de la possibilité d'édicter un règlement, la section intitulée « De la santé des animaux » confère au ministre certains pouvoirs discrétionnaires. En effet, il est prévu que le ministre peut ordonner des mesures d'isolement et d'analyse chez les animaux lorsqu'il a des motifs raisonnables de croire à la présence d'un agent biologique pouvant porter atteinte à la santé des autres animaux ou des gens qui les côtoient, les consomment ou consomment leurs produits²³¹. Lorsque les résultats d'analyse et les études épidémiologiques confirment la présence de l'agent, le ministre peut alors ordonner l'isolement, le traitement, le marquage, l'immunisation, l'abattage, l'élimination des animaux pour des motifs d'urgence ou d'intérêt public²³² ou toutes autres mesures appropriées afin de diminuer les risques pour la santé des autres animaux ou des personnes qui les côtoient, les consomment ou en consomment leurs produits²³³.

Comme les xénozoönoses sont des agents biologiques, ce pouvoir discrétionnaire pourrait être mis en œuvre. Toutefois, son application pourrait être relativement limitée puisque, selon le libellé de l'article en cause, les atteintes à la santé des receveurs de xénogreffons et la population en général ne sont pas directement visées par cet article. La possibilité que ce pouvoir discrétionnaire puisse s'appliquer peut être sérieusement questionnée. Afin de permettre au Ministre d'appliquer son pouvoir discrétionnaire dans le cas d'animaux fournisseurs de xénogreffons atteints de maladies **connues** comme pouvant se transmettre par la xénotransplantation, pourrait-il être avancé que le contact direct avec le xénogreffon représente un lien suffisant

²²⁹ *Id.*, art. 3 (1.0.1).

²³⁰ *Id.*, art. 3 (1) (c) et 9.

²³¹ *Id.*, art. 11.1 al. 1.

²³² *Id.*, art. 11.1 al. 2.

pour les assimiler à des personnes qui côtoient les animaux? Outre cet argument, pourrait-il être soumis que l'acquisition et l'utilisation des xénogreffons représentent un acte de consommation des produits animaux? Si la réponse à ces interrogations est négative, seules les xénozoonoses **connues** qui s'avéreraient transmissibles entre les différents animaux fournisseurs seraient touchées. Ceci pourrait représenter une limite importante puisque toutes les xénozoonoses **connues** ne pourraient donner application aux pouvoirs discrétionnaires.

Quant à la section intitulée « de l'identification des animaux », elle prévoit que le ministre peut établir par règlement un système d'identification relativement à une espèce ou une catégorie d'animaux afin de permettre leur traçabilité²³⁴. L'application de ce système aux animaux fournisseurs de xénogreffons permettrait de retracer efficacement et rapidement les animaux qui pourraient être contaminés ou soupçonnés d'être contaminés d'une maladie possiblement transmissible de l'animal à l'homme par la xénotransplantation. Ceci permettrait, entre autres, d'éviter qu'ils contaminent d'autres animaux, que leurs cellules, leurs tissus ou leurs organes ne soient prélevés pour la xénotransplantation ainsi que de déterminer les animaux qui ont pu être en contact avec l'animal atteint d'une maladie pouvant être transmise de l'animal à l'homme par la xénotransplantation. Or, présentement, l'obligation d'identification n'est prévue que pour certaines espèces bovines²³⁵.

²³³ *Id.*, art. 11.1 al. 3.

²³⁴ *Id.*, art. 22.1 al. 1. L'alinéa 2 de cet article prévoit la liste exhaustive des renseignements sur lesquels le système d'identification peut porter : « [...] les noms et adresse de l'exploitation d'origine de l'animal, le nom et adresse des propriétaires, ou le cas échéant des gardiens, successifs de l'animal, le numéro d'enregistrement de l'exploitation si elle est enregistrée en vertu des dispositions de la section VII.2 de la Loi sur le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation (chapitre M-14), l'espèce ou la catégorie d'animal visé, l'identification de l'animal, la date de délivrance de l'identification, la date d'identification de l'animal, son sexe, son âge, le cas échéant, l'identification de remplacement, ainsi que les déplacements de l'animal de l'exploitation d'origine de l'animal. Dans le cas où l'exploitation comprend plus d'un site de production, le système d'identification peut aussi porter sur la localisation de chacun des sites, ainsi que sur les déplacements de l'animal d'un site à l'autre ».

²³⁵ *Règlement sur l'identification des animaux de l'espèce bovine*, (2002) 134 G.O. II, 1910.

C- L'adéquation des mesures prévues à la *Loi sur la protection sanitaire des animaux* aux animaux fournisseurs de xénogreffons.

Comme dans le cas de la législation fédérale²³⁶, la *Loi sur la protection sanitaire des animaux* prévoit des mesures qui s'appliquent aux maladies connues que l'on est en mesure de dépister. Vu les connaissances actuelles quant à l'identification des zoonoses ainsi qu'à leur potentiel infectieux chez le receveur, son application serait pour le moins très restreinte. Selon nous, la *Loi sur la protection sanitaire des animaux* ne permettrait pas de limiter adéquatement la propagation et l'introduction de maladies pouvant être transmises de l'animal à l'homme par la xénotransplantation parmi les troupeaux d'animaux fournisseurs de xénogreffons québécois.

De plus, même lorsque les zoonoses pourront être identifiées et dépistées, le système québécois de surveillance et de contrôle de la santé des animaux nous semble présenter des lacunes importantes au niveau de la promptitude avec laquelle les mesures pourront être adoptées face à la survenance de maladies pouvant être transmises de l'animal à l'homme par la xénotransplantation. En effet, l'adoption des mesures légales face à la survenance d'une maladie, d'un agent infectieux et d'un syndrome est fonction de leur identification réglementaire. Toutefois, la *Loi sur la protection sanitaire des animaux* confère certains pouvoirs discrétionnaires qui pourraient pallier ces lacunes et permettre l'adoption de mesures sans devoir recourir préalablement à leur identification réglementaire. Mais la possibilité d'exercer ces pouvoirs dans le cas des zoonoses pourrait être très limitée. Au fur et à mesure que de nouvelles zoonoses feront leur apparition, il faudra soit adopter un nouveau règlement soit modifier un règlement déjà existant. Évidemment, il faudra que le règlement spécifie les mesures devant être appliquées.

La *Loi sur la protection sanitaire des animaux* n'est donc pas adaptée aux nouveaux risques que pourrait introduire la xénotransplantation. De plus, elle ne comble pas les

²³⁶ *Loi sur la santé des animaux*, précité, note 105; *Règlement sur la santé des animaux*, précité, note 106.

lacunes présentées par la législation et la réglementation fédérales²³⁷ relativement à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux et à la prévention de la propagation et de l'introduction d'une maladie transmissible à l'homme par la xénotransplantation dans les troupeaux d'animaux fournisseurs de xénogreffons.

Les normes juridiques canadienne et québécoise présentent donc des zones grises importantes en matière de surveillance et de contrôle des xénozoönoses puisque pour le moment, ces dernières ne peuvent être identifiées et dépistées.

Comme nous venons de l'exposer, le contrôle de la santé des animaux est régi par des normes juridiques émanant de l'État. Or, en plus de ce cadre législatif, il existe des normes dites d'autorégulation mises sur pied par divers intervenants du monde de la recherche fondamentale ou de la production industrielle impliquant des animaux. À leur examen, nous constaterons que, compte tenu de leur champ d'application, ces normes auraient une portée très limitée si appliquées aux animaux fournisseurs de xénogreffons.

Chapitre II : Autres documents, manuels, guides et codes de pratiques

Peu importe qu'il s'agisse de recherche fondamentale ou de production industrielle impliquant des animaux, divers intervenants ont jugé opportun de se donner des règles de conduite qui traduisent le souci de protéger adéquatement les animaux.

En ce qui a trait aux animaux d'expérimentation, le Conseil canadien de protection des animaux a élaboré certaines normes visant les soins et l'utilisation des animaux²³⁸. Dans le cas de la production industrielle, les membres de l'industrie porcine ont également adopté des règles concernant la surveillance et le contrôle de la santé des animaux.

²³⁷ *Loi sur la santé des animaux*, précitée, note 105; *Règlement sur la santé des animaux*, précité, note 106.

Section 1- Les manuels et les lignes directrices du Conseil canadien de protection des animaux

Le Conseil canadien de protection des animaux (ci-après « CCPA ») est l'organisme canadien responsable d'établir des normes visant les soins et l'utilisation des animaux servant à des fins de recherche, d'enseignement et de tests et de voir à leur application²³⁹. À cet effet, le CCPA a élaboré certaines lignes directrices devant servir de guide au niveau du contrôle de la santé de ces animaux. Ces différentes normes visent à procurer aux animaux d'expérimentation les meilleurs soins possibles dans le but de voir à la protection de leur santé et à leur bien-être.

Parmi les principales lignes directrices adoptées jusqu'à présent par cet organisme, les deux volumes constituant le *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*²⁴⁰ sont particulièrement importants. Le premier volume de ce manuel prévoit principalement des règles générales concernant les conditions d'hébergement, l'entretien des installations, les soins quotidiens et les mesures de quarantaine jugées acceptables pour préserver la santé et le bien-être des animaux d'expérimentation et assurer l'intégrité des résultats de recherche²⁴¹. Il énonce également quelques règles propres à l'espèce porcine utilisée dans le cadre de la recherche ou l'enseignement dans le domaine agricole²⁴². Quant au deuxième

²³⁸ Voir à cet effet, le site internet du CCPA qui recense les différentes normes élaborées par cet organisme en matière de soins et d'utilisation des animaux : <http://www.ccac.ca>

²³⁹ CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Mandat du CCPA et définition de l'universalité*, [En ligne]. <http://www.ccac.ca/french/about/mandat.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁴⁰ CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, 2^e éd., vol. 1, 1993, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/guides/french/frtoc_v1.htm (Page consultée le 19 juillet 2003); CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, vol. 2, 1984, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/guides/french/frtoc_v2.htm (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁴¹ CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, 2^e éd., vol. 1, 1993, *op. cit.*, note 240.

²⁴² CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, « Chapitre IV- Installation et milieu pour les animaux domestiques », dans CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux*, 2^e éd., vol. 1, 1993, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/guides/french/v1_93/chap/chiv.htm (Page consultée le 19 juillet 2003).

volume, il présente des normes particulières applicables à certaines espèces animales tels les miniporcs utilisés dans le domaine de la recherche²⁴³.

Par ailleurs, le CCPA a procédé à l'élaboration de *Lignes directrices sur les animaux transgéniques*²⁴⁴. En vertu de ces directives, les caractéristiques particulières présentes chez les animaux, suite aux manipulations génétiques, doivent être considérées lors de l'élaboration et de l'évaluation des protocoles de recherche impliquant leur création et leur manipulation²⁴⁵. Notons que ce document prévoit également qu'il doit être démontré que les risques pour la santé humaine sont contrôlés adéquatement par l'adoption de mesures de confinement et des procédures relatives à la sécurité du lieu d'élevage²⁴⁶. Ce document du CCPA est d'autant plus intéressant que, tel qu'exposé précédemment²⁴⁷, il est probable que les porcs fournisseurs de xénogreffons seront des animaux transgéniques.

Malgré l'intérêt suscité par les lignes directrices du CCPA, il faut considérer que le champ d'application des différentes règles est restreint aux animaux utilisés à des fins de recherche et d'enseignement où les normes élaborées par le CCPA revêtent un certain caractère contraignant²⁴⁸.

Ainsi, le respect des normes du CCPA pourrait être obligatoire dans les cas où les animaux fournisseurs de xénogreffons sont élevés et utilisés pour les essais

²⁴³ CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, « Chapitre XVIII-Les miniporcs », dans CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, vol. 2, 1984, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/guides/french/v2_84/ch18.htm (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁴⁴ CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Lignes directrices : animaux transgéniques*, 1997, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/gdlines/transgen/transgfr.htm (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁴⁵ *Id.*

²⁴⁶ *Id.*

²⁴⁷ *Supra*, p. 8 et 19.

²⁴⁸ CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Le Programme d'évaluation du CCPA (2000)*, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/policies/assessfr.htm (Page consultée le 19 juillet 2003). En effet, bien qu'il n'existe pas d'obligation légale de respecter les normes du CCPA, les établissements publics, tels que les universités, ainsi que les établissements qui y sont affiliés, qui utilisent des animaux à des fins expérimentales ou d'enseignement doivent les respecter afin de recevoir des fonds de recherche d'organismes subventionnaires. Il en est de même pour les institutions contractant avec le gouvernement fédéral qui utilisent des animaux d'expérimentation.

précliniques dont l'objectif est de démontrer la faisabilité de la xénotransplantation entre espèces animales (porcs et primates) et aux animaux fournisseurs d'organes utilisés dans le cadre des essais cliniques ayant comme but de démontrer la sécurité et l'efficacité des xénogreffons sur les humains. Cependant, le respect de ces règles ne sera pas obligatoire, mais uniquement volontaire dans le cadre de la production d'animaux fournisseurs de xénogreffons utilisés comme matière première dans le cadre de la xénotransplantation reconnue comme une technique éprouvée.

Même si les normes du CCPA étaient respectées volontairement par l'industrie de production de porcs pour la xénotransplantation thérapeutique, il demeure des interrogations sur leur effectivité dans ce domaine. En effet, il faudrait que ces normes se révèlent adéquates avec l'un des objectifs qui devra être poursuivi par cette industrie soit : élever des animaux exempts d'agents infectieux afin de protéger la santé des receveurs et celle de la population. Il faut rappeler que les différentes normes élaborées par le CCPA visent à procurer aux animaux d'expérimentation les meilleurs soins possibles dans le but de voir à la protection de leur santé et à leur bien-être. Bien que ces objectifs soient importants dans le cadre de l'élevage des animaux transgéniques pour la xénotransplantation, il s'en ajoute un autre à rencontrer : celui de la protection du public. Les préoccupations sont donc bien différentes. Le niveau de sécurité adopté par l'application des règles élaborées par le CCPA ne répond pas nécessairement au niveau de sécurité nécessaire dans les soins et l'élevage des animaux fournisseurs des xénogreffons afin de protéger adéquatement la société contre les risques infectieux potentiels. D'ailleurs, une des recommandations apportées lors du Forum national sur la xénotransplantation était à l'effet que :

« 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. »²⁴⁹

Le CCPA aurait sans doute avantage à prendre en considération ce commentaire pour actualiser ses normes à l'éventualité des xénotransplantations.

Les normes du CCPA présentent donc une limite importante au niveau de leur application aux animaux fournisseurs de xénogreffons. De plus, comme leur capacité à protéger les receveurs et la population des risques infectieux peut être mise en doute, elles ne peuvent pas dans leur forme actuelle et à elles-seules, servir de guide approprié pour la surveillance et le contrôle de la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons.

Les règles adoptées par le CCPA ne s'appliquent pas obligatoirement dans le cadre de l'utilisation des animaux à des fins industrielles. Conséquemment, le respect de ces normes à ce niveau est soumis à la seule bonne volonté de l'industrie²⁵⁰ qui peut les ignorer et adopter des normes qui répondent mieux à ses propres besoins. Par ailleurs, l'industrie porcine canadienne a élaboré ses propres normes concernant le contrôle de la santé des porcs. Comme les animaux fournisseurs de xénogreffons seront vraisemblablement de l'espèce porcine, l'application de ces normes pourraient être particulièrement intéressantes puisqu'elles visent spécifiquement les porcs et non les animaux en général. Dans la prochaine section, nous présenterons les différents documents élaborés par l'industrie porcine afin de déterminer s'ils peuvent s'appliquer aux animaux fournisseurs de xénogreffons.

Section 2- Le manuel et le code de pratiques de l'industrie porcine

En 1993, différents membres de l'industrie porcine canadienne ont procédé à l'élaboration de la version révisée du *Code de pratiques recommandées pour les soins*

²⁴⁹ SANTÉ CANADA, *Rapport du Forum national sur la xénotransplantation : questions relatives aux aspects cliniques, déontologiques et réglementaires*, 1997, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/fmrptx_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 3 du document (p. 6 de 109 du format pdf).

²⁵⁰ CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Le Programme d'évaluation du CCPA (2000)*, *op. cit.*, note 248.

*et la manipulation des animaux de ferme – Porcs*²⁵¹ (ci-après le « Code de pratiques »). Ce document prévoit plusieurs règles relatives aux installations et au milieu d'élevage des porcs, aux soins à leur apporter, aux mesures d'hygiène des lieux, aux mesures de quarantaine ainsi qu'à la compétence et au comportement du personnel responsable de leur élevage.

À la lecture de l'introduction du document, son champ d'application semble très large. En effet, les normes prévues au Code de pratiques s'adressent autant aux éleveurs, aux chercheurs, aux éducateurs ainsi qu'à tous les groupes qui se préoccupent du bien-être des animaux²⁵². Les normes pourraient sans doute s'appliquer aux éleveurs d'animaux fournisseurs de xénogreffons élevés à des fins expérimentales et à ceux élevés à des fins thérapeutiques. Toutefois, l'application de ce Code de pratiques étant facultative²⁵³, le respect de ces normes par les éleveurs d'animaux fournisseurs sera soumis à leur bon vouloir.

Même si les éleveurs d'animaux fournisseurs de xénogreffons appliquent les normes du Code de pratiques, nous pouvons remettre en question leur caractère approprié à rencontrer ce qui devrait être le but premier de ces éleveurs : élever des animaux exempts d'agents infectieux pouvant se transmettre au receveur et à la population. En effet, les règles prévues visent avant tout à promouvoir des pratiques d'élevage qui favorisent le bien-être des porcs²⁵⁴. Dans le cas des animaux fournisseurs de xénogreffons, le bien-être des animaux devrait être balancé avec la protection de la santé publique. Cette finalité pourrait justifier que certaines pratiques prévues au Code de pratiques soient adaptées afin que puisse être atteint le niveau de sécurité nécessaire à la protection de la santé des receveurs et de la population²⁵⁵.

²⁵¹ AGRICULTURE ET AGRO-ALIMENTAIRE CANADA, *Code de pratiques recommandées pour les soins et la manipulation des animaux de ferme – Porcs*, Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1993. La première version de ce code a été élaborée en 1984.

²⁵² *Id.*, p. 7.

²⁵³ *Id.*

²⁵⁴ *Id.*, p. 6 et 7.

²⁵⁵ Par exemple, le Code de pratiques prévoit la possibilité d'élever les porcs en plein air. Dans le cas des animaux fournisseurs, nous verrons dans la troisième partie de ce travail qu'il est recommandé que ces animaux n'entrent pas en contact avec des animaux dont on ne connaît pas l'état de santé, tels les animaux sauvages. Conséquemment, nous croyons que les animaux fournisseurs ne pourront être

Il importe de souligner que la protection de la santé semble à l'origine de l'adoption, par le Conseil canadien du porc, d'un programme d'assurance de la qualité. Ce programme a pour but d'assurer à la population que les produits du porc répondent à des normes élevées de salubrité et de qualité²⁵⁶. La qualité du produit fait référence à sa tendreté, sa texture et aux différentes caractéristiques qui affectent les sens²⁵⁷. La salubrité des aliments fait référence à sa sûreté²⁵⁸. À ce niveau, le programme met l'accent sur la prévention des risques physiques²⁵⁹, chimiques²⁶⁰ et biologiques²⁶¹ qui pourraient survenir lors de la production des porcs et ainsi mettre en danger la santé humaine²⁶². Ce programme canadien constitue la base du programme québécois d'assurance de qualité mis de l'avant par la Fédération des producteurs de porcs du Québec et est en cours d'implantation au sein des fermes porcines québécoises²⁶³.

Afin de préciser aux producteurs de porcs et à leur personnel les normes d'assurance de qualité, le Conseil canadien du porc a élaboré le *Manuel du producteur*²⁶⁴. Ce document prévoit des bonnes pratiques de production. Il établit aussi certaines lignes directrices à appliquer afin d'assurer la qualité et la sûreté des aliments d'origine

élevés en plein air : AGRICULTURE ET AGRO-ALIMENTAIRE CANADA, *op. cit.*, note 251; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 17 du document (p. 21 de 57 du format pdf).

²⁵⁶ CONSEIL CANADIEN DU PORC, Programme d'assurance de la qualité « Assurance qualité canadienne », *Cahier d'évaluation de la qualité à la ferme*, 1998, p. 1; CONSEIL CANADIEN DU PORC, Programme d'assurance de la qualité « Assurance qualité canadienne », *Manuel du producteur*, 1998, p. 4.

²⁵⁷ CONSEIL CANADIEN DU PORC, Programme d'assurance de la qualité « Assurance qualité canadienne », *Manuel du producteur*, *op. cit.*, note 256, p. 4.

²⁵⁸ *Id.*

²⁵⁹ *Id.* : « Les risques physiques sont des corps étrangers que l'on retrouve dans la viande. » La possibilité de la présence d'une aiguille brisée accidentellement ou en raison de mauvais usage dans la viande représente un tel risque.

²⁶⁰ *Id.*, p. 1 et 4. La présence de concentrations inacceptables de médicaments ou de pesticides dans la viande constitue un exemple de risque chimique.

²⁶¹ *Id.*, p. 4 : « Par risques biologiques, on entend la présence de bactéries (et les toxines que certains produisent), de virus et de parasites qui peuvent entraîner des maladies chez l'humain. ».

²⁶² *Id.*, p. 1 et 2.

²⁶³ FÉDÉRATION DES PRODUCTEURS DE PORCS DU QUÉBEC, *Composante 1- Salubrité alimentaire*, [En ligne]. <http://www.leporcduquebec.qc.ca/pages/Qualite/Page-qualiteSALU.html> (Page consultée le 19 juillet 2003); FÉDÉRATION DES PRODUCTEURS DE PORCS DU QUÉBEC, *État d'avancement des activités*, [En ligne]. <http://www.leporcduquebec.qc.ca/pages/Qualite/Page-qualiteACT.html> (Page consultée le 19 juillet 2003); FÉDÉRATION DES PRODUCTEURS DE PORCS DU QUÉBEC, *Le Programme québécois d'assurance de la qualité*, [En ligne]. <http://www.leporcduquebec.qc.ca/pages/Page-qualite.html> (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁶⁴ CONSEIL CANADIEN DU PORC, Programme d'assurance de la qualité « Assurance qualité canadienne », *Manuel du producteur*, *op. cit.*, note 256.

porcine telles: le choix des animaux, les mesures de quarantaine, l'hygiène et la conception des bâtiments, la manipulation adéquate des animaux, les soins adéquats à leur apporter et la formation adéquate du personnel responsable de l'élevage.

L'adhésion par les producteurs au programme d'assurance de qualité canadienne et aux normes qui en découlent se fait sur une base volontaire²⁶⁵. Les chiffres montrent toutefois qu'une quantité non négligeable de producteurs de porcs canadiens et québécois étaient soit inscrits ou reconnus par le programme d'assurance de qualité en 2001²⁶⁶.

Le caractère approprié des normes du programme d'assurance de qualité canadienne prévues au *Manuel du producteur* peut toutefois être questionné dans le cas de la production de porcs utilisés pour la xénotransplantation. D'abord, les critères de qualité et de sécurité sont différents en ce qui a trait aux animaux servant à l'alimentation et ceux qui seront utilisés pour la xénotransplantation. Au niveau de la qualité, les normes énoncées visent à assurer la tendreté des produits. Dans le cas des xénogreffons, ce facteur de tendreté ne sera pas important, voire pertinent. De plus, au niveau de la sécurité, les normes du *Manuel du producteur* servent à assurer que les porcs utilisés pour l'alimentation seront exempts d'agents infectieux transmissibles par les aliments. Dans le cas de la xénotransplantation, cela ne sera pas suffisant; d'autres risques relatifs à des agents pathogènes qui ne représentent pas de danger lors de la consommation pourraient devoir être considérés lors de l'élevage des animaux fournisseurs de xénogreffons. De plus, ces normes visent à assurer la sûreté et la qualité des aliments en répondant aux caractéristiques de ces aliments.

²⁶⁵ CONSEIL CANADIEN DU PORC, *Vue d'ensemble du Programme d'assurance de la qualité canadienne AQC® du Conseil canadien du porc*, [En ligne]. <http://www.cpc-ccp.com/QAF.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁶⁶ *Id.* Selon le Conseil canadien du porc, en avril 2001 : 6526 éleveurs de porcs canadiens étaient inscrits au Programme d'assurance de qualité canadienne, 57,8 % des porcs mis sur le marché canadien étaient élevés par des fermiers inscrits au Programme, 2202 éleveurs de porcs canadiens étaient reconnus par le Programme d'assurance de qualité canadienne et 22,7% des porcs mis en marché au Canada étaient élevés par des fermiers reconnus par le Programme; FÉDÉRATION DES PRODUCTEURS DE PORC DU QUÉBEC, *Composante 1- Salubrité alimentaire, op. cit.*, note 263 : Au Québec, au 31 décembre 2001, 2 383 sites d'élevage étaient inscrits alors que 770 sites étaient reconnus par le Programme d'assurance de qualité canadienne.

Dans ce cas, certains des risques biologiques peuvent être minimisés par des mesures de congélation ou de cuisson appropriées. Le caractère viable des xénogreffons porcins ne permet pas le recours à des mesures ayant les mêmes propriétés que la congélation ou que la cuisson. Conséquemment, l'adoption de normes supérieures à celles prévues pour la production de porcs destinés à l'alimentation devrait être envisagée par les éleveurs de porcs pour la xénotransplantation afin de minimiser la possibilité de transfert de micro-organismes chez le receveur et la population en général.

Conclusion

L'étude réalisée dans cette première partie démontre l'absence d'un vide juridique au niveau de la surveillance et du contrôle de la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons. Les normes juridiques fédérales et provinciales ainsi que d'autres règles autoréglementaires applicables en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux en général pourraient trouver application. Ces normes prévoient un ensemble de règles ayant pour but de prévenir l'apparition et la propagation de maladies parmi les animaux, mais également de protéger la santé des consommateurs contre les maladies animales pouvant leur être transmises. À cet effet, les normes juridiques canadiennes et québécoises énoncent d'abord des mesures applicables aux animaux présents sur le territoire canadien ou québécois : mesures d'inspection, d'examen, de prélèvements, de traitement, d'isolement et de destruction de l'animal; des mesures de contingence pouvant s'appliquer à différents lieux où l'on soupçonne la présence d'une maladie pouvant se transmettre parmi les animaux; l'obligation de déclarer certaines maladies déterminées. Elles énoncent également certaines règles préventives lors de l'introduction de nouveaux animaux au Canada et au Québec.

Toutefois, malgré la présence de ces normes juridiques fédérales et provinciales et des autres règles relatives à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux, une zone grise importante demeure en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs en ce qui a trait aux maladies pouvant être transmises de l'animal à l'homme par la xénotransplantation. Les différents documents étudiés visent

à protéger les animaux ainsi que la population humaine contre les maladies et les agents infectieux **connus**. Dans l'état actuel des connaissances concernant les zoonoses, l'application des mesures qui y sont prévues pourraient être très restreinte, voire impossible. Comment peut-on détecter ou soupçonner la présence, lors d'inspections, d'examens, de prélèvements, d'une maladie encore inconnue? Si cette première étape est impossible, comment espérer la traiter ou pouvoir agir en conséquence? L'application de l'obligation de déclarer devient illusoire.

Devant ce constat, nous croyons qu'il y a lieu de vérifier dans la prochaine partie de ce travail, si l'encadrement normatif existant applicable aux xénogreffons en tant que tel permettrait d'assurer la sécurité des receveurs et de la population.

DEUXIÈME PARTIE

L'encadrement normatif applicable aux xénogreffons

La deuxième partie de ce mémoire sera consacrée à l'étude des normes qui pourraient s'appliquer en matière de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons. Aucune norme spécifique les visant n'a encore été adoptée, comme c'est le cas pour les animaux fournisseurs de xénogreffons. Toutefois, Santé Canada a annoncé son intention claire de considérer les xénogreffons comme des médicaments ou des instruments médicaux²⁶⁷ et de les soumettre à la *Loi sur les aliments et drogues*²⁶⁸ et au *Règlement sur les aliments et drogues*²⁶⁹ ou au *Règlement sur les instruments médicaux*²⁷⁰.

Il n'est pas aussi simple qu'il peut paraître de déterminer l'encadrement normatif visant le contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons; certaines incertitudes demeurent. Dans cette partie, nous ferons d'abord ressortir qu'il subsiste un flou concernant la qualification des xénogreffons comme « drogue » ou comme « instrument » qui a des répercussions sur la détermination de la norme réglementaire applicable. Prenant en considération la possibilité du double statut des xénogreffons, nous déterminerons quelles sont les mesures prévues à la *Loi sur les aliments et drogues*, au *Règlement sur les aliments et drogues* et au *Règlement sur les instruments médicaux* visant la qualité et la sécurité des xénogreffons. Enfin, nous discuterons l'adéquation de ces mesures compte tenu des caractéristiques des xénogreffons.

²⁶⁷ Avis du Ministère de la Santé, *Intention d'élaborer un cadre réglementaire aux sujet des xénogreffes*, (1999) 5 Gaz. Can. I, 288; SANTÉ CANADA, *Avis aux hôpitaux - Utilisation thérapeutique de cellules, de tissus ou d'organes viables d'origine animale sur des êtres humains*, 29 mars 1999, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/noticetohospitals_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁶⁸ L.R.C. (1985), c. F-27

²⁶⁹ C.R.C., c. 870.

²⁷⁰ (1998) 132 Gaz. Can. II, 1645.

Chapitre I : Le problème de la qualification des xénogreffons : « drogue » ou « instrument » selon la *Loi sur les aliments et drogues* ?

La qualification des xénogreffons comme « drogue » ou comme « instrument » ne constitue pas une démarche purement théorique. En effet, une classification claire permet d'établir lequel du *Règlement sur les aliments et drogues* ou du *Règlement sur les instruments médicaux* s'applique. De plus, cette qualification permet d'identifier les différentes mesures de contrôle de la qualité et de la sécurité applicables et de déterminer les procédures menant à leur mise en œuvre. D'ailleurs, certaines règles sont propres aux drogues et n'ont pas d'équivalent pour les instruments médicaux²⁷¹.

La difficulté de qualifier les xénogreffons comme « drogue » ou comme « instrument » est attribuable aux définitions données à ces termes par la *Loi sur les aliments et drogues*. Selon cette dernière, sont considérées comme des « drogues », les substances et les mélanges de substances remplissant ou présentées comme pouvant remplir des fonctions thérapeutique, diagnostique ou préventive²⁷²; par ailleurs, la notion d'« instrument » englobe les articles, les appareils, les dispositifs ainsi que leurs composants et accessoires servant ou présentés comme pouvant servir à des fins thérapeutique, diagnostique ou de prévention²⁷³. Ces définitions ont une

²⁷¹ Par exemple, les règles relatives aux drogues d'origine biologique prévues au *Règlement sur les aliments et drogues* pouvant s'appliquer aux xénogreffons qualifiés de drogue n'ont pas leur équivalent dans le *Règlement sur les instruments médicaux* : *infra*, p. 86-89.

²⁷² *Loi sur les aliments et drogues*, art. 2. La définition légale littérale de la notion de « drogue » comprise à l'article 2 est à l'effet que :

« « drogue » Sont compris parmi les drogues, les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

- a) au diagnostique, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leur symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
- c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés. »

²⁷³ *Id.* La définition légale littérale de la notion d'« instrument », comprise à l'article 2, est à l'effet que :

« « instrument » Tout article, instrument, appareil, dispositif, y compris tout composant, partie ou accessoire de ceux-ci, fabriqué ou vendu pour servir, ou présenté comme pouvant servir :

- a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leur symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
- b) à la restauration, à la correction ou à la modification d'une fonction organique ou de la structure corporelle de l'être humain ou des animaux;
- c) au diagnostique de la gestation chez l'être humain ou les animaux;

portée très large, ce qui permet à Santé Canada de considérer les xénogreffons comme des drogues ou des instruments médicaux. Néanmoins, il est clair que pour Santé Canada, peu importe la qualification « drogue » ou « instrument », les xénogreffons sont de son ressort²⁷⁴.

L'exercice de qualification est rendu particulièrement difficile à cause de la diversité des types de xénogreffons, à savoir des cellules, des tissus et des organes entiers utilisés de façon extracorporelle ou implantés dans l'organisme. Il est probable que les cellules seront considérées comme des drogues selon la *Loi sur les aliments et drogues*²⁷⁵, mais la situation n'est pas aussi évidente quant à la qualification des organes animaux. En effet, nous pouvons nous questionner quant à la qualification devant être attribuée au rein utilisé de façon extracorporelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale en attente d'une greffe. Ces organes peuvent-ils être considérés comme des substances et alors être qualifié de « drogue »? Doivent-ils plutôt être assimilés à des appareils d'hémodialyses qui constituent sans contredit un instrument médical et non une drogue au sens de la *Loi sur les aliments et drogues* et, dans cette hypothèse, être considérés comme des appareils ou des dispositifs et donc se qualifier comme des « instruments médicaux »? Santé Canada ne s'est pas encore prononcé à ce sujet. Pour le moment, la question reste donc ouverte.

Des problèmes de classification se sont déjà posés concernant certains produits thérapeutiques réunissant une composante « drogue » et une composante « instrument ». Santé Canada a alors adopté une politique particulière s'appliquant aux produits mixtes médicaments/matériels médicaux²⁷⁶. Cette politique prévoit la

-
- d) aux soins de l'être humain ou des animaux pendant la gestation et aux soins prénatals et postnatals, notamment les soins de leur progéniture.

Sont visés par la présente définition les moyens anticonceptionnels, tandis que les drogues en sont exclues. »

²⁷⁴ Voir à cet effet : Avis du Ministère de la Santé, *op. cit.*, note 267, p. 288; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 267.

²⁷⁵ En effet, si nous examinons la liste des drogues d'origine biologique prévue à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues*, celle-ci détermine, entre autres, que les anticorps et le sang sont des drogues. Ceci démontre que des cellules ou des mélanges de cellules sont actuellement considérées comme des substances et sont qualifiées de drogue au sens de la loi.

²⁷⁶ SANTÉ CANADA, *Politique révisée sur les produits mixtes médicaments/matériels médicaux*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/combopol_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003).

possibilité pour les fabricants de s'adresser auprès de Santé Canada afin de faire déterminer lequel du *Règlement sur les aliments et drogue* ou du *Règlement sur les instruments médicaux* trouve application dans un cas particulier²⁷⁷. Elle mentionne également les différents critères qui seront pris en considération dans les décisions en matière de classification²⁷⁸. Ainsi, la classification est faite cas par cas. On peut facilement imaginer que les fabricants de xénogreffons consulteront Santé Canada afin de faire déterminer la classification légale de leur produit.

Or, comme les xénogreffons pourraient être considérés comme une drogue ou comme un instrument médical, nous allons procéder à l'étude des différentes mesures de contrôle visant tant l'innocuité et l'efficacité des drogues que la sécurité et l'efficacité des instruments médicaux. Ce faisant, nous soulignerons les différences entre les deux règlements et l'impact qu'elles peuvent avoir dans le cas des xénogreffons; cette démarche nous permettra d'illustrer l'importance de la qualification.

Chapitre II : Les mesures de contrôle de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des « drogues » et des « instruments » possiblement applicables aux xénogreffons.

Le but premier de la *Loi sur les aliments et drogues*²⁷⁹ est la protection de la santé du public²⁸⁰. Conséquemment, elle prévoit des exigences à caractère général relatives à la qualité, à la sécurité et l'efficacité des drogues²⁸¹ et des instruments médicaux²⁸². Se faisant, elle crée des obligations de qualité et de sécurité pour le fabricant qui

²⁷⁷ *Id.*, p. 3 et 4 du document (p. 5 et 6 de 7 du format pdf). La politique prévoit la procédure que doit suivre le fabricant afin de faire classer son produit.

²⁷⁸ *Id.*, p. 3 du document (p. 5 de 7 du format pdf). La politique prévoit que le produit mixte est classé selon le « principal mécanisme d'action qui lui permet d'exercer l'effet allégué ou d'atteindre le but visé ».

²⁷⁹ Précitée, note 268.

²⁸⁰ SANTÉ CANADA, *À propos de Santé Canada*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/francais/a_propos/index.html (Page consultée le 19 juillet 2003); Thérèse LEROUX et Michelle GIROUX, « La protection du public et les médicaments : les obligations du fabricant », (1993) 24 *R.G.D.* 309, 312.

²⁸¹ *Loi sur les aliments et drogues*, art. 8-15. Entre autres, l'article 8 énonce : « Il est interdit de vendre des drogues qui, selon le cas : a) ont été fabriquées, préparées, conservées, emballées ou emmagasiner dans des conditions non hygiéniques; b) sont falsifiées. »

²⁸² *Id.*, art. 19-21. L'article 19 énonce : « Il est interdit de vendre un instrument qui, même lorsqu'employé conformément au mode d'emploi ou dans des conditions normales ou habituelles, peut porter atteinte à la santé de son acheteur ou de son usager ».

désire mettre et maintenir à la disposition des consommateurs et des utilisateurs une drogue ou un instrument médical. Quant au *Règlement sur les aliments et drogues*²⁸³ et au *Règlement sur les instruments médicaux*²⁸⁴ ils complètent la loi; ils énoncent les règles particulières devant être respectées afin que la drogue ou l'instrument médical rencontre les normes applicables en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Pour vendre des drogues nouvelles²⁸⁵ et la plupart des nouveaux instruments médicaux au Canada, les fabricants doivent détenir une autorisation délivrée par Santé Canada²⁸⁶. À cette fin, ils doivent soumettre certains renseignements et documents permettant à Santé Canada d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits thérapeutiques et de déterminer que ces derniers ne présentent pas de risques indus pour le consommateur ou l'utilisateur. Pour colliger l'information requise, les drogues et les instruments médicaux font l'objet de recherches expérimentales sur des systèmes non humains ainsi que chez des sujets humains²⁸⁷. Nous verrons succinctement les différentes étapes de ces recherches.

²⁸³ Précité, note 269.

²⁸⁴ Précité, note 270.

²⁸⁵ Sont considérées comme des drogues nouvelles selon l'article C.08.001 du *Règlement sur les aliments et drogues* :

« a) une drogue qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de ladite substance employée comme drogue,

b) une drogue qui entre dans une association de deux drogues ou plus, avec ou sans autre ingrédient, qui n'a pas été vendue dans cette association particulière, ou dans les proportions de ladite association pour ces drogues particulières, pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cette association ou de ces proportions employées comme drogue, ou

c) une drogue pour laquelle le fabricant prescrit, recommande, propose ou déclare un usage comme drogue ou un mode d'emploi comme drogue, y compris la posologie, la voie d'administration et la durée d'action, et qui n'a pas été vendue pour cet usage ou selon ce mode d'emploi au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cet usage ou de ce mode d'emploi pour ladite drogue. »

²⁸⁶ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.002 (1) (b) et C.08.004 (1) (a); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 26. Toutefois, ceci ne s'applique pas aux instruments médicaux de classe I.

²⁸⁷ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.005 (e) (ii)-(v), C.08.002 (1), C.08.002 (2) (g) et (h); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 32 (2) (c) et (e), 32 (3) (f) et (h), 32 (4) (i) et 32 (4) (j)-(m)

Section 1- Le développement d'un nouveau xénogreffon grâce à l'expérimentation

En tout premier lieu, les drogues et les instruments médicaux font l'objet d'essais précliniques effectués sur des animaux ou sur des systèmes expérimentaux *in vitro*²⁸⁸. Ces recherches permettent d'obtenir certaines données relatives à la sécurité, à la qualité et à l'efficacité des drogues et des instruments médicaux²⁸⁹. Santé Canada exige les résultats de ces essais précliniques²⁹⁰ avant que des essais cliniques puissent être entrepris au Canada.

Selon le *Règlement sur les aliments et drogues*, un essai clinique correspond à une :

« Recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité. »²⁹¹

Les essais cliniques permettent donc de recueillir des informations sur la sécurité, la qualité et l'efficacité d'une drogue ou d'un instrument médical chez l'humain.

Pour réaliser un essai clinique impliquant un xénogreffon qualifié de drogue ou d'instrument, il faut franchir différentes étapes : la demande d'autorisation, l'évaluation de la demande et de l'essai, la notification de la décision et le suivi. Nous verrons succinctement les éléments composant ces étapes en soulignant les distinctions selon qu'il s'agisse d'une drogue ou d'un instrument.

²⁸⁸ SANTÉ CANADA, *L'évaluation du risque pour la santé. La protection de la santé : un défi*, Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1993, p. 884.

²⁸⁹ Pour des exemples de données voir : SANTÉ CANADA, *Génotoxicité : Batterie d'épreuves normalisées pour l'évaluation de la génotoxicité des produits pharmaceutiques*, ICH thème S2B, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/s2b_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003); SANTÉ CANADA, *Évaluation de la cancérogénicité des produits pharmaceutiques*, ICH thème S1B, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/s1b_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003).

²⁹⁰ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.005 (e) (ii)-(v); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 32 (2) (c), 32 (2) (e), 32 (3) (f), 32 (4) (i) (i), 32 (4) (j) et 32 (4) (l).

²⁹¹ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.001.

- La demande d'autorisation

Si le xénogreffon est qualifié de « drogue », le fabricant²⁹² doit présenter une demande d'autorisation auprès de Santé Canada²⁹³. Le dossier soumis doit être conforme aux exigences réglementaires²⁹⁴ et doit contenir les informations et les différents documents prévus au *Règlement sur les aliments et drogues*²⁹⁵. La demande d'autorisation doit, entre autres, inclure des documents et des informations quant à l'essai clinique envisagé²⁹⁶, à la drogue impliquée ainsi qu'aux résultats des études précliniques et cliniques déjà effectuées²⁹⁷. De plus, il faut fournir des renseignements concernant le fabricant, les chercheurs qualifiés responsables de l'essai clinique et le comité d'éthique de la recherche chargé d'approuver le protocole et le formulaire de consentement²⁹⁸.

En ce qui a trait aux xénogreffons qualifiés d'« instruments », les exigences préalables à leur vente à des fins d'essais cliniques sont fonction de leur classification

²⁹² Le *Règlement sur les aliments et drogues*, à son titre 5 « drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », traite de promoteur. Le promoteur y est défini comme la personne ou l'organisme qui désire mener un essai clinique. De son côté, le *Règlement sur les instruments médicaux*, dans sa partie 3 relative aux « instruments médicaux pour essais expérimentaux avec des sujets humains », emploie plutôt le terme fabricant. Afin d'uniformiser notre texte, nous emploierons le terme « fabricant ».

²⁹³ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.003 (a), C.05.005 et C.05.006 (1) (a).

²⁹⁴ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.005.

²⁹⁵ *Id.*, art. C.05.003 (b), C.05.005, C.05.006 (1) (a) et (b) (i) (A).

²⁹⁶ *Id.*, art. C.05.005 (a), (b), (c) (i) et (h). La demande d'autorisation doit inclure une copie du protocole et de la déclaration contenue au formulaire de consentement concernant les risques et les bénéfices prévus pour les sujets de l'essai et une attestation relative à l'essai clinique mentionnant le titre du protocole et le numéro de l'essai. Elle doit également mentionner la date projetée du début de l'essai clinique dans chacun des lieux d'essai.

²⁹⁷ *Id.*, art. C.05.005 (c) (ii)-(vi) et C.05.005 (e) (i)-(vii). La demande d'autorisation doit contenir une attestation relative à l'essai clinique qui mentionne la marque nominative, le nom chimique ou le code de la drogue; les catégories thérapeutique et pharmacologique de la drogue; les ingrédients médicinaux et non médicinaux de la drogue et sa forme posologique. La demande doit également inclure la brochure du chercheur qui renferme divers renseignements sur la drogue : ses propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques, ses aspects pharmacologiques, son comportement pharmacocinétique et son métabolisme, ses effets toxicologiques observés chez les espèces animales testées et son innocuité, son comportement pharmacodynamique, son efficacité, ses doses-réponses sur les sujets humains ainsi que les différents résultats des essais précliniques et cliniques déjà réalisés.

²⁹⁸ *Id.*, art. C.05.005 (c) (vii), (ix), (x). La demande d'autorisation doit mentionner le nom, l'adresse, le numéro de téléphone, le numéro de télécopieur et l'adresse électronique du fabricant, des chercheurs qualifiés ainsi que des comités d'éthiques de la recherche ayant approuvés le protocole de l'essai et la formule de consentement éclairé.

réglementaire²⁹⁹. En effet, le *Règlement sur les instruments médicaux* prévoit des règles spécifiques selon le niveau de risque que présentent les instruments³⁰⁰. La vente pour des fins d'essais cliniques d'un instrument médical de classe I, comme des pansements ou des bandes adhésives³⁰¹, est subordonnée à la seule condition de la tenue par le fabricant d'un registre contenant les informations et les documents prévus au règlement³⁰². Toutefois, en ce qui a trait aux instruments de classe II à IV, comme les condoms en latex (classe II)³⁰³, les instruments à dialyse et à hémoperfusion (classe III)³⁰⁴ et les greffes de peau (classe IV)³⁰⁵ en plus de la tenue d'un registre, le fabricant doit déposer une demande écrite d'autorisation auprès de Santé Canada³⁰⁶.

²⁹⁹ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 80 (2) et (3).

³⁰⁰ *Id.*, art. 6 et annexe 1. Les instruments faisant partie de la classe I sont les instruments présentant le plus faible risque alors que ceux inclus à la classe IV sont ceux qui présentent le risque le plus élevé.

³⁰¹ SANTÉ CANADA. *Orientation pour le système de classification fondé sur le risque (ébauche)*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risk5_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 20 du document (p. 23 de 31 du format pdf).

³⁰² *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 80 (3). L'article 81 prévoit que le registre doit contenir : le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant; les noms, classe et identificateur de l'instrument; la description de l'instrument; la description des matériaux de fabrication et d'emballage; l'énoncé des caractéristiques de l'instrument permettant de l'utiliser pour les fins et les utilisations pour lesquelles il est fabriqué, vendu ou présenté; la liste des pays étrangers auxquels il a été vendu, le nombre d'unités vendus et un sommaire des problèmes signalés et des rappels effectués; l'appréciation du risque consistant en une analyse et une évaluation des risques, les mesures de réduction du risque adoptées pour les fins de recherches expérimentales ce qui inclus : les résultats des recherches ou de toutes études antérieures réalisées relativement à l'instrument, une description des méthodes actuelles de diagnostic et de traitement de l'état pathologique à l'égard duquel est proposé d'effectuer l'essai expérimental et les données sur les précautions, avertissements, contre-indications et effets nocifs possibles liés à l'utilisation de l'instrument; le nom et les qualifications professionnelles des chercheurs compétents à qui il est proposé de vendre l'instrument; le nom et adresse de l'établissement où il est proposé d'effectuer l'essai; un protocole de l'essai expérimental, le nombre d'unités de l'instrument qu'il est proposé d'utiliser, le but de l'essai, l'hypothèse sur laquelle il se fonde, la durée de l'essai, la copie de la formule de consentement des patients; un exemplaire de l'étiquette de l'instrument; un engagement écrit du chaque chercheur compétents déclarant qu'il effectuera l'essai conformément au protocole d'essai fourni par le fabricant, qu'il informera le sujet de recherche des risques et des avantages liés à l'utilisation de l'instrument et qu'il obtiendra son consentement écrit, qu'il n'utilisera pas l'instrument ou n'en permettra pas l'utilisation à d'autres fins que l'essai expérimental visé par le protocole, que l'instrument ne sera utilisé que par lui ou une personne sous sa supervision, qu'en cas d'incident (lié à la défaillance de l'instrument, une dégradation de son efficacité ou un étiquetage ou mode d'emploi défectueux ayant causé la mort ou une détérioration grave de l'état de santé du patient, de l'utilisateur ou d'une autre personne) il signalera l'incident et ses circonstances dans les 72 heures après en avoir eu connaissance à Santé Canada et au fabricant.

³⁰³ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 301, p. 10 du document (p. 13 de 31 du format pdf).

³⁰⁴ *Id.*, p. 21 du document (p. 24 de 31 du format pdf).

³⁰⁵ *Id.*, p. 28 du document (p. 31 de 31 du format pdf).

Une règle particulière prévue au *Règlement sur les instruments médicaux* énonce que les instruments médicaux fabriqués avec des tissus animaux viables font partie de la classe IV à moins qu'ils n'entrent en contact qu'avec de la peau intacte auquel cas ils font partie de la classe I³⁰⁷. Ceci nous permet de présumer que les xénogreffons pourraient être considérés comme faisant partie de la classe IV puisqu'ils seront implantés dans le corps humain ou, à tout le moins, entreront en contact avec les liquides corporels de l'homme³⁰⁸. Tout comme dans le cas de xénogreffons qualifiés de drogues, le fabricant désireux de réaliser un essai clinique impliquant des xénogreffons qualifiés d'instruments médicaux doit déposer, auprès de Santé Canada, une demande écrite d'autorisation³⁰⁹. Cette dernière doit contenir les documents et les informations prévus au *Règlement sur les instruments médicaux*³¹⁰. La demande d'autorisation doit, entre autres, inclure des documents et des renseignements concernant l'essai clinique proposé³¹¹, les établissements où l'essai doit se dérouler³¹², l'instrument médical³¹³, l'analyse du risque comprenant les résultats de

³⁰⁶ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 80 (2). L'article 82 du règlement prévoit le contenu de la demande d'autorisation qui diffère selon la classification des instruments médicaux.

³⁰⁷ *Id.*, annexe 1, « Instruments actifs », règle 14.

³⁰⁸ En conséquence, dans notre texte, nous traiterons uniquement des règles prévues au règlement s'appliquant aux instruments médicaux de classe IV.

³⁰⁹ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 80 (2).

³¹⁰ *Id.*, art. 82 (b) et 81. La demande d'autorisation doit contenir les mêmes informations et documents que le registre : *supra*, note 302.

³¹¹ *Id.*, art. 82 (b) et 81 (i). La demande d'autorisation doit inclure un exemplaire du protocole de l'essai clinique qui comprend de l'information concernant le nombre d'instruments proposé d'utiliser, le but de l'essai, l'hypothèse sur laquelle l'essai est fondé, sa durée. Elle doit également contenir une copie du formulaire de consentement des patients.

³¹² *Id.*, art. 82 (b) et 81 (h). La demande d'autorisation doit mentionner le nom et l'adresse de chacun des établissements où il est envisagé de réaliser l'essai clinique et une autorisation de l'établissement portant sur le fait que l'essai peut effectivement y être réalisé.

³¹³ *Id.*, art. 82 (b) et 81 (b), (c), (d). La demande doit inclure le nom, la classe et l'identificateur de l'instrument, sa description ainsi que les matériaux de fabrication et d'emballage et les caractéristiques qui permettent de l'utiliser pour les états pathologiques, les fins et les utilisations pour lesquelles il est fabriqué.

toutes études déjà réalisées³¹⁴ ainsi que des informations concernant le fabricant et les chercheurs compétents responsables de réaliser l'essai³¹⁵.

- L'évaluation de la demande et de l'essai

Le dépôt d'une demande d'autorisation enclenche un processus d'évaluation. Santé Canada doit d'abord vérifier si la demande d'autorisation est dans sa forme conforme aux exigences réglementaires³¹⁶. Après cet examen, Santé Canada doit, à partir des renseignements fournis par le fabricant, évaluer la sécurité de la drogue ou de l'instrument médical pour la santé des sujets de recherche et de toutes autres personnes³¹⁷, vérifier que l'essai clinique est dans l'intérêt du sujet³¹⁸ et que les objectifs de l'essai seront atteints³¹⁹.

La forme rédactionnelle distincte utilisée au *Règlement sur les aliments et drogues* et au *Règlement sur les instruments médicaux* laisse présumer que des critères différents d'évaluation de la sécurité pour les sujets et les autres personnes doivent être rencontrés en vue de l'autorisation de Santé Canada. En effet, le *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit que le fabricant sera autorisé à vendre sa **drogue** pour des fins d'essais cliniques si son utilisation **ne met pas en danger** la santé des sujets ou d'autres personnes³²⁰. De son côté, le *Règlement sur les instruments médicaux* énonce que le fabricant sera autorisé à procéder à la vente de son **instrument**, pour la

³¹⁴ *Id.*, art. 82 (b) et 81 (f). La demande d'autorisation doit inclure une appréciation des risques ainsi que les mesures de réduction des risques adoptées pour les fins de l'essai clinique. Cette appréciation doit comprendre les résultats des recherches et études antérieures déjà réalisées sur l'instrument, la description des méthodes de diagnostics et de traitement de l'état pathologique pour lequel il est proposé d'effectuer l'essai ainsi que les données sur les précautions, les avertissements, les contre-indications et les effets nocifs pouvant être liés à l'instrument.

³¹⁵ *Id.*, art. 82 (b) et 81 (a) et (g). La demande d'autorisation doit contenir le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant ainsi que le nom des chercheurs compétents à qui il est proposé de vendre l'instrument.

³¹⁶ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.006 (1) (a) et (b) (i) (A); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 80 (2) et 82 (b).

³¹⁷ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.006 (1) (b) (ii) (A); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 83 (1) (a).

³¹⁸ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.006 (1) (b) (ii) (B); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 83 (1) (b).

³¹⁹ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.006 (1) (b) (ii) (C); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 83 (1) (c).

³²⁰ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.006 (1) (b) (ii) (A).

réalisation d'essais cliniques, **s'il ne présente pas de risques graves** pour la vie, la santé ou la sûreté des sujets ou de toutes autres personnes³²¹. Ainsi, l'un renvoie à la notion de danger, l'autre à la notion de risque grave. Que pouvons-nous déduire de cette observation?

Le *Règlement sur les aliments et drogues* ne donne pas de degré au danger devant être présent pour que Santé Canada refuse de délivrer l'autorisation. Toute menace à la santé des sujets pourrait-elle représenter une cause de refus de l'autorisation pour la vente d'une drogue à des fins d'essais cliniques? Par ailleurs, la notion de risques graves prévue au *Règlement sur les instruments médicaux* appelle à une appréciation de la gravité du risque présenté. Ainsi, seuls les risques caractérisés comme étant graves pourraient représenter une cause de refus de l'autorisation. Ces différences quant au seuil d'acceptabilité des protocoles de recherche pourraient avoir un impact sur le sort des demandes d'autorisation d'essais cliniques relativement aux xénogreffons, et ce, en fonction de leur classification légale. Compte tenu du mandat conféré par loi habilitante, soit la protection de la santé des Canadiens³²², il faudrait espérer une certaine cohérence au sein de Santé Canada à ce niveau.

Par ailleurs, dans un autre ordre d'idées, si Santé Canada estime que les informations fournies par le fabricant ne sont pas suffisantes pour évaluer la sécurité de la drogue ou de l'instrument, s'assurer que l'essai clinique est dans l'intérêt du sujet et que les objectifs de l'essai seront atteints, il peut exiger que le fabricant lui fournisse des renseignements supplémentaires³²³.

En plus de devoir prouver à la satisfaction de Santé Canada que l'essai clinique est conforme aux exigences réglementaires, les fabricants doivent démontrer qu'il sera

³²¹ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 83 (1) (a).

³²² *Supra*, p. 64.

³²³ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.009; *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 84. Dans le cas d'une drogue, Santé Canada peut également exiger que le fabricant lui fournisse un échantillon : *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.009.

conduit selon les « bonnes pratiques cliniques »³²⁴. Un Comité d'éthique de la recherche devra donc approuver l'essai³²⁵. Le respect des bonnes pratiques cliniques vise à garantir la crédibilité, l'exactitude et la confidentialité des résultats obtenus de même que la protection des droits et de l'intégrité des sujets participant à l'essai clinique³²⁶. Le *Règlement sur les instruments médicaux* est plutôt discret à ce sujet³²⁷

³²⁴ Les règles attenantes aux principes reconnus des bonnes pratiques cliniques se retrouvent de façon détaillée dans le document : SANTÉ CANADA, *Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées*, Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1997. Ce document prévoit, en effet, que tous les essais cliniques dont les résultats doivent être présentés à des organismes de réglementation tel que Santé Canada doivent respecter les règles qui y sont énoncés. Les principes qui soutiennent ces règles sont les suivants :

« - Les essais cliniques doivent être menés en conformité avec les principes d'éthique qui s'inspirent de la Déclaration d'Helsinki et qui sont conformes aux bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires applicables; avant la tenue d'un essai clinique, les risques et les inconvénients prévisibles doivent être évalués par rapport aux avantages escomptés pour les participants à l'essai et la société. L'essai ne peut être entrepris et poursuivi si les avantages escomptés l'emportent sur les risques; les droits, la sûreté et le bien-être des participants à l'essai clinique sont les considérations les plus importantes et doivent avoir préséance sur les intérêts de la science et de la société; les renseignements disponibles d'ordre préclinique et clinique sur une drogue de recherche doivent être suffisants pour justifier la tenue de l'essai clinique projeté; tout essai clinique doit être scientifiquement fondé et clairement décrit dans le protocole; l'essai clinique doit être mené en conformité avec le protocole approuvé par un comité d'éthique de la recherche de la recherche avant le commencement de l'essai; les soins de santé et les décisions médicales doivent toujours relever d'un médecin ou d'un dentiste, selon le cas; chaque individu chargé de la conduite d'un essai clinique doit être qualifié, par ses études, sa formation et son expérience, pour accomplir les tâches qui lui sont confiées; le consentement libre et éclairé doit être obtenu de chaque sujet avant le début de sa participation à l'essai clinique; les renseignements relatifs à un essai clinique doivent être consignés dans des registres, traités et conservés de façon à permettre la présentation de rapports exacts à leur sujet ainsi que leur interprétation et leur vérification; la confidentialité des registres qui pourraient identifier les participants à un essai clinique doit être assurée en conformité avec les règles sur la protection de la vie privée et la confidentialité, comme le prévoient les dispositions réglementaires applicables; les drogues de recherches doivent être manufacturées, manutentionnées et entreposées conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et utilisées en conformité avec le protocole; des systèmes doivent être prévus pour contrôler de façon méthodique la qualité de tous les aspects des essais cliniques. »

³²⁵ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.006 (1) (c); SANTÉ CANADA, *Élaboration d'une demande d'essai expérimental-Instruments médicaux*. [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/test_md3_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 13 du document (p. 15 de 28 du format pdf).

³²⁶ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 324, p. 1.

³²⁷ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 81 (k) et art. 85 (d). Le règlement ne fait que mentionner que la demande d'autorisation doit contenir un engagement écrit du chercheur et déclarant qu'il va effectuer l'essai en conformité avec le protocole de recherche qui lui a été fourni; qu'il va informer le patient des risques et des avantages liés à l'utilisation de l'instrument et qu'il va obtenir son consentement écrit; qu'il ne va pas utiliser ou ne permettra pas qu'on l'utilise à des fins autres que l'essai expérimental; que seul lui et les personnes sous sa supervision utiliseront l'instrument; qu'il signalera les incidents obligatoires et les circonstances l'entourant.

alors que le *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit explicitement l'exigence de respecter les bonnes pratiques cliniques durant la réalisation des essais cliniques³²⁸.

- La notification de la décision

Suite au processus d'évaluation, Santé Canada peut accepter ou refuser une demande d'autorisation en vue de réaliser des essais cliniques. Dans le cas d'une « drogue », le fabricant peut la vendre à des chercheurs compétents pour des fins d'essais cliniques à l'expiration d'un délai déterminé si Santé Canada ne lui a pas fait parvenir, dans ce délai, un avis motivé le lui interdisant³²⁹. Par contre, dans le cas d'un « instrument », le fabricant doit attendre de détenir l'autorisation délivrée par Santé Canada avant de pouvoir vendre son instrument pour des fins d'essais cliniques³³⁰. Dans le cas des xénogreffons qualifiés de « drogues », nous croyons qu'il pourrait être hasardeux que le seul écoulement du temps atteste de l'acceptation de Santé Canada. Pour plus de prudence, nous croyons que le système de notification prévu pour les instruments médicaux est plus approprié; en généralisant ce système à toutes les demandes d'autorisation impliquant des xénogreffons, ceci permettrait d'éviter que le seul effet du temps cautionne une recherche dont la réalisation n'était pas souhaitée.

- Le suivi

Pendant tout le déroulement de la recherche, Santé Canada doit être informé de toutes situations pouvant compromettre la sécurité d'une drogue ou d'un instrument médical. Il peut également prendre certaines mesures afin de protéger la santé des sujets de recherche ou de toute autre personne.

³²⁸ *Règlement sur les aliments et les drogues*, art. C.05.010. Le règlement prévoit que le fabricant doit veiller à ce que les essais soient menés en conformité avec les bonnes pratiques cliniques et mentionne certaines bonnes pratiques cliniques auxquelles le fabricant doit porter attention et doit particulièrement s'assurer de leur conformité.

³²⁹ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.006 (1) (b). Le délais prévu par le règlement est de trente jours suivant la date de réception de la demande par Santé Canada.

³³⁰ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 80 (2).

Tout d'abord, Santé Canada doit être avisé d'effets secondaires liés à l'usage d'une drogue ou d'un instrument. En ce qui a trait aux « drogues », Santé Canada doit être informé de toutes les réactions indésirables graves et imprévues, survenues au Canada ou à l'étranger, qui y sont liées³³¹. Constitue une réaction indésirable grave et imprévue, une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui a nécessité une hospitalisation ou la prolonge, entraîne une malformation congénitale, une invalidité, une incapacité importante ou persistante, met la vie en danger ou entraîne la mort et dont la nature, la sévérité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques figurant dans la brochure du chercheur ou sur l'étiquette de la drogue³³². Le *Règlement sur les aliments et drogues* ne caractérise pas la personne devant être affectée par la réaction indésirable. Toutefois, la présence des malformations congénitales parmi les réactions graves pourrait appuyer l'argument que les réactions indésirables touchant les tiers doivent également être divulguées. Dans le cas des xénogreffons qualifiés de « drogues », il est certain que Santé Canada devra être avisé des nouvelles xénozooses touchant les sujets de recherche. Il pourrait également être nécessaire de divulguer les xénozooses affectant les membres de la population suite à la transplantation d'un xénogreffon chez un sujet.

Quant au *Règlement sur les instruments médicaux*, il prévoit que le fabricant doit aviser Santé Canada de tout incident lié à la défaillance, la dégradation de l'efficacité ou au mode d'utilisation defectueux d'un « instrument » ayant causé la mort ou la détérioration de l'état de santé du sujet ou d'une autre personne survenues au Canada ou à l'étranger³³³. Selon nous, les xénozooses pourraient représenter des défaillances pour l'instrument. Prenons l'exemple d'un rein de porc extracorporel qui aurait comme rôle de purifier le sang, le rein qui relâcherait des agents xénozooniques dans le sang serait défaillant puisqu'il ne pourrait plus remplir son rôle adéquatement puisqu'il contaminerait le sang. Santé Canada devrait donc être avisé des xénozooses qui ont causé la mort ou la détérioration de l'état de santé des

³³¹ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.014.

³³² *Id.*, art. C.05.001.

³³³ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 88 (c) et 59 à 61.

sujets de recherche. De plus, comme le *Règlement sur les instruments médicaux* le mentionne clairement, Santé Canada devra être informé des xénozoönoses qui ont causé la mort ou la détérioration de l'état de santé de membres de la population.

En plus, Santé Canada doit être avisé des modifications apportées à l'essai clinique en cours de réalisation. Le *Règlement sur les aliments et drogues* fournit une liste de modifications pour lesquelles le fabricant doit déposer une demande de modification auprès de Santé Canada³³⁴. Dans ces cas, le fabricant ne peut pas procéder à la vente d'une drogue pour les fins de l'essai clinique tel que modifié sans y être autorisé par Santé Canada³³⁵. Toutefois, le *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit que si la modification est requise immédiatement parce que l'utilisation de la drogue met en danger la santé des sujets ou d'autres personnes, elle peut être apportée à la condition que le fabricant fasse parvenir à Santé Canada les renseignements exigés par règlement³³⁶. Par ailleurs, certains changements nécessitent simplement que le fabricant fasse parvenir à Santé Canada un avis écrit³³⁷. Le *Règlement sur les instruments médicaux* est muet sur la nécessité d'informer Santé Canada des modifications apportées à l'essai clinique. Toutefois, l'autorisation délivrée au fabricant par Santé Canada précise, entre autres, le nom des chercheurs compétents à qui l'instrument peut être vendu, le type de diagnostic ou de traitement pour lequel il peut être vendu et le protocole de l'essai expérimental³³⁸. Cette autorisation délivrée par Santé Canada demeure valide si aucun changement sur ces sujets n'est apporté³³⁹. Une nouvelle autorisation devra donc être obtenue auprès de Santé Canada pour les

³³⁴ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.008 (1) (a) et (2). Ces modifications sont : les modifications au protocole ayant une incidence sur la sélection, le suivi ou le renvoi des sujets; les modifications au protocole qui ont une incidence sur l'évaluation de l'efficacité clinique, l'évaluation de l'innocuité de la drogue, qui modifient le risque pour la santé des sujets ou qui prolonge la durée de l'essai clinique ainsi que les modifications aux renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue qui peuvent avoir une incidence sur sa qualité ou son innocuité.

³³⁵ *Id.*, art. C.05.008 (1) et (2).

³³⁶ *Id.*, art. C.05.008 (4).

³³⁷ *Id.*, art. C.05.007. Ces modifications sont : « a) tout changement apporté aux renseignements sur la chimie et la fabrication de la drogue qui n'a aucune incidence sur la qualité ou l'innocuité de celle-ci, autre qu'un changement pour lequel une modification est exigée par l'article C.05.008; b) tout changement apporté au protocole qui ne modifie pas le risque pour la santé des sujets d'essai clinique, autre qu'un changement pour lequel une modification est exigée par l'article C.05.008 ».

³³⁸ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 83 (2).

³³⁹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 325, p. 6 du document (p. 8 de 28 du format pdf).

changements affectant l'identité des chercheurs, le type de diagnostic ou de traitement pour lequel l'instrument est vendu ou le protocole de l'essai clinique³⁴⁰.

Santé Canada peut exiger que le fabricant lui fournisse des renseignements s'il existe des motifs raisonnables de croire que l'usage à des fins d'essais cliniques de la drogue met en danger ou que l'utilisation clinique d'un instrument médical pose des risques graves pour la santé des sujets ou de toute autre personne³⁴¹. L'exercice de ce pouvoir semble discrétionnaire dans le cas des instruments médicaux, mais obligatoire pour les drogues. Soulignons que dans le cas des « drogues », le devoir d'obtenir des informations supplémentaires s'impose dès la survenance d'un simple danger pour la santé sans égard au degré de gravité alors que dans le cas des « instruments », le pouvoir semble limité au cas où Santé Canada estime qu'il existe des risques graves pour la santé des sujets ou de tierce personne.

Dans les mêmes circonstances, Santé Canada dispose aussi du pouvoir de suspendre ou d'annuler l'autorisation accordée. Une suspension ou annulation pourrait donc intervenir dans le cadre d'un essai clinique qui implique un xénogreffon qualifié de « drogue » lorsqu'il existe une possibilité de préjudice alors qu'une telle situation ne pourrait donner ouverture à une suspension d'un essai clinique impliquant un xénogreffon qualifié d'« instrument » puisque le risque ne serait pas qualifié de grave. La suspension ou l'annulation de l'autorisation de vente oblige le promoteur à cesser la vente de la drogue ou de l'instrument médical à des fins d'essais cliniques³⁴².

³⁴⁰ *Id.*

³⁴¹ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.013 (1) (a); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 85 (1) (a). Santé Canada peut également exiger que le fabricant lui fournisse des renseignements supplémentaires s'il a des motifs raisonnables de croire que : l'essai va à l'encontre de l'intérêt des sujets; les objectifs de l'essai ne seront pas atteints; le chercheur compétent ne respecte pas l'engagement prévu au règlement ou lorsque la fabricant a fourni des renseignements faux ou trompeurs : *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.013 (1) (b)-(e); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 85 (1) (b)-(e).

³⁴² *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.006 (3); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 80 (1) et (2), 85 (2).

Lorsque la drogue ou l'instrument médical a complété la phase des essais cliniques, le fabricant peut déposer une demande d'autorisation de mise en marché auprès de Santé Canada. À cette étape, les résultats des essais cliniques représentent la base de la décision de Santé Canada de mettre à la disposition de la population générale une drogue ou un instrument médical.

Section 2- La mise en marché d'un xénogreffon

La mise en marché d'un nouveau xénogreffon, qu'il soit qualifié de drogue ou d'instrument médical, sera subordonnée à l'obtention d'une autorisation auprès de Santé Canada et à la mise en œuvre de mesures de surveillance suivant la mise en marché.

- L'autorisation de mise en marché

La mise en marché d'une drogue ou d'un instrument médical requiert une autorisation obtenue auprès de Santé Canada³⁴³. Le fabricant d'une drogue ou d'un instrument médical doit joindre à la demande d'autorisation certains documents et renseignements pour examen par Santé Canada³⁴⁴. Grâce à ceux-ci, Santé Canada pourra déterminer si le produit que le fabricant désire mettre à la disposition de la population répond aux critères établis de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ces informations porteront, entre autres, sur les caractéristiques de la drogue ou de l'instrument médical, sur le processus de fabrication et sur les résultats des études précliniques et cliniques réalisées au Canada et à l'étranger³⁴⁵.

Le fabricant doit également transmettre à Santé Canada de l'information sur les différents risques liés à la drogue ou à l'instrument médical. Ainsi, pour une

³⁴³ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.002 (1) (a) et (b); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 26. Dans le cas des drogues, cette autorisation prend la forme d'un avis de conformité délivré au fabricant. En ce qui a trait aux instruments médicaux, l'autorisation délivrée par Santé Canada prend la forme d'une homologation.

³⁴⁴ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.002 (2); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 32 (1) et (4).

« drogue », le fabricant doit présenter les contre-indications ainsi que les effets secondaires liés à la drogue³⁴⁶. Dans le cas des « instruments », il doit faire parvenir à Santé Canada une analyse et une évaluation du risque et des mesures de réduction du risque qui seront adoptées³⁴⁷. Dans le cas d'un instrument médical fabriqué à partir de tissus animaux ou contenant de tels tissus, le *Règlement sur les instruments médicaux* exige du fabricant qu'il soumette des preuves tangibles de la sûreté biologique de l'instrument³⁴⁸.

À cet égard, Santé Canada a élaboré une ébauche de *Politique sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés*³⁴⁹. Ce document a pour but d'apporter des précisions sur le contenu de l'exigence de l'analyse du risque et de poser les critères minimums devant être respectés pour établir la sûreté biologique des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux. À cet effet, il prévoit, entre autres, que l'analyse des risques fournie par le fabricant doit permettre à Santé Canada d'évaluer les risques d'infectiosité du produit utilisé. Cette analyse doit fournir des précisions sur les dangers potentiels, sur l'acceptabilité de tels risques et sur les mesures de réduction des risques adoptées par le fabricant. Elle doit présenter des renseignements sur l'état de santé de l'animal, les critères de sélection des animaux, des informations concernant les méthodes de prélèvement, la manipulation, l'entreposage et le transport des produits, la traçabilité des animaux et des produits, les procédés de contrôle de la qualité mis en œuvre par le fabricant afin de prévenir la contamination ainsi que les procédés de décontamination mis en place en cas de contamination³⁵⁰. Le fabricant doit présenter des renseignements visant à démontrer

³⁴⁵ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.002 (2) (h) et C.08.005.1 (1); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 32 (1) et (4).

³⁴⁶ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.002 (2) (k) (iv).

³⁴⁷ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 32 (4) (d).

³⁴⁸ *Id.*, art. 32 (4) (j).

³⁴⁹ SANTÉ CANADA. *Politique sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leur dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés (ébauche)*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/policy/draft/anim_f.pdf (Page consultée le 4 avril 2001). Lors de la consultation du site en date du 1^{er} mai 2002, il a été noté que le document était dorénavant classifié sous étude et n'était plus disponible pour consultation. Ceci est toujours le cas au 19 juillet 2003.

³⁵⁰ *Id.*, p. 4.

que les mesures adoptées quant aux risques liés aux agents infectieux transmissibles sont adéquates. À cet effet, il doit identifier le type des tissus impliqués, l'espèce animale impliquée, son pays d'origine. Il doit fournir de l'information sur les inspections vétérinaires, les épreuves réalisées sur la source animale, les méthodes d'abattage, l'entreposage des produits ainsi que les procédés et techniques de mise en quarantaine planifiés pour prévenir la circulation de produits contaminés. De plus, relativement aux instruments médicaux d'origine porcine, le fabricant doit pouvoir démontrer à l'aide de preuves scientifiques que les agents xénozoontiques potentiels associés au porc capables d'infecter les cellules humaines *in vitro* ou *in vivo* ont été éliminés ou inactivés au moyen de méthodes de traitements particuliers³⁵¹.

Même s'il nous paraît judicieux d'éventuellement appliquer ces exigences de sûreté aux xénogreffons, le texte de la politique spécifie le contraire et prévoit qu'elle ne trouve pas application dans le cas de cellules, tissus et organes animaux vivants utilisés dans les xénotransplantations³⁵². Cependant, il est énoncé que la politique s'applique aux cellules, aux tissus et aux organes vivants provenant d'une source animale non humaine qui ayant subi une modification, une manipulation ou une combinaison avec d'autres composants répondent à la définition d'instruments médicaux³⁵³. Nous croyons qu'en certaines circonstances et tel que rédigée, la politique pourrait tout de même s'appliquer à certaines catégorie de xénogreffons. Par exemple, l'organe utilisé de façon extracorporelle devant être combiné à certaines composantes pour fonctionner adéquatement à l'extérieur du corps pourrait être visé par la définition d'instrument médical. Dans cet exemple, la structure de l'instrument

³⁵¹ *Id.*, p. 4-6.

³⁵² *Id.*, p. 2 et 4.

³⁵³ *Id.* Le texte de la politique énonce : « Cette politique ne s'applique pas aux xénogreffes, mais les cellules, les tissus et les organes d'origine animale qui ont été modifiés, manipulés ou combinés avec d'autres composants et relèvent de la définition d'un instrument médical sont inclus. » Les xénogreffes sont définies comme étant : « cellules, tissus et organes vivants utilisés dans les xénotransplantations ». Quant à la notion de xénotransplantation elle est définie comme : « Utilisation de cellules, tissus ou organes vivants provenant d'une source animale non humaine à des fins de transplantation ou d'implantation chez l'homme ou de mise en contact *ex vivo* avec des liquides organiques, cellules, tissus ou organe humains subséquentement attribués à un receveur humain. Sont exclus de cette catégorie les cellules, les tissus et les organes vivants provenant d'une source animale non humaine qui, ayant subi une modification, une manipulation ou une combinaison avec d'autres composants, sont visés par la définition des instruments médicaux ».

prenant préséance sur sa finalité, il pourrait être soumis aux exigences de cette politique.

Si Santé Canada estime que les renseignements déjà fournis ne sont pas suffisants pour évaluer la qualité, la sécurité ou l'efficacité de la drogue³⁵⁴ ou pour déterminer que l'instrument satisfait aux exigences en matière de sécurité et d'efficacité³⁵⁵, il peut exiger un supplément d'informations du fabricant ou des échantillons de la drogue ou de l'instrument médical.

Suite à un processus d'évaluation, si Santé Canada considère que la drogue ou l'instrument médical satisfait aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité, il peut alors autoriser le fabricant à vendre la drogue ou l'instrument médical.

- Le suivi

Le rôle et les pouvoirs de Santé Canada relatifs à l'examen de la qualité, la sécurité et l'efficacité d'une drogue ou d'un instrument médical ne se terminent pas avec la délivrance de l'autorisation de mise en marché : Santé Canada possède des pouvoirs de suivi et de surveillance qui s'étendent bien au-delà.

Santé Canada doit être avisé de toutes les modifications apportées à la drogue ou à l'instrument médical pouvant avoir des répercussions sur sa qualité, sa sécurité ou son efficacité. Une nouvelle autorisation de Santé Canada est alors requise pour vendre la drogue ou l'instrument tel que modifié³⁵⁶.

Par ailleurs, Santé Canada doit être informé de certains incidents relatifs à une drogue ou un instrument médical qui arrivent en cours de commercialisation. En effet, concernant les « drogues », Santé Canada doit être informé de toutes réactions

³⁵⁴ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.002 (3)

³⁵⁵ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 35.

³⁵⁶ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.003; *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 26 et 34.

indésirables graves³⁵⁷ survenues au Canada et de toutes réactions indésirables graves et imprévues³⁵⁸ survenues à l'étranger suite à leur consommation³⁵⁹. En ce qui a trait aux « instruments », Santé Canada doit être avisé de tous incidents survenus au Canada³⁶⁰ et dans certaines circonstances ceux survenus à l'étranger³⁶¹ liés à une défaillance, à une dégradation de l'efficacité, à un étiquetage ou un mode d'emploi défectueux de l'instrument qui ont entraîné ou seraient susceptibles d'entraîner la mort ou une grave détérioration de l'état de santé de toute personne.

De plus, Santé Canada peut suspendre une autorisation de mise en marché si, suite à l'examen de certains renseignements ou rapports, il a des motifs raisonnables de croire que la drogue ou l'instrument médical ne satisfait plus aux critères de sécurité et d'efficacité³⁶². Ce pouvoir de suspension pourrait s'avérer très important dans le cas des xénogreffons puisque Santé Canada pourrait suspendre une autorisation de mise en marché délivré à l'égard d'un xénogreffon si un agent infectieux latent et encore inconnu au moment de la délivrance de l'autorisation faisait son apparition après la mise en marché du produit.

Santé Canada joue donc un rôle crucial en ce qui a trait à la qualité, la sécurité et l'efficacité des drogues et des instruments médicaux en autorisant leur mise en marché et en exigeant des informations concernant les effets secondaires et les modifications pouvant avoir une incidence sur la qualité et la sécurité des nouveaux produits.

³⁵⁷ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.01.001 (1). Constitue une réaction indésirable grave : « réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ».

³⁵⁸ *Id.* Constitue une réaction indésirable grave et imprévues : « une réaction indésirable grave à une drogue dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans la mention de risque figurant sur l'étiquette de la drogue ».

³⁵⁹ *Id.*, art. C.01.016 (1) (a) et (b).

³⁶⁰ *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 59 (1).

³⁶¹ *Id.*, art. 59 (1) et (2).

³⁶² *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.006 (2); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 39 et 40 (1) (e).

En plus de devoir obtenir les autorisations lui permettant de réaliser un essai clinique ou de mettre en marché son produit, un fabricant doit voir à ce que ce produit réponde continuellement à des exigences de qualité. Ces exigences, décrites dans la prochaine section, pourraient s'appliquer au cas du xénogreffon.

Section 3- Les systèmes d'assurance de qualité lors de la fabrication d'un xénogreffon

Comme nous pouvons le constater, les xénogreffons, étant considérés comme des « drogues » ou des « instruments », sont assimilés à des produits. Or, l'industrie s'est dotée de mesures pour l'assurance qualité des produits finis dont certaines s'appliquent aussi dans le domaine de la santé.

La notion d'assurance de qualité peut être définie comme :

« Un système d'activités dont le but est de donner au producteur ou à l'utilisateur d'un produit ou d'un service l'assurance qu'il est conforme à des normes de qualités définies. Il comprend deux séries d'activités distinctes, mais apparentes, soit le contrôle et la vérification de la qualité. »³⁶³

Deux niveaux de contrôle de la qualité sont prévus par la *Loi sur les aliments et drogues* et ses règlements. Dans un premier temps, le *Règlement sur les aliments et drogues* ainsi que le *Règlement sur les instruments médicaux* prévoient des normes de contrôle s'appliquant aux fabricants. Quant à elle, la *Loi sur les aliments et drogues* procure en plus un pouvoir de surveillance et de contrôle gouvernemental de la qualité des drogues et des instruments produits par les fabricants. Nous allons donc passer en revue ces contrôles prévus au Canada en ce qui a trait aux drogues ainsi qu'aux instruments médicaux.

³⁶³ AGENCE DE LUTTE ANTIPARASITAIRE, *Lignes directrices 875.2000*, [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pdf/pro/pro98-04/ChapterB01-f.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003), p. B1-1 du document (p. 2 de 14 du format pdf).

A- Le contrôle de la qualité des drogues et des instruments médicaux

Le *Règlement sur les aliments et drogues* ainsi que le *Règlement sur les instruments médicaux* prévoient différentes normes que doivent respecter les fabricants afin d'assurer que leurs produits respectent les exigences définies de fabrication et de contrôle de qualité. Toutefois, vu les caractéristiques propres des drogues et des instruments médicaux, la notion d'assurance qualité ainsi que les mesures prévues par les règlements à cet effet présentent des différences. Il sera donc question dans un premier temps du contrôle de la qualité s'appliquant aux drogues et par la suite de celui prévu pour les instruments médicaux.

1- L'assurance qualité et les drogues

En ce qui a trait aux « drogues », la notion d'assurance de qualité comprend toutes les mesures mises de l'avant afin que le produit respecte de façon continue l'autorisation obtenue que ce soit à des fins d'essais cliniques ou de mise en marché³⁶⁴.

À cet effet, le *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit que les drogues destinées à un essai clinique et celles destinées à la mise en marché doivent être manufacturées conformément aux bonnes pratiques de fabrication prévues par le règlement³⁶⁵. Les bonnes pratiques de fabrication³⁶⁶ énoncent des exigences générales de fabrication, d'emballage, d'étiquetage, de distribution et de contrôle de la qualité devant être remplies à chacune des étapes de production de la drogue. Elles établissent des normes générales concernant l'installation et l'entretien adéquat des locaux et de l'équipement; la compétence, la formation et les conditions d'hygiène du personnel

³⁶⁴ SANTÉ CANADA, *Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication*, édition 2002, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp_guidelines_2002_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 6 du document (p. 6 de 93 du format pdf).

³⁶⁵ Pour les drogues destinées aux essais cliniques : *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.05.010 (j). Pour les drogues destinées à la mise en marché : *Règlement sur les aliments et drogues*, C.01A.001 (2), C.01A.011 (1) (b).

³⁶⁶ Il ne faut pas confondre les Bonnes pratiques de fabrication avec les bonnes pratiques cliniques. Les Bonnes pratiques de fabrication visent chacune des étapes de fabrication d'une drogue alors que les

responsable de la fabrication; l'analyse des matières premières entrant dans la composition de la drogue; le contrôle des méthodes de fabrication; le contrôle de la qualité de la drogue à l'aide d'échantillonnages, d'inspection et d'analyse; l'analyse du matériel d'emballage; l'analyse du produit fini; le contenu des dossiers concernant les drogues ainsi que les échantillons devant être conservés par le fabricant³⁶⁷. Les bonnes pratiques de fabrication exigent que soit mis sur pied un service de contrôle de la qualité, indépendant des services de production, qui a comme rôle d'approuver les matières premières, le matériel d'emballage et toutes les drogues avant leur mise en marché afin d'en garantir la qualité³⁶⁸. Un programme d'auto-inspection doit également être maintenu par le fabricant³⁶⁹. L'équipe d'auto-inspection est responsable de déterminer dans quelle mesure le fabricant se conforme aux bonnes pratiques de fabrication, de déceler les faiblesses dans leur mise en œuvre et de faire des recommandations quant aux mesures correctives à adopter³⁷⁰. Les xénogreffons qualifiés de drogues devraient donc être prélevés, traités, emballés et conservés en conformité avec les exigences générales relatives aux bonnes pratiques de fabrication.

2- L'assurance qualité et les instruments médicaux

Pour ce qui est des « instruments », la notion d'assurance de qualité inclut toutes les mesures visant à réduire la fréquence de défectuosité d'un instrument³⁷¹. À cet effet, le *Règlement sur les instruments médicaux* prévoit comme exigence à l'obtention d'une autorisation de mise en marché que le fabricant fournisse : « un plan qualité énonçant les pratiques, les moyens et la séquence des activités liées à la

Bonne pratiques cliniques dont il a été fait mention précédemment s'appliquent aux différentes étapes des essais cliniques.

³⁶⁷ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.02.002-C.02.030; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 364.

³⁶⁸ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.02.013 et C.02.014; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 364, p. 43-45 du document (p. 43-45 de 93 du format pdf).

³⁶⁹ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.02.012 (1) (b).

³⁷⁰ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 364, p. 39-42 du document (p. 39-42 de 93 du format pdf).

³⁷¹ INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, *ISO 13485-96 Système qualité-Dispositifs médicaux- Exigences particulières relatives à l'application de l'ISO 9001*, 1996; SANTÉ CANADA, *Politique sur le système canadien d'évaluation de la conformité des instruments médicaux (SCECIM)*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/policy/issued/cmdcas_q90R0_2000-04-19_f.pdf (Page consultée le 20 août 2002)

qualité qui sont propres à l'instrument »³⁷²; des informations sur le processus de fabrication de l'instrument³⁷³ et « la liste des normes de conceptions et de fabrication de l'instrument qui ont été respectées afin d'assurer la conformité aux exigences en matière de sûreté et d'efficacité »³⁷⁴. Ces informations transmises par le fabricant permettent à Santé Canada d'évaluer les systèmes d'assurance de qualité adoptés par le fabricant pour assurer la sûreté et l'efficacité de l'instrument. Toutefois, ces renseignements ne permettent pas nécessairement d'établir une uniformité et une constance dans la conformité des normes par les différents fabricants d'un même instrument. C'est pourquoi, l'article 32 (4) (p) du *Règlement sur les instruments médicaux* prévoit également comme exigence à l'obtention d'une autorisation de mise en marché que le fabricant fournisse un certificat attestant que la conception et la fabrication de l'instrument sont conformes aux normes canadiennes ou internationales relatives au système de qualité intitulée *Système qualité-Dispositifs médicaux-Exigences particulières relatives à l'application de l'ISO 9001*³⁷⁵. Ces normes énoncent des principes généraux relatifs aux bonnes pratiques de fabrication adaptées aux instruments médicaux³⁷⁶. Le fabricant de xénogreffons qualifiés d'« instrument » devra fournir à Santé Canada un certificat démontrant que ses mesures de contrôle de la qualité correspondent aux normes d'assurance de qualité. Ce certificat sera émis par une entité indépendante reconnue par le Système canadien d'évaluation de la conformité des instruments médicaux. Pour ce faire, elle effectuera une évaluation impartiale du système qualité du fabricant lui permettant de conclure qu'il respecte les normes.

³⁷² *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 32 (4) (e).

³⁷³ *Id.*, art. 32 (4) (g).

³⁷⁴ *Id.*, art. 32 (4) (h).

³⁷⁵ INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, *op. cit.*, note 371 ; INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, *ISO 9001 Systèmes qualité – Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées*, 2000. Il faut noter que la norme nationale CAN/ CSA-ISO 13485-98 est identique à la norme internationale ISO 13485-96 : SANTÉ CANADA, *Audits des systèmes qualité ISO 13485 et ISO 13488 effectués par des registraires reconnus par le SCECIM (ébauche)*, 16 décembre 2002, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/cmdcas_13485audit_revdr_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 3 (page 5 de 31 du format pdf); SANTÉ CANADA, *Directive sur les certificats de systèmes qualité ISO 13485 et ISO 13488 délivrés par des registraires reconnus par le SCECIM*, 18 février 2002, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/cmdcas_content_of_qs_cert_rev0_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 2 (page 4 de 12 du document pdf).

B- Le pouvoir gouvernemental de contrôle de la qualité

Santé Canada possède un droit de regard sur les activités des fabricants de drogues ou d'instruments médicaux pour s'assurer qu'elles rencontrent toujours les normes de qualité. À cet effet, la *Loi sur les aliments et drogues* donne le pouvoir à Santé Canada de nommer des inspecteurs qui peuvent procéder à l'examen et au prélèvement d'échantillons du produit, examiner tous documents détenus par le fabricant et saisir toute drogue ou instrument médical qui contrevient aux normes de qualité et d'efficacité³⁷⁷.

De plus, les fabricants de drogues ou d'instruments médicaux doivent mettre sur pied une procédure de retrait des produits³⁷⁸. Ce système doit permettre de retirer du marché efficacement les drogues ou les instruments médicaux présentant des problèmes au niveau de leur qualité, leur sécurité ou leur efficacité³⁷⁹. Les fabricants peuvent prendre l'initiative de retirer un produit³⁸⁰. Santé Canada peut suspendre ou retirer l'autorisation de mise en marché³⁸¹ ce qui entraîne également le retrait du produit d'où la nécessité de cette procédure.

Plusieurs mécanismes d'application générale qui ont pour objectif d'assurer la protection des utilisateurs de drogues ou d'instruments médicaux sont donc prévus tout au long du développement et de la fabrication du produit.

Section 4- Les règles propres aux drogues d'origine biologique

En plus des règles générales visant la qualité, la sécurité et l'efficacité applicables à toutes les drogues, le *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit également une

³⁷⁶ INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, *op. cit.*, note 371.

³⁷⁷ *Loi sur les aliments et drogues*, art. 22 et 23.

³⁷⁸ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.02.012 (1) (a); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 58 (b), 63-65.1.

³⁷⁹ SANTÉ CANADA, *Marche à suivre pour les retraits de produits du marché*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb/inspectorate/recall_procedure_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003).

³⁸⁰ *Id.*, p. 2 du document (p. 2 de 12 du format pdf).

³⁸¹ *Supra*, p. 81; *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.08.006 (2); *Règlement sur les instruments médicaux*, art. 39 et 40 (1) (e).

série de normes spécifiques de fabrication répondant aux particularités des drogues d'origine humaine ou animale appelées drogues d'origine biologique³⁸². L'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* fournit une liste exhaustive des produits considérés comme drogues d'origine biologique soumis à l'application de ces règles particulières³⁸³.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux drogues d'origine biologique³⁸⁴. En plus, puisque ces drogues ne sont pas de nature chimique, mais de provenance humaine ou animale, certaines exigences particulières doivent être respectées par le fabricant. Relativement aux drogues d'origine animale, le *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit certaines mesures générales relatives aux animaux devant servir à leur préparation. Les animaux doivent être exempts de maladies contagieuses, leur surveillance doit être effectuée par un personnel compétent et ils doivent être gardés en quarantaine avant leur utilisation³⁸⁵. Une procédure d'isolement doit être respectée par le fabricant lorsqu'un animal est soupçonné ou reconnu être atteint d'une maladie déterminée par règlement ou de toute autre maladie contagieuse grave³⁸⁶. La situation doit également être rapportée au ministre de la Santé³⁸⁷. Le fabricant doit également conserver des fiches d'autopsie concernant tous les animaux décédés après qu'ils aient servi à la production de la drogue³⁸⁸.

Vu leur caractère biologique, nous croyons que les xénogreffons qualifiés de drogues au sens de la définition légale devraient se voir soumis aux règles particulières

³⁸² Le *Règlement sur les aliments et drogues*, sous son Titre 4, prévoit des règles particulières aux drogues d'origine biologique. Il prévoit également, à l'article C.04.001, une définition particulière de la notion de « drogue » s'appliquant uniquement aux drogues d'origine biologique : « « drogue » Toute drogue sous forme posologique visée à l'annexe D de la Loi [*Loi sur les aliments et drogues*] ou toute drogue sous forme de produit intermédiaire en vrac pouvant être utilisé dans la préparation d'une drogue d'origine biologique visée à l'annexe D de la Loi [*Loi sur les aliments et drogues*] ».

³⁸³ *Loi sur les aliments et drogues*, annexe D.

³⁸⁴ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.01A.001 (2) et C.01A.003, SANTÉ CANADA, *Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe D*, partie 1 drogues biologiques, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb/inspectorate/sched_d_part1_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003).

³⁸⁵ *Règlement sur les aliments et drogues*, art. C.04.016.

³⁸⁶ *Id.*, art. C.04.018.

³⁸⁷ *Id.*

³⁸⁸ *Id.*, art. C.04.017.

prévues au *Règlement sur les aliments et drogues* concernant les drogues d'origine biologique. En effet, l'application de ces règles permettrait de spécifier certaines normes adaptées aux particularités des animaux fournisseurs et aux animaleries qui les hébergeront et de rendre obligatoire la déclaration des xénozooses au ministre de la Santé. Toutefois, afin que ces règles leur soient applicables, les xénogreffons devront faire l'objet d'un ajout à la liste des drogues d'origine biologique déjà prévues à la loi ou être considérés comme étant visés par l'une des catégories déjà mentionnées à la liste. Aussi séduisante soit-elle, cette dernière solution risque d'avoir une portée aléatoire et limitée.

Par exemple, cette dernière solution pourrait viser les xénogreffons des porcs modifiés génétiquement grâce à la méthode de recombinaison de l'ADN³⁸⁹. Ces xénogreffons pourraient être considérés comme des drogues obtenues par des procédures de recombinaison d'ADN, une des catégories de drogues d'origine biologique déjà prévue à la liste légale. Cependant, cette dernière option aura probablement une portée très limitée, puisqu'il sera possible de cloner les porcs transgéniques sans avoir recours à la méthode de recombinaison d'ADN³⁹⁰. Dans cette situation, seuls les xénogreffons qualifiés de drogues et provenant des animaux fondateurs pourraient être considérés comme des drogues d'origine biologique par l'entremise de la catégorie des drogues obtenues par des procédures de recombinaison d'ADN.

Devant cette limite importante, il s'avèrerait nécessaire d'ajouter les xénogreffons à la liste des drogues d'origine biologique afin de pouvoir les soumettre aux règles

³⁸⁹ INDUSTRIE CANADA. *Génie Génétique*, [En ligne]. <http://strategis.ic.gc.ca/SSGF/tc00052f.html> (Page consultée le 19 juillet 2003).

³⁹⁰ Jeff BETTHAUSER, Erik FORSBERG, Monica AUGENSTEIN, Lynette CHILDS, Kenneth EILERTSEN, Jocelyn ENOS, Todd FORSYTHE, Paul GOLUEKE, Gail JURGELLA, Richard KOPPANG, Tiffany LESMEISTER, Kelly MALLON, Greg MELL, Pavla MISICA, Marvin PACE, Martha PFISTER-GENSKOW, Nikolai STRELCHENKO, Gary VOELKER, Steven WATT, Simon THOMPSON et Michael BISHOP, « Production of Cloned Pigs from In Vitro Systems », (2000) 18 *Nature Biotechnology* 1055; R. DOBSON, *loc. cit.*, note 94; « Infigen announces the birth of genetically modified miniature swine for potential use as organ donors for humans », *loc. cit.*, note 47; J. KAISER, *loc. cit.*, note 94; « World's first announcement of cloned 'Knock-out' Pigs », *loc. cit.*, note 94.

particulières s'y rapportant. Sans cet ajout, la plupart des xénogreffons qualifiés de drogues ne pourront être considérés comme des drogues d'origine biologique et seront uniquement soumis aux règles générales prévues au règlement visant leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.

Conclusion

Comme nous pouvons le constater, la *Loi sur les aliments et drogues*, le *Règlement sur les aliments et drogues* ainsi que le *Règlement sur les instruments médicaux* prévoient une série de mesures qui pourraient s'appliquer aux xénogreffons afin de promouvoir leur qualité et leur sécurité. En effet, tant au niveau des essais cliniques que de la mise en marché, les drogues et les instruments médicaux sont soumis à des processus d'évaluation et de suivi visant d'abord à établir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité ainsi qu'à s'assurer qu'ils continuent à rencontrer ces critères une fois l'autorisation obtenue. Santé Canada possède des pouvoirs discrétionnaires relatifs aux informations qui lui sont nécessaires afin de lui permettre de juger de la conformité des xénogreffons avec ces différents critères avant qu'ils soient utilisés lors d'essais cliniques ou encore mis en marché.

Toutefois, les difficultés quant à la qualification des xénogreffons et la possibilité de double statut : « drogues » et « instruments » soulèvent des questions en ce qui a trait à l'uniformité des décisions rendues par Santé Canada. En effet, nous avons fait ressortir précédemment que certains critères décisionnels sont différents que l'on soit en présence d'une drogue ou d'un instrument médical. Ceci pourrait entraîner des conséquences sur le niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité que doivent rencontrer les xénogreffons pour être utilisés à des fins d'essais cliniques.

De plus, en ce qui a trait au processus de fabrication, les normes d'assurance de qualité applicables aux drogues et celles applicables aux instruments médicaux pourraient présenter des différences importantes. Ceci pourrait influencer les aspects de qualité et de sécurité et entraîner une disparité à ce niveau entre les xénogreffons qualifiés drogues et ceux qualifiés d'instruments médicaux.

Enfin, nous avons discuté de l'importance que les mesures relatives aux drogues d'origine biologique soient applicables aux xénogreffons. Ces règles seraient mieux adaptées aux particularités de ces derniers. Dans le cas des xénogreffons qualifiés de drogues, ils devront faire l'objet d'un ajout à la liste légale. Par contre, pour les xénogreffons qualifiés d'instruments médicaux, il n'existe pas de règles similaires. Ceci constitue une autre dissemblance qui pourrait avoir pour conséquence de créer une disparité au niveau de la qualité et de la sécurité des xénogreffons qualifiés de drogues et ceux qualifiés d'instruments.

Afin d'assurer que tous les xénogreffons présentent, peu importe leur qualification, un même niveau de qualité et de sécurité pour les receveurs et la population, il serait nécessaire d'uniformiser les mesures qui leur seront applicables. De plus, considérant les nouveaux risques pour la santé publique que pourraient présenter les xénogreffons, il pourrait s'avérer nécessaire d'adapter les mesures existantes.

À partir de l'étude du droit statutaire applicable tant à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux fournisseurs qu'en matière de contrôle de la qualité et à la sécurité de xénogreffons, nous pouvons constater que celui-ci n'est pas particulièrement adapté aux nouveaux risques que pourrait présenter la xénotransplantation. Or, le Canada a déjà entrepris certaines réflexions relatives à la nécessité d'instaurer un système normatif particulier pour la xénotransplantation. Ces travaux ont donné naissance à la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*³⁹¹. Dans la prochaine partie de ce mémoire, nous présenterons les différentes étapes ayant mené à l'élaboration de cette norme ainsi que les règles particulières qui y sont prévues. Cet exercice nous permettra de constater en quoi la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*³⁹² apporte certaines solutions à l'inadéquation du droit statutaire. Par la suite, nous ferons un survol de certaines normes étrangères particulières à la xénotransplantation afin d'effectuer une brève comparaison avec la *Proposition d'une Norme canadienne pour*

³⁹¹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56.

³⁹² *Id.*

*la xénotransplantation*³⁹³. Nous serons ainsi mieux à même de voir en quoi la protection offerte par les normes énoncées à la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*³⁹⁴ pourrait être optimisée afin de mieux protéger les receveurs et l'ensemble de la population face aux risques associés à la xénotransplantation.

³⁹³ *Id.*

³⁹⁴ *Id.*

TROISIÈME PARTIE

La normativité propre à la xénotransplantation

Au Canada, l'élaboration d'une normativité propre à la xénotransplantation est le résultat d'une démarche plus générale entreprise par Santé Canada afin de développer une stratégie visant, entre autres, à accroître la sécurité des organes et tissus destinés aux greffes³⁹⁵.

En matière de xénotransplantation, une réflexion particulière a été amorcée par la tenue du Forum national sur la xénotransplantation. Parrainé par Santé Canada, cet événement a rassemblé, entre autres, des médecins, des médecins vétérinaires, des représentants des programmes de santé publique, des gouvernements provinciaux et des autorités fédérales en matière de réglementation³⁹⁶. À cette occasion, différents groupes d'experts et d'intervenants de groupes intéressés par la xénotransplantation ont été appelés à se prononcer sur les aspects cliniques, éthiques et réglementaires de la xénotransplantation³⁹⁷. De façon plus particulière, ils ont discuté des risques et des avantages de la xénotransplantation, ils ont identifié les questions clés devant être pris en compte par la réglementation et ils ont défini les domaines où des recherches et de nouvelles informations sont requises³⁹⁸.

Le Rapport du Forum national sur la xénotransplantation³⁹⁹ présente les diverses recommandations et un résumé des commentaires émis lors de cet événement. Il

³⁹⁵ Dans le cadre de cette démarche entreprise par Santé Canada, l'Association canadienne de normalisation publiait, en mars 2003, la norme *Cellules, tissus et organes destinés à la transplantation et à la reproduction assistée : exigences générales*. Ce document normatif énonce des exigences particulières concernant les cellules, les tissus et les organes destinés à la transplantation : ASSOCIATION CANADIENNE DE NORMALISATION, *Cellules, tissus et organes destinés à la transplantation et à la reproduction assistée : exigences générales*, Z900.1-03, Mississauga, Association canadienne de normalisation, 2003.

³⁹⁶ SANTÉ CANADA, *Qu'en pensez-vous? Résumé des recommandations du Forum national sur la xénotransplantation*, mars 1999, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/forumsummary_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 1 du document (p. 1 de 8 format pdf).

³⁹⁷ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 38, p. 3 de 5 du format pdf.

³⁹⁸ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 249, p. 3 et 4 de 109 du format pdf.

³⁹⁹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 249.

reprend l'opinion de participants quant au besoin d'adopter un cadre réglementaire propre à la xénotransplantation :

« 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. »⁴⁰⁰ [nous soulignons].

D'autres recommandations importantes ont également été proposées dont la nécessité de tenir une consultation publique ayant pour but d'informer le public canadien sur les enjeux de la xénotransplantation, de recueillir leur opinion et ainsi de les faire participer au processus décisionnel et normatif⁴⁰¹.

Suite au Forum national et en réponse aux recommandations soumises, Santé Canada a formé un groupe composé d'experts représentant les différents domaines interpellés par les différents éléments impliqués par la xénotransplantation : le domaine clinique; l'éthique; la réglementation; la transplantation d'organes; la protection des animaux; les maladies animales ainsi que la santé humaine⁴⁰². Ce groupe avait comme responsabilité de procéder à l'élaboration de normes de sécurité en matière de xénotransplantation⁴⁰³. En juillet 1999, la *Proposition d'une Norme canadienne sur la xénotransplantation*⁴⁰⁴ (ci-après la « Proposition de Norme »), fruit du travail de ce groupe d'experts, a été publiée par Santé Canada pour commentaires.

⁴⁰⁰ *Id.*, p. 6 du document (p. 9 de 109 du format pdf).

⁴⁰¹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 396, p. 1 et 2 du document (p. 1 et 2 de 8 du format pdf); SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 249, p. 2 du document (p. 5 de 109 format pdf).

⁴⁰² SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 38, p. 4 de 5 du format pdf; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. i, 43 et 44 du document (p. 4, 47 et 48 de 57 du format pdf).

⁴⁰³ SANTÉ CANADA, *Note du directeur général-Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*, 14 septembre 1999, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/std_memo_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 1 du document (p. 1 de 3 du format pdf).

⁴⁰⁴ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56.

Santé Canada a également élaboré un plan de consultation du public sur la xénotransplantation et a financé l'Association canadienne de santé publique⁴⁰⁵ afin qu'elle forme un groupe de consultation publique et qu'elle dirige le déroulement des consultations⁴⁰⁶. Le groupe de consultation publique avait comme mandat principal de formuler des recommandations relativement à la xénotransplantation en se basant sur l'opinion des Canadiens et Canadiennes recueillie lors des sessions de consultation publique⁴⁰⁷. La question générale sur laquelle était basée la consultation publique était la suivante : « Le Canada devrait-il autoriser la xénotransplantation et, le cas échéant, sous quelles conditions? »⁴⁰⁸. Les forums de citoyens échelonnés sur une période de quatre mois se sont tenus dans six villes canadiennes : Saskatoon, Halifax, Vancouver, Toronto, Québec et Yellowknife⁴⁰⁹. En décembre 2001, l'Association canadienne de santé publique publiait son rapport final lequel présentait les recommandations de la population canadienne⁴¹⁰. La recommandation principale est à l'effet « Que le Canada n'autorise pas pour l'instant la xénotransplantation sur des êtres humains étant donné que subsistent des questions critiques qu'il faut au préalable résoudre »⁴¹¹.

Suite à ce rapport, Santé Canada a mis sur pied un groupe de travail ayant la responsabilité d'effectuer des analyses complémentaires comprenant : « [...] un exposé clé, une vue d'ensemble internationale, un compte rendu sur les risques associés à la xénotransplantation, une analyse juridique des options possibles en matière de politique et de réglementation »⁴¹². Ces analyses ainsi que l'opinion du

⁴⁰⁵ Pour plus d'informations sur cette association voir: <http://www.cpha.ca/francais/indexf.htm>

⁴⁰⁶ ASSOCIATION CANADIENNE DE SANTÉ PUBLIQUE, *Consultation publique sur la xénotransplantation*, [En ligne]. <http://www.cpha.ca/francais/natprog/xeno.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁴⁰⁷ *Id.*; ASSOCIATION CANADIENNE DE SANTÉ PUBLIQUE, *op. cit.*, note 20, p. 38 du document (p. 47 de 60 du format pdf).

⁴⁰⁸ ASSOCIATION CANADIENNE DE SANTÉ PUBLIQUE, *op. cit.*, note 20, p. v du document (p. 8 de 60 du format pdf).

⁴⁰⁹ *Id.*, p. 37 du document (p. 46 de 60 du format pdf).

⁴¹⁰ *Id.*

⁴¹¹ *Id.*, page 3 de 60 du format pdf.

⁴¹² CONSEIL CONSULTATIF DES SCIENCES, *Résumé. Réunion du Conseil consultatif des sciences (CCS) : les 19 et 20 février 2002*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/sab-ccs/feb2002_xeno_exec_sum_f.html (Page consultée le 19 juillet 2003); SANTÉ CANADA, *La*

public canadien devront guider Santé Canada dans sa prise de décision d'autoriser la tenue ou non d'essais cliniques sur la xénotransplantation au Canada⁴¹³.

En mars 2003, nous avons contacté par courrier électronique Santé Canada afin de nous renseigner sur le statut de la Proposition de Norme. Nous avons été informée que, dans l'attente de la décision de Santé Canada d'entreprendre ou non des études cliniques au Canada, la version préliminaire de la Proposition de Norme n'a pas subi de révision substantielle⁴¹⁴. La seule version de la Proposition de Norme accessible au public est l'ébauche datée du 14 juillet 1999⁴¹⁵. Par conséquent, notre étude se base sur ce document.

Bien que Santé Canada n'ait pas encore pris position quant à la possibilité d'autoriser des essais cliniques impliquant des xénotransplantations au Canada et même si la Proposition de Norme est toujours à l'état d'ébauche, nous croyons qu'il est opportun de l'examiner. Vu la situation d'inadéquation de la normativité existante tant en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons, qu'au niveau du contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons, dans la mesure où ils sont assimilables à une « drogue » ou à un « instrument », il est judicieux de nous attarder sur les règles prévues à cette Proposition de Norme afin d'identifier en quoi elles pourraient apporter des solutions plus satisfaisantes. Par la suite, nous la comparerons à certaines normes étrangères, plus précisément aux normes américaines et aux normes élaborées par l'Organisation mondiale de la Santé en matière de xénotransplantation. Nous constaterons en quoi la Proposition de Norme diffère de la normativité étrangère et nous déterminerons s'il serait nécessaire et dans quelle mesure la Proposition de Norme pourrait être bonifiée.

xénotransplantation, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/ocapi-bcp/issue_biologics_xeno_f.html (Page consulté le 19 juillet 2003).

⁴¹³ CONSEIL CONSULTATIF DES SCIENCES, *op. cit.*, note 412.

⁴¹⁴ LA DIRECTION DES PRODUITS BIOLOGIQUES ET DES THÉRAPIES GÉNÉTIQUES, *Proposition d'une Norme canadienne pour la Xénotransplantation*, (2003, 13 mai), [Courrier électronique à Sonia Claprood], [En ligne], Adresse par courrier électronique : sonia.claprood@umontreal.ca.

⁴¹⁵ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56.

Chapitre I : La normativité canadienne propre à la xénotransplantation : la *Proposition d'une norme canadienne pour la xénotransplantation*

La Proposition de Norme énonce les exigences applicables à la xénotransplantation tant lors des essais cliniques que pour une intervention thérapeutique⁴¹⁶. Elle vise à assurer la sécurité des xénogreffons et à prévenir la transmission de xénozoönoses⁴¹⁷. Ce document contient un ensemble de règles visant les différents aspects de la xénotransplantation : les principes éthiques⁴¹⁸, les soins et l'élevage des animaux fournisseurs⁴¹⁹, l'approvisionnement en xénogreffons⁴²⁰, la réalisation clinique de xénotransplantations⁴²¹ ainsi que les complications et les risques d'infections⁴²². Compte tenu de l'objet de ce mémoire, nous nous limiterons à l'étude des mesures applicables aux animaux fournisseurs de xénogreffons et aux xénogreffons.

Dans la première section, nous présenterons les différentes mesures prévues à la Proposition de Norme se rapportant aux animaux fournisseurs de xénogreffons et aux xénogreffons. Ce faisant, nous vérifierons si la Proposition de Norme pourrait constituer une solution appropriée à l'inadéquation de l'encadrement normatif actuel en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs ainsi que de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons.

Section 1 - Les mesures applicables aux animaux fournisseurs de xénogreffons

En ce qui a trait aux animaux fournisseurs, la Proposition de Norme apporte des précisions importantes sur de nombreux points : la sélection des animaux fournisseurs, leur conditions d'élevage et d'hébergement, leur identification, la conservation d'informations sur ces derniers, les compétences et qualifications du

⁴¹⁶ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. i du document (p. 4 de 57 du format pdf). Ceci ressort du passage où il est énoncé : « Cette norme devrait être le critère de tout essai clinique et de réglementation de la xénotransplantation au Canada ».

⁴¹⁷ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 403, p. 1 du document (p. 1 de 3 du format pdf); SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. i du document (p. 4 de 57 du format pdf).

⁴¹⁸ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 5-11 du document (p. 9-15 de 57 du format pdf).

⁴¹⁹ *Id.*, p. 12-21 du document (p. 16-25 de 57 du format pdf).

⁴²⁰ *Id.*, p. 22-27 du document (p. 26-31 de 57 du format pdf).

⁴²¹ *Id.*, p. 28-39 du document (p. 32-43 de 57 du document pdf).

personnel responsable de leur élevage ainsi que le dépistage des agents infectieux. Les différentes mesures ont pour but de minimiser les risques pour la santé publique que pourrait présenter l'intégration dans un troupeau et/ou l'utilisation d'animaux fournisseurs dont l'état de santé est inconnu, indéterminé, incomplet ou incompatible à l'utilisation pour la xénotransplantation.

- La sélection initiale des animaux fournisseurs

Des critères très précis sont déterminés quant à la sélection des animaux fournisseurs afin de s'assurer de leur bon état de santé. La Proposition de Norme prévoit d'abord que la descendance, la lignée et les origines de chacun des animaux formant le troupeau d'animaux fournisseurs doit faire l'objet d'un historique afin de pouvoir établir avec exactitude leur provenance⁴²³. Conséquemment, les animaux destinés à l'abattoir⁴²⁴ ainsi que les animaux sauvages, dont il est impossible de documenter de façon précise et complète leur provenance ne pourront être utilisés lors de la formation du troupeau ou intégrés au troupeau en cours d'élevage⁴²⁵.

La Proposition de Norme pose des exigences accrues quant aux animaux importés. En plus des exigences prévues aux lois et règlements fédéraux et provinciaux en matière d'importation d'animaux⁴²⁶, la Proposition de Norme prévoit que les animaux importés ne pourront être intégrés à un troupeau que si leurs caractéristiques sont documentées et peuvent être authentifiées et vérifiées⁴²⁷. Ceci sous-entend qu'il sera nécessaire que l'animal soit accompagné d'un document fournissant plus d'informations que son simple lieu de provenance comme il est présentement exigé

⁴²² *Id.*, p. 40-42 du document (p. 44-46 de 57 du format pdf).

⁴²³ *Id.*, p. 17 du document (p. 21 de 57 du format pdf).

⁴²⁴ Rappelons que les porcs destinés à la consommation ne sont pas soumis à des mesures législatives ou réglementaires de traçabilité imposant, entre autres, l'obligation d'identifier chacun des animaux destinés à l'abattoir. Les réglementations canadienne et québécoise prévoient l'application de telle mesure que dans le cas de certaines races de bovins : *Règlement sur la santé des animaux*, précité, note 106, art. 172-189; *Règlement sur l'identification des animaux de l'espèce bovine*, précité, note 235.

⁴²⁵ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 17 du document (p. 21 de 57 du document pdf).

⁴²⁶ *Supra*, p. 37-41 et 48.

⁴²⁷ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 17 du document (p. 21 de 57 du document pdf).

par la réglementation fédérale⁴²⁸. Cette condition supplémentaire permettra de s'assurer que ces animaux ne proviennent pas de catégories exclues (i.e. animaux d'abattoir ou animaux sauvages) et que les conditions d'élevage auxquelles ont été soumis les animaux à l'étranger respectent les conditions d'élevage requises pour les animaux fournisseurs. Par ailleurs, contrairement aux lois et règlements étudiés précédemment où l'adoption d'une mesure de quarantaine n'est pas obligatoire pour tous les animaux importés⁴²⁹, la Proposition de Norme prévoit qu'elle le sera pour tous les animaux importés ou provenant d'un troupeau étranger que l'on désire intégrer à un troupeau d'animaux fournisseurs⁴³⁰. Dans le cas où un animal en gestation que l'on désire intégrer est malade, il faudra procéder à une césarienne avant sa mise en quarantaine ou pendant celle-ci⁴³¹. Un animal que l'on désire intégrer au troupeau ne pourra l'être avant que l'agent infectieux n'ait été éliminé⁴³². Ces conditions supplémentaires pourront certainement permettre une meilleure connaissance de l'état de santé des animaux que l'on désire intégrer au troupeau. Cette information favorisera une plus grande prévention quant à la possibilité d'introduire un agent infectieux pouvant porter atteinte à la santé des animaux du troupeau et éventuellement pouvant se transmettre à l'homme par la xénotransplantation.

- Les conditions d'élevage et d'hébergement

La Proposition de Norme apporte également des précisions quant aux conditions d'élevage des animaux fournisseurs : ils doivent être élevés dans des troupeaux dits exclusifs et être élevés et se reproduire en captivité⁴³³. Au niveau des conditions d'hébergement, les règles proposées, à caractère général, précisent l'encadrement normatif existant. Il est prévu que les animaux doivent être élevés dans un environnement sûr et sécuritaire qui réduit au minimum le risque d'exposition à des

⁴²⁸ *Règlement sur la santé des animaux*, précité, note 106, art. 16.

⁴²⁹ *Supra*, p. 40 et 41.

⁴³⁰ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 17 du document (p. 21 de 57 du format pdf).

⁴³¹ *Id.*, p. 18 du document (page 22 de 57 du document pdf).

⁴³² *Id.*

⁴³³ *Id.*

agents infectieux⁴³⁴. Chaque troupeau doit être gardé dans des zones à accès limité où il ne peut entrer en contact avec d'autres animaux ou des personnes dont on ne connaît pas l'état de santé⁴³⁵. Outre ces quelques précisions, elle prévoit que les installations où sont hébergés les animaux doivent être conformes aux normes élaborées par le Conseil canadien de protection des animaux relatives aux installations sécuritaires⁴³⁶. Ceci pourra permettre de limiter la possibilité de transmission de maladie entre différents troupeaux ou avec des animaux provenant d'animaux exclus (i.e. animaux d'abattoir ou sauvages)⁴³⁷. Conséquemment, tous les animaux qui n'auront pas été élevés dans ces conditions ne pourront être intégrés à un troupeau et utilisés comme animaux fournisseurs⁴³⁸.

- L'identification des animaux et la conservation d'informations

En cette matière, la Proposition de Norme ajoute à l'encadrement normatif existant en exigeant que tous les animaux fournisseurs soient identifiés par un numéro unique⁴³⁹. Or, présentement, cette obligation ne s'applique qu'à certaines espèces animales dont le porc est exclu⁴⁴⁰. Elle prévoit également l'identification et la conservation du dossier médical de chaque animal et son ajout au dossier du receveur de xénogreffons⁴⁴¹. De plus, elle exige que les échantillons biologiques prélevés sur les animaux soient identifiés et conservés⁴⁴². De telles exigences ne se retrouvent pas dans l'encadrement législatif actuel.

⁴³⁴ *Id.*, p.12 et 16 du document (p. 16 et 20 de 57 du format pdf).

⁴³⁵ *Id.*, p. 17 du document (p. 21 de 57 du format pdf)

⁴³⁶ *Id.*, p. 16 du document (p. 20 de 57 du format pdf); CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, 2^e éd., vol. 1, 1993, *op. cit.*, note 240.

⁴³⁷ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 16 du document (p. 20 de 57 du format pdf).

⁴³⁸ *Id.*

⁴³⁹ *Id.* p. 26 et 36 du document (p. 30 et 40 de 57 du format pdf).

⁴⁴⁰ *Règlement sur la santé des animaux*, précité, note 106, art. 172-189; *Règlement sur l'identification des animaux de l'espèce bovine*, précité, note 235.

⁴⁴¹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 20 du document (page 24 de 57 du format pdf).

⁴⁴² *Id.*

- Le dépistage des agents infectieux et l'intervention lors de la présence de tels agents chez les animaux fournisseurs

La Proposition de Norme propose diverses mesures visant le dépistage étendu d'agents infectieux chez les animaux fournisseurs. Ces dernières, adaptées à la nature des risques de transmission d'agents infectieux à l'homme par la xénotransplantation, s'ajoutent aux règles prévues par les normes existantes, les précisent et les complètent.

Durant toute la période d'élevage, les animaux fournisseurs devront faire l'objet d'un dépistage régulier et périodique quant à la présence d'agents infectieux⁴⁴³. Quant à l'étendue de ce dépistage, la Proposition de Norme se veut flexible de façon à s'adapter aux circonstances et à la nature du risque. Les mesures de dépistage devront viser autant les agents infectieux qui se manifestent par des signes cliniques que ceux qui n'en démontrent pas, mais que l'on sait dangereux pour les animaux, les receveurs et pour la population⁴⁴⁴. Ceci inclut les agents infectieux dont les animaux ne sont que porteurs sans développer la maladie. En plus, le dépistage devra viser les agents infectieux dont on ne connaît pas encore le véritable potentiel zoonotique, mais dont on a des preuves qu'ils provoquent des infections *in vitro* ou *in vivo* chez l'humain ou les primates non-humains⁴⁴⁵. Faisant partie de ces deux catégories, le rétrovirus porcin devra faire l'objet d'un dépistage chez les animaux fournisseurs. De plus, afin de permettre le dépistage d'agents infectieux latents ou qui se manifestent de façon tardive, la Proposition de Norme recommande aux éleveurs de conserver à vie un ensemble d'animaux provenant de chaque troupeau⁴⁴⁶.

En présence d'un agent infectieux chez un animal au sein d'un troupeau, tous les autres animaux de ce troupeau devront faire l'objet d'examens cliniques et

⁴⁴³ *Id.*, p. 19 du document (p. 23 de 57 du format pdf). Ceci implique que des prélèvements réguliers seront réalisés sur des animaux représentatifs du troupeau. La présence d'un agent infectieux chez l'un des animaux fournisseurs devra entraîner un dépistage sur l'ensemble des animaux du troupeau afin de déterminer si l'agent est présent chez d'autres animaux.

⁴⁴⁴ *Id.*, p. 12 et 19 du document (p. 16 et 23 de 57 du format pdf).

⁴⁴⁵ *Id.*, p. 18 du document (p. 22 de 57 du format pdf).

⁴⁴⁶ *Id.*, p. 19 du document (page 23 de 57 du document pdf).

épidémiologiques⁴⁴⁷. Dans le cas de mort de cause inconnue ou suspecte, une autopsie de l'animal devra être réalisée afin de déterminer les causes exactes du décès⁴⁴⁸.

Considérant l'état actuel des connaissances en matière d'agents infectieux possiblement transmissibles des animaux fournisseurs à l'homme par la xénotransplantation, la Proposition de Norme prévoit la nécessité de mener certaines études en parallèle à la réalisation des essais cliniques de xénotransplantation⁴⁴⁹. Ces études permettraient d'identifier les agents infectieux pouvant affecter les animaux fournisseurs, de déterminer leur pathogénécité chez l'homme ainsi que de mettre au point des analyses permettant leur dépistage⁴⁵⁰. Les résultats obtenus permettraient de réduire les zones grises qui existent toujours quant aux agents xénozoönotiques et d'adapter en conséquence les mesures de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons.

En plus de la promotion de la recherche pour améliorer les connaissances sur les xénozoönoses, la Proposition de Norme insiste sur la nécessité de communiquer les informations entre les différents intervenants. Elle innove en prévoyant et en décrivant un processus de communication entre les différents intervenants lors de la présence d'un agent infectieux chez un animal. Elle prévoit d'abord la nécessité que tout résultat positif chez un animal fournisseur soit communiqué « aux autorités médicales appropriées, en fonction des protocoles fédéraux et provinciaux de notification »⁴⁵¹. Nous croyons que cette exigence se rapproche de l'obligation de déclarer prévue à la *Loi sur la santé des animaux*⁴⁵² et à la *Loi sur la protection sanitaire des animaux*⁴⁵³. Ceci nous permet de croire que la Proposition de Norme tend à faire des xénozoönoses des maladies à déclaration obligatoire. Nous voulons toutefois souligner qu'il est permis de se questionner sur l'efficacité de cette mesure

⁴⁴⁷ *Id.*

⁴⁴⁸ *Id.*

⁴⁴⁹ *Id.*, p. 18 du document (p. 22 de 57 du document pdf).

⁴⁵⁰ *Id.*

⁴⁵¹ *Id.*, p. 20 du document (p. 24 de 57 du format pdf).

⁴⁵² Précitée, note 105.

considérant les multiples inconnus quant à l'identité, la nature et le potentiel infectieux des maladies pouvant être transmises de l'animal à l'homme par la xénotransplantation. Pour l'instant, l'application de cette mesure semble illusoire. Cependant, lorsque nous aurons identifié certaines zoonoses, cette mesure pourra s'y appliquer et permettre de réduire le risque de propagation des maladies connues parmi la population animale et par le fait même humaine. La Proposition de Norme innove également en prévoyant la communication de ces informations aux personnes qui prélèvent et conservent les xénogreffons et aux établissements qui réalisent des xénotransplantations⁴⁵⁴. L'efficacité et la rapidité de la communication entre les différents intervenants seront facilitées par l'identification obligatoire de chaque animal fournisseur⁴⁵⁵, par la conservation et l'identification des échantillons biologiques de ces derniers⁴⁵⁶, ainsi que par la conservation, l'archivage et l'insertion des dossiers des animaux au dossier médical du receveur⁴⁵⁷.

- Les compétences et qualifications du personnel responsable de l'élevage des animaux fournisseurs.

En plus de mesures applicables aux animaux fournisseurs, la Proposition de Norme prévoit également des règles quant aux différents facteurs extérieurs pouvant influencer directement leur santé.

Relativement au personnel responsable de l'élevage des animaux fournisseurs, la Proposition de Norme énonce qu'ils devront recevoir une formation continue et seront soumis à des évaluations de leurs compétences⁴⁵⁸. Il est crucial que les employés connaissent et respectent les règles prévues quant à la manipulation et au dépistage des animaux fournisseurs. Vu le caractère particulier de l'élevage des animaux fournisseurs pour la xénotransplantation, la Proposition de Norme précise les qualifications particulières que doivent détenir le personnel professionnel de

⁴⁵³ Précitée, note 107.

⁴⁵⁴ *Id.*

⁴⁵⁵ *Id.*, p. 36 et 37 du document (p. 40 et 41 de 57 du format pdf).

⁴⁵⁶ *Id.*, p. 20 du document (p. 24 de 57 du format pdf).

⁴⁵⁷ *Id.*

⁴⁵⁸ *Id.*, p. 13 du document (p. 17 de 57 du format pdf).

l'élevage⁴⁵⁹; elle souligne la nécessité que chacun possède des connaissances relatives aux xénogreffons, de même qu'une expertise en médecine préventive et en dépistage d'agents infectieux chez les animaux fournisseurs⁴⁶⁰. Afin de protéger au maximum l'état de santé des animaux fournisseurs, mais également celle des employés, la Proposition de Norme exige de procéder au contrôle de l'état de santé du personnel responsable de l'élevage en les soumettant à un programme de dépistage régulier et aussi lors d'exposition à des agents infectieux.⁴⁶¹ Les résultats du dépistage chez le personnel devront être conservés selon les règles de la Proposition de Norme⁴⁶².

En plus des mesures visant les animaux fournisseurs de xénogreffons, la Proposition de Norme prévoit également certaines règles particulières qui s'appliqueront en matière de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons. Ces règles seront présentées dans la prochaine section.

Section 2 - Les mesures applicables aux xénogreffons

En ce qui concerne les xénogreffons, la Proposition de Norme apporte d'abord des précisions importantes quant à leur qualification. Dès lors, elle complète l'encadrement normatif existant quant aux bonnes pratiques de fabrication et aux mesures de retrait des xénogreffons contaminés. Elle prévoit également la mise en place d'un nouvel organisme devant être impliqué au niveau des essais cliniques : le comité sur la biosécurité.

- La qualification des xénogreffons

La Proposition de Norme apporte une précision importante quant à la détermination de l'encadrement applicable aux xénogreffons. Comme nous l'avons vu précédemment, Santé Canada ne s'est pas encore prononcé sur la qualification des xénogreffons comme « drogue » ou « instrument »; ceci entraîne des incertitudes

⁴⁵⁹ *Id.*, p. 13-15 du document (p. 17-19 de 57 du format pdf).

⁴⁶⁰ *Id.*, p. 13 du document (p. 17 de 57 du format pdf)

⁴⁶¹ *Id.*, p. 15 et 16 du document (p. 19 et 20 de 57 du document pdf)

⁴⁶² *Id.*, p. 15 et 16 du document (p. 19 et 20 de 57 du document pdf)

quant aux normes qui leurs seront appliquées. Or, le Comité d'experts a pris position quant à leur qualification unique comme « drogue ». Ainsi, peu importe leurs caractéristiques, tous les xénogreffons seraient soumis aux différents processus décisionnels prévus pour les drogues dans le cadre des essais cliniques et de la mise en marché⁴⁶³. De plus, la production des xénogreffons serait soumise aux systèmes d'assurance de qualité applicables aux drogues et au respect des bonnes pratiques de fabrication⁴⁶⁴.

- Les procédures normalisées d'opération

La Proposition de Norme prévoit des mesures qui complètent l'encadrement normatif déjà existant en matière de « drogues »; elles répondent aux spécificités biologiques des xénogreffons. Ces procédures normalisées d'opération devront être respectées lors de la production des xénogreffons⁴⁶⁵.

Par exemple, avant d'euthanasier l'animal fournisseur en vue du prélèvement, des tests devront être effectués afin de contrôler pour une dernière fois son état de santé⁴⁶⁶. Les échantillons biologiques obtenus devront être conservés et identifiés au moyen du numéro unique de l'animal⁴⁶⁷. Le prélèvement devra se faire dans des conditions aseptiques afin de réduire le risque de contamination des xénogreffons⁴⁶⁸. Une fois prélevés, les xénogreffons qui ne seront pas utilisés sur le champ devront être placés dans des contenants et/ou une emballage fournissant une protection adéquate contre toute contamination des xénogreffons⁴⁶⁹. Ils devront être conservés dans des conditions d'entreposage sécuritaires et appropriées selon la nature du xénogreffon⁴⁷⁰ et devront faire l'objet de prélèvements et de tests périodiques afin de

⁴⁶³ *Supra*, p. 64-82; *Règlement sur les aliments et drogues*, C.05.001-C.05.010 et C.08.001-C.08.004, C.08.005-C.08.009.

⁴⁶⁴ *Supra*, p. 83 et 84.

⁴⁶⁵ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 24 du document (p. 28 de 57 du format pdf).

⁴⁶⁶ *Id.*, p. 24 du document (p. 28 de 57 du format pdf).

⁴⁶⁷ *Id.*, p. 20 et 26 du document (p. 24 et 30 de 57 du format pdf).

⁴⁶⁸ *Id.*, p. 23 du document (p. 27 de 57 du document pdf).

⁴⁶⁹ *Id.*, p. 26 du document (p. 30 de 57 du format pdf).

⁴⁷⁰ *Id.*

déterminer qu'ils sont sécuritaires⁴⁷¹. Les résultats des analyses réalisées sur chacun des xénogreffons devront être archivés⁴⁷² et une copie des résultats devra accompagner le xénogreffon afin d'être placé dans le dossier du receveur⁴⁷³.

Afin de minimiser le risque de contamination croisée tant lors du prélèvement qu'à toutes les étapes impliquées dans la fabrication des xénogreffons, la mise en commun des xénogreffons provenant d'un même animal ou de différents animaux devra être évitée⁴⁷⁴. Si cela s'avèrerait tout de même nécessaire, la Proposition de Norme recommande l'utilisation de xénogreffons d'animaux d'un même troupeau. Des rapports devront également permettre d'établir le lien entre chaque animal associé à la mise en commun⁴⁷⁵.

- L'évaluation de la sécurité des xénogreffons

Considérant les risques pour la santé publique que pourrait présenter la xénotransplantation, la Proposition de Norme exige qu'un protocole d'essai clinique impliquant un xénogreffon soit évalué par un comité sur la biosécurité, en plus d'être approuvé par un comité d'éthique, ce qui est présentement prévu au *Règlement sur les aliments et drogues*⁴⁷⁶. Le comité sur la biosécurité aura comme responsabilité d'évaluer les risques d'infection que pourrait représenter l'essai pour le receveur, les proches du receveur, le personnel médical et la population en générale⁴⁷⁷.

En plus de la révision locale des protocoles par le Comité de biosécurité, la Proposition de Norme recommande la mise sur pied d'un Comité national de révision⁴⁷⁸. Cet organisme national serait constitué d'experts reconnus au niveau national ou international et apporterait une expertise particulière que les Comités

⁴⁷¹ *Id.*, p. 24 du document (p. 28 de 57 du format pdf)

⁴⁷² *Id.*, p. 20 du document (p. 24 de 57 du format pdf).

⁴⁷³ *Id.*

⁴⁷⁴ *Id.*, p. 25 du document (p. 29 de 57 du format pdf)

⁴⁷⁵ *Id.*

⁴⁷⁶ *Règlement sur les aliments et drogues*, précité note 269, art. C.05.006.

⁴⁷⁷ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 32 du document (p. 36 de 57 du format pdf).

⁴⁷⁸ *Id.*, p. 11 du document (p. 15 de 57 du format pdf).

d'éthique de la recherche ne possèdent pas en matière de xénotransplantation⁴⁷⁹. Il aurait comme principale tâche de réviser les aspects éthique et de sécurité de chacun des protocoles de recherche impliquant des xénogreffons soumis au Canada⁴⁸⁰ ce qui lui permettrait d'avoir une vue d'ensemble de tous les essais cliniques entrepris au Canada. Il pourrait ainsi formuler des recommandations sur les procédures devant être adoptées pour garantir le respect au niveau local des règles éthiques et de sécurité⁴⁸¹.

- La procédure de retrait des xénogreffons

La Proposition de Norme prévoit également une procédure de retrait des xénogreffons pouvant être contaminés. Lorsqu'il existera des motifs raisonnables ou une preuve de transmission d'un agent infectieux par la xénotransplantation, toute personne devra en informer l'établissement qui aura réalisé la xénotransplantation⁴⁸². Suite à cette communication, une chaîne d'interventions devra être enclenchée. Les établissements qui réaliseront les xénotransplantations devront cesser de distribuer les xénogreffons qui pourraient être contaminés soit parce qu'ils proviennent d'un animal qui a été en contact avec un animal contaminé, soit parce qu'ils proviennent du même animal que le xénogreffon que l'on croit contaminé. Ces établissements devront également aviser les éleveurs d'animaux fournisseurs et les personnes responsables du prélèvement et de la conservation des xénogreffons de la possibilité de contamination des xénogreffons par un agent infectieux, identifier l'agent infectieux et préciser de quel animal provient le xénogreffon⁴⁸³. Suite à cet avis, les personnes responsables du prélèvement et de la conservation des xénogreffons devront mettre en quarantaine tous les organes possiblement contaminés qu'ils ont toujours en leur possession. Ils devront également identifier tous les centres de distribution où des xénogreffons possiblement contaminés ont été distribués et les aviser que tous ces

⁴⁷⁹ *Id.*

⁴⁸⁰ *Id.*

⁴⁸¹ *Id.*

⁴⁸² *Id.*, p. 40 du document (p. 44 de 57 du format pdf).

⁴⁸³ *Id.*

organes qu'ils possèdent toujours doivent être mis en quarantaine⁴⁸⁴. Les centres de distribution devront informer les personnes responsables du prélèvement et de la conservation des xénogreffons des endroits où des xénogreffons possiblement contaminés auront été distribués⁴⁸⁵. Les personnes responsables du prélèvement et de la conservation des xénogreffons devront instituer une enquête afin de déterminer si ces xénogreffons sont contaminés par un agent infectieux⁴⁸⁶. Suite à l'enquête, si des xénogreffons se révèlent contaminés, les centres de distribution et tous les endroits où ont été distribués les xénogreffons contaminés devront en être avisés et ces xénogreffons devront être détruits. Si des xénogreffons se révèlent ne pas être contaminés par l'agent infectieux, les centres de distribution et tous les endroits où ces xénogreffons non contaminés ont été distribués devront en être avisés et les organes pourront être distribués⁴⁸⁷. La Proposition de Norme prévoit que ce même mécanisme de retrait devra également être utilisé à la suite de tout résultat positif marquant la présence agent infectieux chez un animal fournisseur de xénogreffons.

Afin de permettre un retrait efficace des xénogreffons contaminés, il est prévu que les xénogreffons seront identifiés. Ceci permettra de les retracer rapidement⁴⁸⁸ puisque cette information sera inscrite au dossier du receveur. La communication entre les différents intervenants permettra également d'augmenter l'efficacité du système de retrait.

Afin d'optimiser l'efficacité de la communication entre les intervenants et du système de retrait, la Proposition de Norme prévoit la mise sur pied d'un registre national de xénotransplantation⁴⁸⁹ où devront, entre autres, être inscrits : le numéro d'identification de l'animal source; les données relatives à sa lignée, à son élevage ainsi qu'aux résultats des tests de dépistage; les données concernant le site de

⁴⁸⁴ *Id.*

⁴⁸⁵ *Id.*, p. 41 du document (p. 45 de 57 du format pdf).

⁴⁸⁶ *Id.*

⁴⁸⁷ *Id.*

⁴⁸⁸ *Id.*, p. 26 du document (p. 30 de 57 du format pdf).

⁴⁸⁹ *Id.*, p. 36 du document (p. 40 de 57 du format pdf).

prélèvement, l'organe transplanté ainsi que les données concernant le receveur⁴⁹⁰. Le rassemblement de ces informations en un seul endroit permettra de faire rapidement les recoupements nécessaires entre les différents acteurs impliqués. Pour le moment, un tel registre, propre aux xénotransplantations, n'a pas encore été mis en branle puisque aucun essai clinique impliquant des xénotransplantations n'a encore été autorisé et entrepris au Canada⁴⁹¹.

La Proposition de Norme établit des normes générales minimales relatives au contrôle et à la surveillance de la santé des animaux fournisseurs et au contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons. Toutefois, il est nécessaire de s'interroger sur la capacité de ce document à répondre à la situation d'inadéquation des normes déjà existantes.

Section 3 - Analyse et commentaires

Comme nous pouvons le constater, la Proposition de Norme, dans sa facture actuelle, prévoit une série de mesures qui complètent et/ou précisent le contenu de l'encadrement normatif déjà existant. Ces nouvelles mesures sont selon nous mieux adaptées à la nature des risques que pourrait présenter la xénotransplantation. Des règles plus strictes sont établies au niveau de la surveillance et du contrôle de la santé des animaux fournisseurs tant lors de la sélection des animaux qu'en ce qui a trait aux tests de dépistage. Elle apporte également des précisions importantes quant à l'encadrement normatif actuellement applicable aux xénogreffons. Ces derniers seraient tous considérés comme des « drogues » et soumis à l'application de la *Loi sur les aliments et drogue*⁴⁹² et au *Règlement sur les aliments et drogues*⁴⁹³. De plus, nous tenons à souligner que la Proposition de Norme innove par rapport à l'encadrement normatif actuel en prévoyant clairement les différentes étapes et interventions devant être accomplies dans un éventuel processus de retrait des xénogreffons contaminés.

⁴⁹⁰ *Id.*, p. 37 du document (p. 41 de 57 du format pdf).

⁴⁹¹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 38, p.2 de 5 du format pdf.

⁴⁹² Précitée, note 268.

À la lecture des différentes mesures prévues à la Proposition de Norme, nous pouvons constater que cette dernière est axée sur la prévention et la vigilance. En matière de prévention, la sélection rigoureuse des animaux fournisseurs et l'adoption de mesures de quarantaine lors de l'intégration de nouveaux animaux visent à limiter, dès le départ, le nombre d'animaux qui pourraient présenter des dangers pour le reste du troupeau. De plus, l'exigence de poursuivre des recherches concernant les agents infectieux pouvant survenir chez l'espèce animale permettra d'identifier les nouvelles zoonoses et de développer des méthodes de dépistage. Ceci démontre une intention d'agir rapidement face aux agents potentiellement infectieux pour l'homme. En ce qui a trait à la vigilance, la Proposition de Norme met de l'avant des mesures permettant une intervention rapide et efficace de chacun des intervenants dans la chaîne de production des xénogreffons (éleveurs, autorités médicales, personnes qui prélèvent et conservent les xénogreffons ainsi que les établissements qui réalisent les xénotransplantations). La nécessité de réaliser un dépistage rigoureux et très étendu permettra de déceler plus efficacement l'introduction d'agent infectieux dans un troupeau. L'exigence de dépister même les agents dont le potentiel infectieux chez l'homme n'est pas démontré permettra d'éviter la survenance latente d'un de ces agents. De plus, la Proposition de Norme met l'emphasis sur la communication entre les différents intervenants. Cette communication est d'autant plus importante qu'elle permettra que des actions rapides et efficaces, comme le processus de retrait, soient prises à chacun des niveaux lors de la manifestation d'un agent infectieux chez un animal fournisseur ou chez un receveur. Afin de permettre cette rapidité et efficacité d'action, la Proposition de Norme exige l'identification des animaux; une identification particulière des xénogreffons; la conservation de dossiers et des échantillons ainsi que l'incorporation dans le dossier du receveur de données relatives à l'animal fournisseur et au xénogreffon. Ceci permettra d'établir des rapports entre l'animal, les xénogreffons et les receveurs et ainsi de faire les liens nécessaires à une intervention rapide face à la possibilité d'une contamination des xénogreffons.

⁴⁹³ Précité, note 269.

Bien que la Proposition de Norme apporte sur plusieurs points des adaptations à l'encadrement normatif actuel, nous nous questionnons à savoir si la référence aux normes du CCPA, concernant les règles à respecter relativement aux installations servant à l'hébergement, est adéquate. Un commentaire fait lors du Forum national sur la xénotransplantation quant à l'inadéquation du niveau de biosécurité présenté par ces normes en ce qui a trait aux animaux fournisseurs utilisés pour la xénotransplantation et la nécessité qu'elles soient ainsi revues et améliorées⁴⁹⁴ nous interpelle. Avec le développement des connaissances en matière de contrôle et de surveillance de la santé des animaux fournisseurs, certaines précisions et adaptations devront possiblement être apportées à ce niveau.

Malgré ce commentaire, nous croyons que de manière générale, la Proposition de Norme apporte des précisions et fournit des éléments de complémentarité à l'encadrement normatif actuel. Ce faisant, elle répond plus efficacement aux risques que pourrait présenter la xénotransplantation de façon à mieux protéger la santé publique.

Même si la Proposition de Norme améliore l'encadrement normatif existant, nous nous nous questionnons à savoir si elle peut être bonifiée de façon à offrir une protection accrue de la santé des receveurs et de la population en général. Afin de pouvoir répondre à cette interrogation, nous procéderons dans la prochaine section à la présentation de systèmes normatifs étrangers contemporains à la *Proposition de Norme*.

⁴⁹⁴ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 249, p. 3 du document (p. 6 de 109 du format pdf) : « 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

Chapitre II : Systèmes normatifs étrangers

Certains pays et organismes étrangers ont adopté une normativité spécifique à la xénotransplantation. Dans le cadre de notre étude, nous avons décidé d'examiner de façon particulière la position de l'Organisation mondiale de la Santé (ci-après l'« OMS »)⁴⁹⁵ ainsi que celle de nos voisins du sud, les États-Unis.

Nous avons choisi l'OMS car le Canada, en tant qu'État membre⁴⁹⁶ pourrait se référer aux documents publiés par cette organisation lors de l'élaboration et la mise à jour de sa propre normativité.

Nous avons également pris connaissance des différentes normes applicables aux États-Unis; ce pays ayant déjà réalisé des xénotransplantations. Il nous est permis de penser que cette expérience pourrait aider à établir des règles mieux adaptées à la xénotransplantation. Notre choix est, entre autres, motivé par la proximité des États-Unis avec le Canada. Les agents infectieux ne tenant pas compte des frontières, nous croyons qu'il y aurait lieu d'harmoniser les règles continentales afin de protéger de façon uniforme les populations de ces deux pays limitrophes.

Nous allons donc faire un survol de la normativité élaborée par l'OMS et les États-Unis en matière de xénotransplantation. Nous effectuerons une comparaison entre le contenu de la Proposition de Norme et celui de ces normes étrangères. À cette occasion, nous porterons une attention particulière aux règles qui ne se retrouvent pas dans la Proposition de Norme. Ceci nous permettra de souligner en quoi la Proposition de Norme pourrait être améliorée de façon à apporter une protection encore mieux adaptée aux risques que pourrait présenter la xénotransplantation.

maladies et des effets indésirables dans les troupeaux d'animaux transgéniques et non transgéniques, et les optimiser ».

⁴⁹⁵ Pour plus d'information sur l'Organisation mondiale de la Santé voir le site internet : <http://www.who.int/fr/index.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)

⁴⁹⁶ Voir : <http://www.who.int/country/can/fr> (Page consultée le 19 juillet 2003)

Section 1- La normativité propre à la xénotransplantation proposée par l'Organisation mondiale de la Santé.

L'OMS a comme objectif l'amélioration de la santé à travers le monde⁴⁹⁷. Compte tenu de cet objectif global, l'OMS s'est intéressé à la xénotransplantation.

En 1997, l'OMS tenait une consultation publique rassemblant des spécialistes des quatre coins du monde représentant différentes disciplines : la microbiologie, l'immunologie, la science vétérinaire, les affaires réglementaires, l'éthique, la religion et le droit⁴⁹⁸.

Suite à cet événement, l'OMS publiait deux documents relatifs à la xénotransplantation : le rapport *Report of WHO Consultation on Xenotransplantation*⁴⁹⁹ (ci-après le « Rapport de l'OMS ») ainsi que la directive *Xenotransplantation : Guidance on Infectious Disease Prevention and Management*⁵⁰⁰ (ci-après la « Directive de l'OMS »). Le Rapport de l'OMS formule différentes recommandations, tant au niveau de la surveillance et du contrôle de la santé des animaux fournisseurs que du contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffes, devant être considérées par les États Membres lors de l'élaboration de leurs normes en matière de xénotransplantation⁵⁰¹. Quant à la Directive de l'OMS, elle prévoit des règles générales visant à minimiser les risques infectieux pouvant être liés à la xénotransplantation.

⁴⁹⁷ « A fundamental goal of the World Health Organization is to encourage the development of safe, effective, ethical, and accessible methods for improving human health worldwide »: ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Report of WHO Consultation on Xenotransplantation*, WHO/EMC/ZOO/98.2, [En ligne]. <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whoemczoo982.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 9 du document (p. 13 de 20 du format pdf).

⁴⁹⁸ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Xenotransplantation offers exciting opportunities but must be carefully monitored*, [En ligne]. <http://www.who.int/archives/inf-pr-1997/en/pr97-80.html> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁴⁹⁹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497.

⁵⁰⁰ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management*, WHO/EMC/ZOO/98.1, [En ligne]. <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whoemczoo981.pdf> (Page consultée en 19 juillet 2003)

⁵⁰¹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 11 du document (p. 15 de 20 du format pdf).

Plus récemment, en l'an 2000, l'OMS, en collaboration avec l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) et Santé Canada, parrainait une consultation portant sur le développement et la mise sur pied d'un système international de surveillance des infections/maladies liées à la xénotransplantation⁵⁰². Ce système devrait permettre de détecter, rapporter et répondre efficacement à d'éventuels événements impliquant des zoonoses⁵⁰³. Cet événement a rassemblé des participants représentant des pays où sont déjà réalisés des xénotransplantations, des pays qui y portent un intérêt ainsi que des organismes internationaux tels que le Conseil d'Europe et la Commission européenne⁵⁰⁴. Des épidémiologistes, des spécialistes en maladies infectieuses, des cliniciens, des membres de l'industrie, du gouvernement et d'organismes internationaux ainsi que des personnes impliquées dans le domaine de la santé publique et de la recherche sur la xénotransplantation ont discuté et échangé sur l'opportunité d'entreprendre des xénotransplantations ainsi que des différentes approches de surveillance nationale et internationale des infections associées à la xénotransplantation⁵⁰⁵. À la suite de cette consultation, l'OMS publiait le rapport *OECD/WHO Consultation on xenotransplantation surveillance : summary*⁵⁰⁶ ainsi que la directive *WHO Guidance on Xenogeneic Infection/Disease Surveillance and Response : A Strategic for International Cooperation and Coordination*⁵⁰⁷. Ces documents préconisent d'une part la mise sur pied, au niveau national, d'un registre, d'une banque de donnée et d'un système d'archivage de spécimens et d'autre part, un échange d'informations au niveau international. Cette double stratégie permettra de surveiller et de répondre rapidement aux risques infectieux pouvant être liés à la xénotransplantation.

⁵⁰² ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES et ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *OECD/WHO : Consultation on Xenotransplantation Surveillance : Summary*, WHO/CDS/CSR/EPH/2001.1, [En ligne]. <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whocdscsreph20011.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 4 du document (p. 6 de 53 du format pdf).

⁵⁰³ *Id.*, p. 5 du document (p. 7 de 53 du format pdf)

⁵⁰⁴ *Id.*, p. 2 du document (p. 4 de 53 du document pdf).

⁵⁰⁵ *Id.*, p. 4 du document (p. 6 de 53 du format pdf).

⁵⁰⁶ ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES et ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 502.

⁵⁰⁷ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *WHO Guidance on Xenogeneic Infection/Disease Surveillance and Response : A Strategy for International Cooperation and Coordination*,

Ces différents documents élaborés par l'OMS proposent des recommandations et énoncent des règles très générales. Notre lecture de ces textes nous permet d'affirmer que les mesures relatives à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux ainsi qu'au contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons sont en général présentes dans la Proposition de Norme.

L'objectif ultime des mesures prévues à la Directive de l'OMS et au Rapport de l'OMS est le même que celui poursuivi par la Proposition de Norme, c'est-à-dire minimiser les risques pour la santé publique⁵⁰⁸. À cet effet, ces documents prévoient comme principe général que la meilleure façon de prévenir les risques d'infections chez le receveur est de prévenir l'infection à la source :

« Risk minimization will require the establishment and implementation of stringent selection requirements for prospective tissue and organ source-animals. Ideally, since infectious agent free status is a key to avoiding subsequent transmission of agent to human recipient, every effort must be made to prevent source animal contamination.»⁵⁰⁹

« Preventing infections in source animals is the key to preventing their subsequent transmission into xenotransplant recipients. »⁵¹⁰

Ils recommandent ainsi la nécessité d'établir des critères stricts de sélection des animaux fournisseurs⁵¹¹; d'établir et de maintenir des colonies d'animaux destinés à la xénotransplantation⁵¹². La Directive de l'OMS recommande également l'utilisation

WHO/CDS/CSR/EPH/2001.2, [En ligne]. <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whocdscsreph20012.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁵⁰⁸ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 1 du document (p. 5 de 22 du format pdf); ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 11 du document (p. 15 de 20 du format pdf); SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 1 du document (p. 5 de 57 du format pdf).

⁵⁰⁹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 7 du document (p. 11 de 22 du format pdf).

⁵¹⁰ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 3 du document (p. 7 de 20 du format pdf).

⁵¹¹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 7 du document (p. 11 sur 22 du format pdf); ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 3 du document (p. 7 de 20 du format pdf).

⁵¹² ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 7 du document (p. 11 de 22 du format pdf); ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 3 du document (p. 7 de 20 du format pdf).

des animaux dont l'état de santé est contrôlé et documenté comme étant exempts d'agents pathogènes⁵¹³ et d'interdire l'utilisation des animaux dont l'état de santé n'est pas et ne peut pas être défini⁵¹⁴.

La Proposition de Norme est conforme à ces exigences générales visant la formation de troupeaux exclusifs destinés à la xénotransplantation; mais elle va plus loin en précisant l'interdiction d'utiliser des animaux d'abattoir, sauvages ou de tout animal ayant été élevé dans des conditions non-conformes à la Proposition de Norme et en établissant des exigences particulières à l'introduction d'animaux importés⁵¹⁵.

Cet exemple démontre que la Proposition de Norme a repris des éléments majeurs des normes formulées par l'OMS. La Proposition de Norme contient également les recommandations suivantes prévues par les documents de l'OMS :

- l'utilisation de mesures de quarantaine pour les animaux que l'on désire intégrer au troupeau⁵¹⁶
- le développement et l'utilisation des programmes de surveillance et de contrôle de l'état de santé des animaux fournisseurs⁵¹⁷;
- l'établissement des procédures relatives à l'archivage des échantillons des animaux fournisseurs⁵¹⁸;
- la mise sur pied d'un registre national sur les animaux fournisseurs ainsi que sur les colonies⁵¹⁹;

⁵¹³ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 8 du document (p. 12 de 22 du format pdf).

⁵¹⁴ *Id.*

⁵¹⁵ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 17 du document (p. 21 de 57 du format pdf).

⁵¹⁶ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 8 du document (p. 12 de 22 du format pdf) ; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 17 du document (p. 21 de 57 du format pdf).

⁵¹⁷ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 9 et 10 du document (p. 13 et 14 de 22 du format pdf); ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 12 du document (page 16 de 20 du format pdf); SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 19 du document (p. 23 de 57 du format pdf).

⁵¹⁸ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 10 du document (p. 14 de 22 du format pdf) ; ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 4 du document (p. 8 de 20 du format pdf) ; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 19 et 20 du document (p. 23 et 24 de 57 du format pdf).

- la formation adéquate des membres du personnel responsable du soin des animaux⁵²⁰ ainsi que la nécessité de contrôler l'état de santé de ce personnel⁵²¹;
- la promotion de la recherche afin de mettre sur pied des tests diagnostiques adéquates⁵²².

Par ailleurs, la Directive de l'OMS⁵²³ émet certaines recommandations intéressantes quant aux conditions d'élevage et d'hébergement des animaux fournisseurs. Par exemple, elle suggère que la naissance de tous les animaux fournisseurs se fasse chirurgicalement (par césarienne) et non naturellement et ce, afin d'éviter toute contamination pouvant résulter de la naissance⁵²⁴. Soulignons que la Proposition de Norme, quant à elle, semble prévoir l'adoption de telle mesure seulement dans le cas des animaux que l'on désire intégrer au troupeau et qui sont atteints d'un agent infectieux⁵²⁵. L'OMS recommande de plus que les animaux soient gardés en isolement tout au long de leur croissance afin d'éviter tout contact avec des agents infectieux⁵²⁶. Cette dernière mesure vise à limiter les échanges entre les animaux fournisseurs ou entre le personnel et les animaux lors de la période d'hébergement. Toutefois, l'OMS reconnaît que l'application de cette dernière mesure pourrait être impraticable⁵²⁷. À cet égard, la Proposition de Norme prévoit des mesures répondant aux critères minimaux quant aux conditions d'élevage et d'hébergement des animaux fournisseurs.

⁵¹⁹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 4 du document (p. 8 de 20 du format pdf) ; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 36 et 37 du document (p. 40 et 41 de 57 du format pdf).

⁵²⁰ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 7 du document (p. 11 de 20 du format pdf) ; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 13 du document (p. 17 de 57 du format pdf).

⁵²¹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 9 du document (p. 13 de 22 du format pdf) ; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 15 du document (p. 19 de 57 du format pdf).

⁵²² ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 3 du document (p. 7 de 20 du format pdf) ; SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 18 et 19 du document (p. 22 et 23 de 57 du format pdf).

⁵²³ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500.

⁵²⁴ *Id.*, p. 9 (page 13 de 22 du format pdf).

⁵²⁵ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 18 du document (p. 22 de 57 du format pdf).

⁵²⁶ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 500, p. 8 et 9 du document (p. 12 et 13 de 22 du format pdf).

⁵²⁷ *Id.*, p. 8 du document (p. 12 de 22 du format pdf).

Quant au contrôle de la sécurité et de la qualité des xénogreffons, les documents de l'OMS énoncent très peu de recommandations, toujours à caractère général. Le Rapport de l'OMS prévoit uniquement ceci:

« Prevention of disease will also depend on the aseptic procurement, processing, delivery and transplantation of xenografts into human recipients.»⁵²⁸

Cette exigence est prévue à la Proposition de Norme qui énonce que « [l]e prélèvement et l'utilisation des cellules, tissus ou organes devront se faire en fonction des conditions aseptiques reconnus visant à réduire les risques de contamination [...]»⁵²⁹. La Proposition de Norme apporte toutefois des précisions à ce niveau, entre autres, en énonçant certaines procédures normalisées d'opération⁵³⁰.

Au niveau de l'échange d'information, la Proposition de Norme prévoit la mise sur pied d'un registre national⁵³¹, mesure également proposée, entre autres, par la directive de l'OMS intitulée *WHO Guidance on Xenogeneic Infection/Disease Surveillance and Response : A Strategy for International Cooperation and Coordination*⁵³² (ci-après la « Directive (2001) de l'OMS »). Toutefois, nous tenons à souligner que cette directive va plus loin en recommandant la mise sur pied d'un registre international des xénotransplantations. Un tel registre permettrait la mise en commun de l'information au niveau international. Il faudra toutefois que les pays membres développent au niveau national des activités de surveillance compatibles et comparables afin d'harmoniser les données recueillies⁵³³. La Directive (2001) de l'OMS énonce, entre autres, certaines recommandations générales concernant les données devant être conservées dans les registres⁵³⁴ ainsi que le fonctionnement de ces registres⁵³⁵. Le Canada aurait donc intérêt à s'inspirer des recommandations de

⁵²⁸ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 497, p. 3 du document (p. 7 de 20 du format pdf).

⁵²⁹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 23 du document (p. 27 de 57 du format pdf).

⁵³⁰ *Id.*, p. 24-26 du document (p. 28-30 de 57 du format pdf).

⁵³¹ *Id.*, p. 36 du document (p. 40 de 57 du format pdf).

⁵³² ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 507.

⁵³³ *Id.*

⁵³⁴ *Id.*, p. 7 et 8 du document (p. 11 et 12 de 58 du format pdf).

⁵³⁵ *Id.*, p. 8 et 9 du document (p. 12 et 13 de 58 du format pdf).

l'OMS dans l'éventuelle élaboration d'un registre national afin que ce même registre et les informations qui y seront conservées soient compatibles et comparables au futur registre international.

Selon nous, la Proposition de Norme répond, dans sa facture actuelle, à la plupart des exigences générales proposées par les normes de l'OMS en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs et de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons. Ceci peut possiblement s'expliquer par le fait que les documents de l'OMS énoncent des principes très généraux devant guider les États membres. Soulignons que le Canada est un État membre et a participé à l'initiative de l'OMS concernant la consultation portant sur le développement et la mise sur pied d'un système international de surveillance des infections/maladies liées à la xénotransplantation⁵³⁶. Il n'est donc pas étonnant de constater que la Proposition de Norme répond aux exigences de l'OMS. Par ailleurs, il nous semble judicieux de réviser la Proposition de Norme pour y inclure la nécessité de la mise bat par césarienne à la totalité des animaux fournisseurs, mesure promue par l'OMS.

Alors que les documents de l'OMS ne sont pas très détaillés quant aux mesures devant être appliquées, il en est tout autrement des normes mises de l'avant aux États-Unis. Pour les fins de notre mémoire, nous ne reprendrons pas en entier le contenu des différentes normes américaines. Nous nous concentrons sur les mesures américaines qui sont absentes dans le texte canadien gardant à l'esprit que l'objectif de ce survol du cadre normatif américain est d'identifier des mesures pouvant améliorer le contenu actuel de la Proposition de Norme.

⁵³⁶ ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES et ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 502, p. 4 (p. 6 de 53 du format pdf).

Section 2- La normativité américaine propre à la xénotransplantation

La Food and Drug Administration (ci-après la « FDA ») a pour mandat de promouvoir et de protéger la santé des Américains⁵³⁷. Dans cette optique, la FDA a entre autres comme fonction de s'assurer que les médicaments sont sécuritaires et efficaces. Pour ce faire, elle approuve la vente à des fins d'essais cliniques ainsi que la mise en marché des médicaments aux États-Unis⁵³⁸.

Aux États-Unis, la xénotransplantation est du ressort de la FDA⁵³⁹. Cet organisme est responsable de la révision et de l'approbation de tout essai clinique impliquant des xénogreffons⁵⁴⁰. La FDA, seule ou en association avec d'autres organismes américains tel que le Public Health Service (ci-après le « PHS »), a élaboré un ensemble de normes spécifiques à la xénotransplantation.

Suite à un survol historique, nous examinerons les versions les plus récentes des documents pertinents.

⁵³⁷ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *FDA Protects the Public Health: Ranks High in Public Trust*, [En ligne]. <http://www.fda.gov/opacom/factsheets/justthefacts/1fda.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003): « **The United States Food and Drug Administration**, an agency that protects the health of the American people, is one of the most successful and proudest creations of the American democracy. »; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Improving Public Health: Promoting Safe and Effective Drug Use*, [En ligne]. <http://www.fda.gov/opacom/factsheets/justthefacts/3cdcr.html> (Page consultée le 19 juillet 2003) : «The FDA's **Center for Drug Evaluation and Research (CDER)** promotes and protects the health of Americans by assuring that all prescription and over-the-counter drugs are **safe and effective**».

⁵³⁸ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Improving Public Health: Promoting Safe and Effective Drug Use*, *op. cit.*, note 537.

⁵³⁹ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Xenotransplantation Action Plan. FDA Approach to the Regulation of Xenotransplantation*, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/xap/comp.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003) ; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Human Cells or Tissues Intended for Transplant Into a Human Recipient That Have Ex-vivo Contact With Live Nonhuman Animal Cells, Tissues, or Organs*, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/ltr/humemb.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁵⁴⁰ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Improving Public Health: Promoting Safe and Effective Drug Use*, *op. cit.*, note 537; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Xenotransplantation Action Plan. FDA Approach to the Regulation of Xenotransplantation*, *op. cit.*, note 539: « Xenotransplantation products are subject to regulation by the FDA (e.g., under section 351 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262) and the Federal Food, Drug and Cosmetic Act (21 U.S.C. 321 et. seq.)). In accordance with the statutory provisions governing premarket development, xenotransplantation products are subject to FDA review and approval. Investigators of such products should obtain FDA review of proposed xenotransplantation clinical trials before proceeding ».

A- Survol historique de l'élaboration de l'encadrement normatif américain

La FDA a financé, organisé et/ou participé à plusieurs consultations et ateliers nationaux et internationaux portant sur la xénotransplantation⁵⁴¹. Par exemple, en 1995, la FDA a appuyé la tenue d'un atelier de travail organisé par l'Institute of Medicine (ci-après l'« IOM »)⁵⁴². Dans le cadre de cet atelier, des experts ont exposé à plus de 200 participants, l'état des connaissances scientifiques, des informations sur le risque infectieux pour le public ainsi que les questions éthiques et normatives posées par la xénotransplantation⁵⁴³. Différentes recommandations ont été émises lors de cet atelier de travail⁵⁴⁴. On a, entre autres, souligné l'importance de développer des normes visant les essais cliniques impliquant des xénogreffons:

«[...] (1) procedures to screen source animals for the presence of infectious organisms and consideration of the development of specific pathogen-free animals for use in xenotransplants; (2) continued surveillance throughout their lifetimes of patients and periodic surveillance of their contacts (families, health care workers, and others) for evidence of infectious diseases; (3) establishment of tissue banks containing tissues and blood samples from source animals and patients; and (4) establishment of national and local registries of patients receiving xenotransplants. Special efforts should be made to coordinate with international registries and database. »⁵⁴⁵

Au moment où l'IOM écrivait ces recommandations, la FDA participait déjà à l'élaboration d'une ébauche de normes spécifiques à la xénotransplantation⁵⁴⁶. Le 23 septembre 1996, une ébauche de la directive, élaborée par le PHS en collaboration avec d'autres organismes dont la FDA, intitulée « *Draft Public Health Service (PHS) Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation* »⁵⁴⁷ était publiée pour

⁵⁴¹ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Xenotransplantation Action Plan. FDA Approach to the Regulation of Xenotransplantation*, op. cit., note 539.

⁵⁴² INSTITUT OF MEDICINE, *Xenotransplantation: Science, Ethics and Public Policy*, Washington, National Academy Press, 1996, p. 1 et 8.

⁵⁴³ *Id.*, p. 1, 2 et 8.

⁵⁴⁴ *Id.*, p. 2-4.

⁵⁴⁵ *Id.*, p. 2 et 3.

⁵⁴⁶ *Id.*, p. 3 et 4.

⁵⁴⁷ Draft Public Health Service (PHS) Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation, 61 *Fed. Reg.* 49919 (1996).

commentaires. Elle a fait l'objet d'une révision en janvier 2001⁵⁴⁸. Cette directive a pour but de fournir des recommandations quant aux procédures visant à prévenir et à contrôler les agents infectieux liés à la xénotransplantation et ainsi minimiser le risque de transmission d'agents infectieux aux receveurs, aux travailleurs dans le domaine de la santé et au public en général⁵⁴⁹.

En 1999, deux documents ont été publiés par la FDA. Le premier intitulé *Guidance For Industry: Public Health Issues Posed by the Use of Nonhuman Primate Xenografts in Humans*⁵⁵⁰ conclut que la xénotransplantation avec les primates n'est pas possible compte tenu des risques potentiels associés à cette intervention⁵⁵¹. Il insiste par ailleurs sur la nécessité de procéder à d'autres recherches scientifiques et à des discussions publiques⁵⁵². Le second intitulé *Guidance for Industry: Precautionary Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Zoonoses by Blood and Blood Products from Xenotransplantation Product Recipients and Their Contacts*⁵⁵³. Cette ébauche a fait l'objet d'une révision en février 2002⁵⁵⁴. Ce document informe les fabricants de sang et de produits dérivés du sang de la nécessité d'exclure, pour un temps illimité, le don de sang des personnes ayant subi une xénotransplantation, les personnes de leur entourage ainsi que les travailleurs du domaine de la santé ayant été en contact avec des fluides corporels d'un receveur de xénogreffon⁵⁵⁵. Elle énonce également des règles concernant la disposition des produits dérivés provenant d'un donneur dont on découvre qu'il a subi une

⁵⁴⁸ PUBLIC HEALTH SERVICE, *PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation*, January 19 2001, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenophs0101.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁵⁴⁹ *Id.*, p. 12 et 16 du document (p. 12 et 16 sur 58).

⁵⁵⁰ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for Industry: Public Health Issues Posed by the Use of Nonhuman Primate Xenografts in Humans*, April 1999, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenoprim.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁵⁵¹ *Id.*, p. 5 du document (p. 7 de 9 du document pdf).

⁵⁵² *Id.*

⁵⁵³ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for Industry: Precautionary Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Zoonoses by Blood and Blood Products from Xenotransplantation Product Recipients and Their Contacts*, December 1999, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/zooxeno.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003).

⁵⁵⁴ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for Industry: Precautionary Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Zoonoses by Blood and Blood Products from Xenotransplantation Product Recipients and Their Intimate Contacts*, February 2002, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/zoobldxeno.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003).

xénotransplantation ou a été en contact avec une telle personne⁵⁵⁶. Malgré son importance, ce document ne sera pas examiné dans notre analyse subséquente compte tenu de l'objectif de notre étude.

En février 2001, la FDA présentait un nouveau document à l'intention de l'industrie: *Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Human*⁵⁵⁷. Ce document, mis à jour et finalisé en avril 2003⁵⁵⁸, énonce des directives sur la production, le contrôle et l'évaluation des produits destinés à la xénotransplantation⁵⁵⁹.

Ce dernier document ainsi que la directive révisée *PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation*⁵⁶⁰ seront commentés dans la section consacrée à l'analyse des documents américains pertinents à l'objet de ce mémoire.

B - Analyse et commentaires

Puisque nous avons circonscrit l'étendue de notre étude à la normativité applicable à la surveillance et au contrôle de la santé des animaux fournisseurs ainsi qu'au contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons visant à protéger la santé des receveurs et de la population en général, nous nous concentrerons à l'examen des normes américaines pertinentes pour les fins de notre étude. Ainsi, nous ferons un survol des règles prévues à la directive révisée *PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation*⁵⁶¹ (ci-après la « Directive du PHS ») ainsi qu'à la directive finalisée *Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical and*

⁵⁵⁵ *Id.*, p. 2 et 5 du document (p. 4 et 7 de 12 du format pdf).

⁵⁵⁶ *Id.*, p. 1, 6 et 7 du document (p. 3, 8 et 9 de 12 du format pdf).

⁵⁵⁷ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans*, April 2003, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003), p. 1 du document (p. 4 de 63 du format pdf).

⁵⁵⁸ *Id.*, p. 1 du document (p. 4 de 63 du format pdf).

⁵⁵⁹ *Id.*

⁵⁶⁰ PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548.

⁵⁶¹ *Id.*

*Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Human*⁵⁶² (ci-après la « Directive de la FDA »). Nous ferons ressortir celles parmi ces règles qui pourraient être utilisées lors d'une future mise à jour de la norme canadienne. Cette prise en compte pourrait préciser les mesures qui y sont déjà énoncées ou simplement ajouter de nouvelles règles permettant une meilleure protection de la santé des receveurs et de la population canadienne.

Lors d'une première lecture, nous avons observé qu'une grande partie des règles ou des recommandations contenues dans ces Directives en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs et de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons, se retrouvent également à la Proposition de Norme. Toutefois, une étude plus approfondie nous a permis de constater que les normes américaines apportent certaines précisions à des règles qui se retrouvent déjà à la Proposition de Norme. De plus, dans certains cas, les normes américaines prévoient des mesures qui ne se retrouvent tout simplement pas à la Proposition de Norme.

La similitude entre les normes américaines et canadiennes nous permet de conserver les mêmes rubriques pour comparer les textes spécifiques à l'encadrement normatif des xénotransplantations. Il sera donc question d'abord d'une comparaison des mesures applicables aux animaux fournisseurs de xénogreffons et par la suite des mesures applicables aux xénogreffons.

1- Les mesures applicables aux animaux fournisseurs de xénogreffons

D'abord, au niveau de la sélection initiale des animaux fournisseurs de xénogreffons, les normes américaines prévoient des mesures plus strictes que la Proposition de Norme canadienne. Nous illustrerons notre propos par l'exemple des règles applicables à l'intégration d'animaux fournisseurs à un troupeau. La Proposition de Norme énonce que des animaux importés ou la première portée de ces animaux pourront être intégrés à un troupeau si leurs caractéristiques et historique

⁵⁶² FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557.

familial sont déterminés et peuvent être démontrés⁵⁶³. Les normes américaines pour leur part, en plus d'exiger que les caractéristiques des animaux soient documentées, elles n'admettent la possibilité d'intégrer des animaux fournisseurs étrangers que dans le cas d'espèces animales qui ne sont pas disponibles aux États-Unis⁵⁶⁴ ou encore, si ces animaux présentent certaines spécificités constituant un avantage unique et scientifiquement justifié cliniquement comme c'est le cas pour les animaux transgéniques⁵⁶⁵. Par ailleurs, les normes américaines recommandent d'utiliser certaines méthodes de reproduction comme l'insémination artificielle, le transfert d'embryon et le clonage⁵⁶⁶ afin de remplacer des animaux. D'ailleurs, la Directive de la FDA prévoit que le sperme utilisé pour la reproduction des animaux fournisseurs ne doit pas provenir d'animaux qui ne respectent pas les règles énoncées aux normes (i.e. il ne doit pas provenir d'animaux d'abattoirs ou d'animaux sauvages) et doit faire l'objet de contrôles visant la détection des agents infectieux pouvant être transmis par le sperme⁵⁶⁷. Le respect de ces recommandations permet de limiter la nécessité d'intégrer des animaux venant d'un nouveau troupeau et de mettre en péril la sécurité du troupeau. De telles recommandations ne se retrouvent toutefois pas à la Proposition de Norme dans sa facture actuelle.

En matière de conditions d'élevage, les normes américaines énoncent des précisions qui ne se retrouvent pas à la Proposition de Norme. Par exemple, elles recommandent l'utilisation de la césarienne chez les animaux fournisseurs afin de minimiser le risque d'infection lors de la mise bas⁵⁶⁸. Quant à la Proposition de Norme, elle semble limiter cette exigence au cas de nouveaux animaux venant de

⁵⁶³ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 17 du document (p. 21 sur 57 format pdf).

⁵⁶⁴ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 9 et 10 du document (p. 12 et 13 de 63 format pdf); PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 24 et 25 du document (p. 24 et 25 de 58 du format pdf).

⁵⁶⁵ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 10 du document (p. 13 de 63 du format pdf).

⁵⁶⁶ *Id.*, p. 13 (p. 16 de 63 du format pdf); PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 26 du document (p. 26 de 58 du format pdf).

⁵⁶⁷ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 11 du document (p. 14 de 63 du format pdf).

⁵⁶⁸ *Id.*, p. 9 (p. 12 de 63 du format pdf); PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 8 du document (p. 8 de 58 du format pdf).

l'extérieur que l'on désire intégrer au troupeau et qui sont déclarés malades⁵⁶⁹. Le fait d'étendre cette recommandation à l'ensemble des animaux du troupeau permettrait de limiter les risques de transmission de maladies à la naissance aux nouveau-nés qui seront éventuellement intégrés au troupeau.

En ce qui a trait à l'hébergement, les normes américaines ajoutent une exigence supplémentaire à celles déjà présentes à la Proposition de Norme. En effet, elles prévoient que l'élevage des animaux fournisseurs ne doit pas se faire à proximité d'activités agricoles ou de fabrication qui pourraient avoir certaines conséquences sur la biosécurité offerte par les lieux d'élevage⁵⁷⁰. Ceci ajoute aux exigences d'isolement des lieux d'hébergement et optimise la prévention de tout contact entre les animaux fournisseurs et des animaux dont le statut de santé n'est pas contrôlé.

En matière de conservation d'information sur les animaux fournisseurs, les normes américaines prévoient, advenant la cessation des activités de l'éleveur, le transfert des dossiers ainsi que des échantillons biologiques pour fin d'archivage⁵⁷¹. Ceci assure qu'aucune information n'est perdue ou détruite. Une telle éventualité n'a pas été anticipée dans la Proposition de Norme. Il faudra combler cette lacune lors de la mise en œuvre de la Proposition de Norme.

Nous croyons que la Proposition de Norme se distingue également en ce qui a trait au sort de l'animal chez qui l'on a détecté la présence d'un agent infectieux. Alors que la Directive de la FDA interdit catégoriquement la réintroduction de tout animal malade dans un troupeau⁵⁷², la Proposition de Norme prévoit la possibilité d'intégrer au

⁵⁶⁹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 18 du document (p. 22 de 57 format pdf).

⁵⁷⁰ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 11 du document (p. 14 de 63 du format pdf) ; PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 26 du document (p. 26 de 58 du format pdf).

⁵⁷¹ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 19 du document (p. 22 de 63 du format pdf) ; PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 27 du document (p. 27 de 58 du format pdf).

⁵⁷² FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 12 du document (p. 15 de 63 du format pdf).

troupeau un nouvel animal chez qui l'on a détecté un agent infectieux alors qu'il était en quarantaine lorsque cet agent est éliminé⁵⁷³.

Enfin, lors de la sélection finale des animaux fournisseurs, la Directive du PHS recommande l'adoption de certaines procédures particulières. D'abord, elle prévoit que les animaux, avant d'être utilisés pour la xénotransplantation, doivent être placés en quarantaine⁵⁷⁴. La Proposition de Norme ne prévoit pas une telle exigence quant à la quarantaine ; elle se trouve toutefois parmi les règles applicables aux drogues d'origine biologique énoncées au *Règlement sur les aliments et drogues*⁵⁷⁵. Bien que la Proposition de Norme prévoit que les xénogreffons seront considérés comme des drogues⁵⁷⁶, il n'y a rien qui établit que les xénogreffons doivent être considérés comme des drogues d'origine biologique et ainsi se voir appliquer les règles énoncées au règlement pour ce type de drogue. Les mesures de quarantaine prévues au règlement ne s'appliqueront que si les xénogreffons sont ajoutés à la liste de drogues d'origine biologique⁵⁷⁷. Si cette exigence était spécifiée à la Proposition de Norme, cela établirait l'application de cette mesure. La Directive du PHS prévoit également une méthode pour la mise en quarantaine lors de la sélection finale des animaux fournisseurs⁵⁷⁸. Cette dernière consiste à mettre en quarantaine non pas un seul animal, mais plutôt un groupe d'animaux fournisseurs afin de procéder à un contrôle de leur état de santé. Lorsque la quarantaine de ce groupe est terminée et que les animaux sont retirés de l'aire de quarantaine, cet espace est nettoyé et désinfecté avant que l'on y introduise un nouveau groupe d'animaux⁵⁷⁹. Cette technique permet de minimiser la transmission d'agent infectieux par des mouvements incessants d'animaux. Une telle méthode n'est toutefois pas mentionnée dans la Proposition de Norme.

⁵⁷³ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 18 du document (p. 22 de 57 format pdf).

⁵⁷⁴ PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 27 du document (p. 27 de 58 du format pdf).

⁵⁷⁵ Précité, note 269, art. C.04.016 (b)

⁵⁷⁶ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56, p. 33 du document (p. 37 de 57 format pdf).

⁵⁷⁷ *Règlement sur les aliments et drogues*, précité, note 269, art. C.04.001; *Loi sur les aliments et drogues*, précitée, note 268, annexe D.

⁵⁷⁸ PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 27 du document (p. 27 de 58 du format pdf).

⁵⁷⁹ *Id.*, p. 27 du document (p. 27 de 58 du format pdf).

En plus d'apporter des précisions ou de prévoir des mesures qui ne se retrouvent pas à la version actuelle de la Proposition de Norme en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs, les normes américaines énoncent également des règles applicables aux xénogreffons ou certaines précisions qui sont absentes de la Proposition de Norme.

2- Les mesures applicables aux xénogreffons

Au niveau du processus de traitement des xénogreffons, la Directive de la FDA apporte des précisions intéressantes qui ne se retrouvent pas à la Proposition de Norme. Par exemple, elle donne des informations visant l'environnement où doit se dérouler le prélèvement comme la qualité de l'air⁵⁸⁰, les caractéristiques des agents de nettoyage⁵⁸¹ ainsi que de l'équipement utilisé pour le prélèvement⁵⁸². De plus, tout en demeurant flexible, la Directive de la FDA suggère tout de même un cadre général quant à la nature des tests microbiologiques (i.e. tests visant les bactéries, les champignons, les mycoplasmes, les endotoxines, les virus, l'activation des virus latents, la détection des virus endogènes porcins)⁵⁸³ pouvant être utilisés afin de déterminer la sécurité des xénogreffons. Ce cadre fournit aux personnes responsables du prélèvement des xénogreffons des informations quant à l'étendue et aux types de tests à réaliser. Un tel cadre général ne se retrouve pas à la Proposition de Norme.

En matière de conservation d'information sur les xénogreffons, la Directive de la FDA prévoit que des échantillons biologiques ainsi les dossiers doivent être transférés en cas de cessation des activités de prélèvement⁵⁸⁴. Une telle éventualité ainsi que les mesures devant être adoptées n'ont pas été énoncées dans la Proposition de Norme. Il existe donc une lacune à ce niveau au Canada.

⁵⁸⁰ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 31-33 du document (p. 34-36 de 63 du format pdf).

⁵⁸¹ *Id.*, p. 31 du document (p. 34 de 63 du format pdf).

⁵⁸² *Id.*, p. 32 et 33 du document (p. 35 et 36 de 63 du format pdf).

⁵⁸³ *Id.*, p. 26-30 du document (p. 29-33 de 63 du format pdf).

⁵⁸⁴ *Id.*, p. 24 du document (p. 27 de 63 du format pdf).

Les textes américains prévoient aussi des exigences spécifiques à rencontrer lorsque l'on désire entreprendre des études cliniques impliquant des xénogreffons. La Directive de la PHS énumère les différents points devant être considérés par les comités institutionnels, incluant les Comités d'éthique de la recherche et les Comités de biosécurité chargés de l'approbation des protocoles⁵⁸⁵. Ils doivent, lors de leur évaluation du protocole, tenir compte du risque d'infection potentiel pour le receveur et la population, des conditions d'élevage des animaux fournisseurs ainsi que des questions et problèmes reliés aux maladies infectieuses animales et humaines⁵⁸⁶. Ceci apporte des précisions importantes sur les éléments qui fondent leurs décisions. La Proposition de Norme ne mentionne pas ce que les comités institutionnels doivent considérer lors de la révision des protocoles.

La Directive de la FDA innove par rapport à la Proposition de Norme en spécifiant les informations à fournir dans une demande d'autorisation déposée auprès de la FDA en vue de réaliser des essais cliniques avec des xénogreffons. Ces informations permettront à la FDA d'évaluer la qualité et la sécurité des xénogreffons qu'on projette d'utiliser. Par exemple, au niveau des animaux fournisseurs, il est spécifié que le demandeur d'autorisation doit étayer son dossier en fournissant la documentation qui démontre que les animaux fournisseurs proviennent de troupeaux uniques, ont été hébergés dans des conditions appropriées et ont fait l'objet de tests et de mesures d'élevage recommandées⁵⁸⁷. Le demandeur doit aussi fournir des informations détaillées en ce qui a trait aux xénogreffons comme description des installations où le prélèvement est effectué, la nature des tests réalisés sur les

⁵⁸⁵ PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 19 du document (p. 19 de 58 du format pdf).

⁵⁸⁶ *Id.*

⁵⁸⁷ En d'autres termes, il faut fournir : une description détaillée des conditions d'hébergement, de confinement des animaux fournisseurs ainsi que des méthodes d'identification de ces animaux ; une description et justification des tests utilisés, de leur fréquence, de la méthode d'analyse et de la méthode identifiant quelle proportion des animaux fournisseurs sont échantillonnée ; une description des procédures utilisées afin d'obtenir et d'archiver les échantillons prélevés sur les animaux fournisseurs ; une liste des différents incidents qui affectent négativement la santé des animaux fournisseur qui se sont produits lors de la période d'hébergement ; le protocole relatif à la surveillance des agents infectieux appliqué pendant la période d'élevage ; une description des procédures utilisées lors de la présence d'un agent infectieux pouvant affecter la santé des animaux fournisseurs ; les procédures devant être suivies par le personnel responsable lors de l'élevage ainsi qu'une description de la formation donnée à ce personnel : FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557.

xénogreffons ainsi que les procédures d'archivages utilisés pour la conservation des échantillons biologiques ainsi que les dossiers relatifs aux xénogreffons⁵⁸⁸.

Les documents américains soulignent également le souci de colliger l'information et de la rendre disponible de façon efficace⁵⁸⁹. D'ailleurs, depuis 1997, les États-Unis développent un projet pilote de registre spécifique à la xénotransplantation prenant la forme d'une base de données: la National Xenotransplantation Database⁵⁹⁰. L'objectif de ce projet pilote est de déterminer les informations et données devant être recueillies pour la surveillance des xénozoönoses⁵⁹¹. Cette base de données comprend, entre autres, pour chaque receveur des informations le concernant⁵⁹². En plus, on recueille les données relatives aux animaux fournisseurs, aux xénogreffons ainsi que l'endroit où la xénotransplantation a été réalisée⁵⁹³. Cette base de données permet, dans le cas de transmission de xénozoönose, d'identifier l'animal fournisseur et le troupeau dont il origine, de localiser les échantillons biologiques du patient et de l'animal fournisseur afin de les tester et finalement d'identifier pour les aviser les autres receveurs de xénogreffons⁵⁹⁴. Selon l'OMS, la base de données américaine est un modèle de registre national pour la surveillance des risques liés à la xénotransplantation⁵⁹⁵ et servira à développer des approches efficaces d'échange d'information à travers le monde⁵⁹⁶. Le Canada pourrait donc s'inspirer de ce modèle lorsqu'il mettra sur pied un registre spécifique à la xénotransplantation.

⁵⁸⁸ *Id.*

⁵⁸⁹ Tout comme la Proposition de Norme, les documents américains prévoient la mise sur pied d'un registre national : FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 52 du document (p. 55 de 63 du format pdf) ; PUBLIC HEALTH SERVICE, *op. cit.*, note 548, p. 42 du document (page 42 de 58 du format pdf).

⁵⁹⁰ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *op. cit.*, note 557, p. 52 du document (p. 55 de 63 du format pdf) : « FDA, together with other PHS agencies, is developing a computerized National Xenotransplantation Database intended to assist in data monitoring and tracking of recipients for Public Health Services needs »; ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES et ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 502, p. 25 du document (p. 27 de 53 du format pdf).

⁵⁹¹ ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES et ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *op. cit.*, note 502, p. 26 du document (p. 28 de 53 du format pdf).

⁵⁹² *Id.*, p. 25 du document (p. 27 de 53 du format pdf).

⁵⁹³ *Id.*

⁵⁹⁴ *Id.*, p. 26 du document (p. 28 de 53 du format pdf).

⁵⁹⁵ *Id.*, p. 25 du document (p. 27 de 53 du format pdf), p. 27 (p. 29 de 53 du format pdf).

⁵⁹⁶ *Id.*, p. 27 du document (p. 29 de 53 du format pdf).

Comme nous pouvons le constater, les normes américaines apportent des précisions et des nouvelles règles importantes en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs et de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons qui ne se retrouvent pas à la Proposition de Norme. Nous pensons que l'expérience américaine en matière de xénotransplantation ainsi que les connaissances qui en découlèrent ont permis aux organismes tels que le PHS et la FDA d'actualiser leurs normes de façon à mieux protéger la santé des receveurs et de la population. Dans le cadre des xénotransplantations qui se sont déroulées aux États-Unis, les organismes américains ont eu la possibilité de constater les lacunes de leur système et de déterminer les adaptations devant être apportées afin d'assurer la protection des receveurs et de la population. Le Canada n'a pas une telle expérience puisque jusqu'à présent, aucun essai clinique n'a été réalisé⁵⁹⁷. Toutefois, Santé Canada pourrait s'inspirer de l'expérience américaine et des règles développées en matière de xénotransplantation afin d'optimiser la Proposition de Norme. Parmi celle que nous avons étudié, certaines ont retenues notre attention. Par exemple, au niveau des animaux fournisseurs, il faut mentionner les mesures prévues aux documents américains quant à la reproduction des animaux ; ces dernières permettent de prévenir encore plus en amont le risque d'introduction de maladies dans un troupeau. En ce qui a trait aux xénogreffons, la description des différentes informations devant être soumises à la FDA lors d'une demande d'essai clinique précise et adapte aux spécificités des xénotransplantations les documents nécessaires à l'évaluation par la FDA de la qualité et de la sécurité des xénogreffons. Ces informations ne se retrouvent pas à la Proposition de Norme. Une bonification de la Proposition de Norme à la lumière des normes américaines pourrait, selon nous, assurer une meilleure protection de la santé des receveurs et de la population. De plus, le Canada pourrait se référer à l'expérience américaine, et plus spécifiquement à la National Xenotransplantation Database, lorsqu'il mettra sur pied son registre national.

⁵⁹⁷ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 38, p. 2 de 5 du document pdf.

CONCLUSION

Grâce aux divers développements scientifiques, la transplantation d'organes est désormais une technique éprouvée et largement utilisée. Or, elle est victime de son succès. En effet, les statistiques démontrent qu'au Canada ainsi qu'au Québec, le nombre d'organes disponibles ne permet pas de répondre à la demande⁵⁹⁸. Conséquemment, diverses solutions sont envisagées pour pallier cette situation de pénurie. La xénotransplantation est l'une d'entre elles.

Toutefois, en plus des problèmes de rejet, la xénotransplantation pourrait être à l'origine de nouvelles maladies pouvant poser des risques importants pour la santé publique. Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressés à la sécurité des xénogreffons. Pour ce faire, nous avons étudié les différents systèmes normatifs existants au Canada et au Québec pouvant contribuer à assurer la sécurité des xénogreffons avant la réalisation de la xénotransplantation.

La sécurité des xénogreffons est fonction d'un contrôle adéquat de leur qualité et de leur sécurité, lequel passe entre autres, par la surveillance et le contrôle de la santé des animaux fournisseurs. Présentement, au Canada et au Québec, la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons ainsi que le contrôle de la qualité et de la sécurité des cellules, tissus ou organes animaux ne font pas face à un vide juridique.

En effet, au Canada, la *Loi sur la santé des animaux*⁵⁹⁹ ainsi que le *Règlement sur la santé des animaux*⁶⁰⁰ pourraient s'appliquer en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons et permettre de prévenir l'introduction et la propagation de maladies connues pouvant se transmettre de l'animal à l'homme par la xénotransplantation. Ainsi, certaines mesures pourraient d'abord être adoptées dans le cas d'animaux fournisseurs, présents sur le territoire canadien, atteints ou soupçonnés d'être atteints de maladies connues comme pouvant

⁵⁹⁸ *Supra*, p. 2 et 3.

⁵⁹⁹ Précitée, note 105.

⁶⁰⁰ Précité, note 106.

se transmettre de l'animal à l'homme par la xénotransplantation ou encore en contact avec de tels animaux : inspections, examens, prélèvements, traitements, mise en quarantaine et destruction des animaux. L'environnement immédiat des animaux pourrait également être visé par des mesures permettant de restreindre la propagation de zoonoses connues à l'extérieur d'un troupeau. Quant à l'importation des animaux fournisseurs, elle pourrait être soumise soit aux règles relatives aux animaux porteurs d'agents zoopathogènes soit aux règles normalement applicables à l'espèce porcine.

En plus du droit positif fédéral, la *Loi sur la protection sanitaire des animaux*⁶⁰¹ pourrait également s'appliquer en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux fournisseurs élevés au Québec. Cette loi prévoit la possibilité d'adopter des mesures similaires à celles prévues par la législation et la réglementation fédérales à l'égard des animaux fournisseurs présents sur le territoire québécois atteints ou soupçonnés d'être atteints d'une maladie connue comme transmissible de l'animal à l'homme par la xénotransplantation ou ayant été en contact avec de tels animaux. De plus, elle prévoit la possibilité d'imposer un contrôle quant à l'introduction d'animaux fournisseurs provenant de l'étranger ou d'une autre province canadienne.

Outre le droit positif, certains documents normatifs non-contraignants élaborés par le Conseil canadien de protection des animaux ainsi que par les membres de l'industrie porcine pourraient également servir de guide dans la surveillance et le contrôle de la santé des animaux fournisseurs de xénogreffons.

Par ailleurs, les xénogreffons font eux-mêmes l'objet d'un contrôle. Leur qualité et leur sécurité seront soumises aux différentes mesures de contrôle prévues à la *Loi sur les aliments et drogues*⁶⁰² ainsi qu'au *Règlement sur les aliments et drogues*⁶⁰³ ou au

⁶⁰¹ Précitée, note 107.

⁶⁰² Précitée, note 268.

⁶⁰³ Précité, note 269.

*Règlement sur les instruments médicaux*⁶⁰⁴. Le développement de xénogreffons devra suivre un processus expérimental établi avant de pouvoir être mis sur le marché. La réalisation de chacune des étapes que devra franchir le xénogreffon sera précédée d'une évaluation par Santé Canada en ce qui a trait à leur qualité et à leur sécurité. Dans l'éventualité où Santé Canada autorise la réalisation d'un essai clinique ou la mise en marché du xénogreffon, cet organisme continuera de surveiller leur qualité et leur sécurité. Ceci permettra à Santé Canada d'intervenir si un xénogreffon ne rencontre plus les critères de qualité et de sécurité l'ayant mené à autoriser l'essai clinique ou sa mise en marché. De plus, afin qu'un xénogreffon réponde de façon continue aux exigences de qualité, sa fabrication devra être soumise à un système d'assurance de qualité.

La présence de cet encadrement juridique possiblement applicable aux animaux fournisseurs et aux xénogreffons est susceptible de créer, chez les receveurs et l'ensemble de la population, un sentiment de sécurité. Toutefois, l'analyse que nous avons réalisée nous permet de constater que l'encadrement présentement applicable n'est adapté ni aux nouveaux risques pour la santé publique qui pourraient se concrétiser, ni aux particularités présentées par les xénogreffons.

En effet, les mesures prévues en matière de surveillance et de contrôle de la santé des animaux peuvent être mises en œuvre afin de prévenir l'introduction et la propagation de maladies identifiées et connues. Ainsi, elles pourraient s'appliquer aux zoonoses connues. Or, compte tenu que les connaissances dans ce domaine sont plus que restreintes, les mesures législatives actuelles ne permettraient pas d'agir face à des zoonoses qui demeurent encore inconnues. L'application de l'encadrement normatif existant au niveau de la surveillance et du contrôle de la sécurité des animaux fournisseurs de xénogreffons serait relativement restreinte, ce qui pourrait sérieusement compromettre la sécurité des cellules, des tissus et des organes animaux. Par ailleurs, la nécessité d'une identification nominale réglementaire pour enclencher l'application des articles exigeant la déclaration obligatoire et ce, telle que prévue à la

⁶⁰⁴ Précité, note 270.

législation canadienne sur la santé des animaux pourrait compromettre la rapidité d'action face à une zoonose nouvellement identifiée. La situation encore plus restrictive au Québec, où la législation exige l'adoption ou la modification d'un règlement pour l'application de la plupart des mesures prévues, pourrait, elle aussi, avoir des répercussions sur le temps d'intervention. Quant aux documents non-contraignants, ils présentent eux aussi des lacunes importantes puisqu'ils visent soit le bien-être des animaux ou la qualité et la sécurité des aliments; ils ne rencontrent pas nécessairement le niveau de sécurité requis pour minimiser le risque de transmission d'agent infectieux lors de la xénotransplantation.

En ce qui concerne les xénogreffons, un flou important subsiste toujours quant à leur qualification. Sont-ils des drogues ou des instruments? Sans réponse, il demeure difficile d'établir clairement lequel du *Règlement sur les aliments et drogues*⁶⁰⁵ ou du *Règlement sur les instruments médicaux*⁶⁰⁶ devrait s'appliquer. Cette situation de double statut pourrait entraîner des répercussions sur la qualité et la sécurité des xénogreffons à plusieurs niveaux. D'abord, ceci pourrait influencer l'uniformité des décisions prises par Santé Canada plus particulièrement lors de l'évaluation et du suivi des essais cliniques. Ainsi, le niveau de qualité et de sécurité nécessaire à la vente d'un xénogreffon pour les fins d'essai clinique pourrait être différent selon le type de xénogreffon impliqué⁶⁰⁷. De plus, dans le cadre de leur fabrication, les xénogreffons pourraient être soumis à des systèmes d'assurance qualité distincts. Enfin, l'application des mesures de fabrication propres aux drogues d'origine biologique ne pourraient s'appliquer qu'à un certain type de xénogreffons qualifiés comme drogue. L'ensemble de ces disparités pourraient compromettre sérieusement l'uniformité de la qualité et de la sécurité que pourraient offrir les xénogreffons aux receveurs et à la population.

⁶⁰⁵ Précité, note 269.

⁶⁰⁶ Précité, note 270.

⁶⁰⁷ *Supra*, p. 66-77.

La *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶⁰⁸ est envisagée comme solution à l'inadéquation de l'encadrement normatif existant. Ce document prévoit d'abord un ensemble de mesures qui viennent compléter l'encadrement applicable au niveau de la surveillance et du contrôle de la santé des animaux fournisseurs. Ces dernières sont mieux adaptées aux risques que pourraient présenter la xénotransplantation. Parmi ces mesures soulignons : la sélection rigoureuse des animaux; un dépistage périodique et très étendu; un dépistage particulier dans certaines circonstances où la santé du troupeau pourrait être affectée; la notification obligatoire de tous résultats positifs obtenus suite au dépistage et sa communication aux personnes qui procèdent au prélèvement; l'identification des animaux et la conservation d'informations. Au niveau des xénogreffons, la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶⁰⁹ apporte d'abord une précision très importante : elle qualifie les xénogreffons de « drogues ». Ainsi, l'évaluation par Santé Canada de leur qualité et de leur sécurité serait soumise aux mêmes critères décisionnels; leur fabrication ferait l'objet des mêmes systèmes d'assurance qualité. Par ailleurs, la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹⁰ prévoit un ensemble de mesures visant à compléter et à adapter l'encadrement normatif existant en matière de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons. Ces dernières visent, entre autres : l'identification des xénogreffons et un processus de retrait misant sur la communication entre les différents intervenants. Ces mesures poursuivent un but particulier d'une importance capitale considérant la nature des risques que pourrait présenter la xénotransplantation, c'est-à-dire permettre d'agir rapidement et avec efficacité lors de la survenance d'un nouvel agent infectieux. Pour le moment, la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹¹, si adoptée, se révélerait un encadrement normatif mieux adapté aux risques associés à la xénotransplantation.

⁶⁰⁸ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56.

⁶⁰⁹ *Id.*

⁶¹⁰ *Id.*

⁶¹¹ *Id.*

Or, l'étude comparative de la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹² et de normativités étrangères comme celle proposée par l'OMS, mais surtout celles adoptées aux États-Unis, nous a permis de constater que le document canadien pourrait en plusieurs points être optimisé. Cette remarque vaut tant au niveau de la surveillance et du contrôle de la santé des animaux fournisseurs qu'au niveau du contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons. Les normes de l'OMS n'apportent que très peu de nouveauté au contenu déjà prévu à la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹³. Par contre, les normes américaines énoncent une série de règles nouvelles ou complémentaires à celles déjà prévues à la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹⁴. L'expérience américaine en matière de xénotransplantation a permis aux organismes américains de développer une normativité mieux adaptée et plus aux faits des nouveaux développements scientifiques. Un élément important à souligner est l'existence d'une base de donnée permettant un échange d'informations au niveau national. Si le Canada décidait d'aller de l'avant avec la xénotransplantation, nous croyons que Santé Canada pourrait tirer avantage du modèle américain afin de mettre à jour et d'optimiser la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹⁵, tout particulièrement en ce qui a trait à la mise en place d'un registre national.

Notons toutefois que les normes américaines reflètent les connaissances scientifiques actuelles et restreintes que le milieu scientifique possède jusqu'à ce jour en matière de risques infectieux. Or, comme le souligne la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹⁶, il est important que les recherches sur les agents infectieux se poursuivent afin de permettre de les identifier et de développer des techniques de dépistage adéquates. Plus les connaissances du milieu scientifique se développeront, plus il sera possible de déterminer de façon précise tant les mesures devant être adoptées afin de prévenir la survenance et la propagation des agents

⁶¹² *Id.*

⁶¹³ *Id.*

⁶¹⁴ *Id.*

⁶¹⁵ *Id.*

infectieux que les mesures appropriées de contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons. La *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹⁷ devra donc être constamment et rapidement adaptée à tous les développements scientifiques significatifs. À cet effet, Santé Canada a mis sur pied un comité consultatif d'experts sur la réglementation des xénogreffes dont le mandat est de lui fournir des conseils opportuns en ce qui concerne les questions d'ordre médicale, scientifique et éthique⁶¹⁸. Ceci permettra à Santé Canada de voir à ce que les normes encadrant la xénotransplantation puissent être modifiées judicieusement en accord avec les récents développements scientifiques.

La nécessité de pouvoir apporter des modifications rapides aux mesures prévues pourrait militer en faveur de la mise en œuvre de normes comme la *Proposition d'une norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶¹⁹. En effet, un tel encadrement normatif basé sur des standards comporte l'avantage de pouvoir être modifié et adapté facilement et rapidement sans devoir être soumis à un processus prédéterminé et exigeant comme c'est le cas pour les lois et les règlements⁶²⁰.

Cependant, il ne suffit pas que les normes applicables en matière de xénotransplantation soient toujours mieux adaptées aux risques que pourrait présenter la xénotransplantation. Encore faut-il que les éleveurs et les producteurs les respectent. Or, un cadre normatif basé sur des lignes directrices comme la *Proposition d'une norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶²¹ n'a pas le caractère contraignant des normes juridiques; le respect des règles énoncées est soumis à la volonté des acteurs impliqués. L'expérience passée impliquant la sécurité d'un autre produit biologique permet de nous questionner sur l'efficacité des normes volontaires à réduire le risque de transmission d'agents infectieux par la xénotransplantation.

⁶¹⁶ *Id.*

⁶¹⁷ *Id.*

⁶¹⁸ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 38, p. 4 de 5 du format pdf.

⁶¹⁹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56.

⁶²⁰ Voir à ce sujet : L. GAGNÉ, *op. cit.*, note 53; P. GARANT, *op. cit.*, note 53, p. 129-131; P. ISSALYS et D. LEMIEUX, *op. cit.*, note 53, p. 400.

En effet, avant 1996, la sécurité du sperme humain utilisé pour la reproduction assistée était encadrée par des lignes directrices non-contraignantes⁶²². Il s'est cependant révélé que dans certains cas, les tests permettant de détecter la présence du VIH et d'autres maladies transmissibles sexuellement, dont la pratique était recommandée par les lignes directrices, n'étaient pas réalisés sur le sperme avant son utilisation⁶²³. Il a été conclu que la situation d'inobservance des lignes directrices représentait une pratique dangereuse et une menace importante pour la santé des femmes, des enfants et des partenaires sexuels⁶²⁴. Devant ces lacunes, il s'est avéré nécessaire d'établir des mesures contraignantes afin d'uniformiser les normes devant être respectées et d'assurer la sécurité du sperme utilisé pour la reproduction assistée; l'objectif ultime étant de réduire les risques de transmission d'agents infectieux à l'occasion de la reproduction assistée⁶²⁵. Un règlement particulier au sperme, le *Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée*⁶²⁶ énonçant des règles minimales en matière de traitement et de distribution sperme⁶²⁷, a donc été adopté en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*⁶²⁸.

Comme dans le cas du sperme, l'adoption d'un cadre réglementaire fédéral propre aux animaux fournisseurs et aux xénogreffons pourrait permettre d'établir des normes minimales obligatoires et uniformes quant au contrôle et la surveillance de la santé des animaux et au contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons pour l'ensemble du territoire canadien. Toutefois, contrairement au sperme où les risques infectieux étaient connus et les mesures adéquates de dépistage et de prévention pouvaient être correctement identifiées lors de l'adoption du *Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée*⁶²⁹, les risques infectieux associés à la xénotransplantation ne sont pas tous identifiés; par

⁶²¹ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56.

⁶²² *Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée*, (1996) 130 Gaz. Can. II, 1712, résumé de l'étude d'impact de la réglementation, p. 1718 et 1720.

⁶²³ *Id.*

⁶²⁴ *Id.*, p. 1720.

⁶²⁵ *Id.*, p. 1718-1720.

⁶²⁶ (1996) 130 Gaz. Can. II, 1712.

⁶²⁷ *Id.*, résumé d'étude d'impact, p. 1720.

⁶²⁸ Précitée, note 268.

⁶²⁹ Précité, note 622.

conséquent, il s'avère difficile de déterminer les mesures de dépistage et de prévention devant être adoptées. L'évolution des connaissances dans ce domaine pourrait exiger des modifications rapides des normes élaborées. Or, le processus de modification des règlements est soumis à différentes étapes qui pourraient entraver la rapidité d'exécution.

La nouvelle épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère appuie également la nécessité de pouvoir agir rapidement advenant la transmission d'un agent infectieux à la population.

Pour le moment, l'adoption d'un document comme la *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*⁶³⁰ semble être l'option choisie au Canada. La pertinence de ce choix est appuyée par l'état des connaissances sur les agents xénozoönotiques et les mesures devant être adoptées afin de les prévenir. Selon nous, le recours à un règlement soumis à un processus de modification laborieux pourrait être moins approprié. Toutefois, il faut considérer que la santé publique pourrait se voir sérieusement menacée si les règles prévues à la norme pour assurer le contrôle et la surveillance de l'état de santé des animaux fournisseurs et le contrôle de la qualité et de la sécurité des xénogreffons ne sont pas respectées volontairement par les éleveurs et les producteurs. Santé Canada devra donc faire preuve d'une grande vigilance et adopter des méthodes de surveillance permettant d'établir si les différents acteurs suivent les normes.

Compte tenu des risques pour la santé publique que pourrait présenter la xénotransplantation, le Canada devra prendre en considération un élément crucial lors de l'élaboration de son cadre normatif : la nécessité d'instaurer des systèmes de contrôle adéquats et compatibles à l'échelle planétaire. La normativité canadienne en matière de sécurité des xénogreffons demeure à ce jour une normativité à bâtir.

⁶³⁰ SANTÉ CANADA, *op. cit.*, note 56.

TABLE DE LA LÉGISLATION

Textes fédéraux

Loi d'interprétation, L.R.C. (1985), c. I-21

Loi sur les aliments et drogues, L.R.C. (1985), c. F-27

Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., c. 870

Règlement sur les instruments médicaux, (1998) 132 Gaz. Can II, 1645

Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée, (1996) 130 Gaz. Can. II, 1712

Loi sur la santé des animaux, L.C., 1990, c. 21

Règlement sur la santé des animaux, C.R.C., c. 296

Règlement sur les maladies déclarables, (1991) 125 Gaz. Can. II, 7

Textes québécois

Code civil du Québec, L.Q. 1991, c.64

Loi sur la protection sanitaire des animaux, L.R.Q., c. P-42

Règlement sur l'identification des animaux d'espèce bovine, (2002) 134 G.O. II, 1910

Textes étrangers

Loi n° 76-1181 du 22 déc. 1976 relative aux prélèvements d'organes, J.O. 23 déc. 1976, p. 7365

TABLE DES JUGEMENTS

Barnett c. Canada, [1996] A.C.F. (Quicklaw) n° 946 (C.F.)

Barnett c. Canada, [1996] A.C.F. (Quicklaw) n° 1686 (C.A.F.)

Cervinus inc. c. Canada, [2000] A.C.F. (Quicklaw) n° 2116 (C.F.)

Société Canadienne d'exportation de bisons inc. c. Canada, [2000] A.C.F. (Quicklaw) n° 514 (C.F.)

Société Canadienne d'exportation de bisons inc. c. Canada, [2001] A.C.F. (Quicklaw) n° 1919 (C.A.F.)

Wadacerf International inc. c. Canada, [2000] A.C.F. (Quicklaw) n° 517 (C.F.)

Wadacerf International inc. c. Canada, [2001] A.C.F. (Quicklaw) n° 1918 (C.A.F.)

TABLE DES TEXTES NORMATIFS

AGENCE CANADIENNE D'INSPECTION DES ALIMENTS, *Document de référence relatif à l'importation*, 11 avril 2001

AGENCE DE LUTTE ANTIPARASITAIRE, *Lignes directrices 875.2000*, [En ligne]. <http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/francais/pdf/pro/pro98-04/ChapterB01-f.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2002)

AGRICULTURE ET AGRO-ALIMENTAIRE CANADA, *Code de pratiques recommandées pour les soins et la manipulation des animaux de ferme – Porcs*, Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1993

ASSOCIATION CANADIENNE DE NORMALISATION, *Cellules, tissus et organes destinés à la transplantation et à la reproduction assistée : exigences générales*, Z900.1-03, Mississauga, Association canadienne de normalisation, 2003.

Avis du Ministère de la Santé, *Intention d'élaborer un cadre réglementaire au sujet des xénogreffes*, (1999) 5 Gaz. Can. I, 288

CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Lignes directrices : animaux transgéniques*, 1997, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/gdlines/transgen/transgfr.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, 2^e éd., vol. 1, 1993, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/guides/french/frtoc_v1.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation*, vol. 2, 1984, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/guides/french/frtoc_v2.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

CONSEIL CANADIEN DU PORC, Programme d'assurance de la qualité « Assurance qualité canadienne », *Manuel du producteur*, 1998

Draft Public Health Service (PHS) Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation, 61 Fed. Reg. 49919 (1996).

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for Industry: Public Health Issues Posed by the Use of Nonhuman Primate Xenografts in Humans*, April

1999, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenoprim.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for Industry Precautionary Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Zoonoses by Blood and Blood Products from Xenotransplantation Product Recipients and Their Contacts* », December 1999, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/zooxeno.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for Industry: Precautionary Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Zoonoses by Blood and Blood Products from Xenotransplantation Product Recipients and Their Intimate Contacts*, February 2002, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/zoobldxeno.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans*, April 2003, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

INSTITUTS DE RECHERCHE EN SANTÉ DU CANADA, *Recherche sur les cellules souches pluripotentes humaines : recommandations pour les recherches subventionnées par IRSC*, rapport final, janvier 2002, [En ligne]. http://www.cihr-irsc.gc.ca/publications/ethics/stem_cell/stem_cell_recommendations_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, *ISO 13485-96 Systèmes qualité-Dispositifs médicaux- Exigences particulières relatives à l'application de l'ISO 9001*, 1996

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, *ISO 9001 Systèmes qualité-Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées*, 2000

ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES et ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *OECD/WHO : Consultation on Xenotransplantation Surveillance : Summary*, WHO/CDS/CSR/EPH/2001.1, [En ligne]. <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whocdscsreph20011.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003),

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Report of WHO Consultation on Xenotransplantation*, WHO/EMC/ZOO/98.2, [En ligne]. <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whoemczoo982.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *WHO Guidance on Xenogeneic Infection/Disease Surveillance and Response: A Strategy for International Cooperation and Coordination*, WHO/CDS/CSR/EPH/2001.2, [En ligne]. <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whocdscsreph20012.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management*, WHO/EMC/ZOO/98.1, [En ligne]. <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whoemczoo981.pdf> (Page consultée en 19 juillet 2003)

PUBLIC HEALTH SERVICE, *PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation*, January 19, 2001, [En ligne]. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenophs0101.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Audits des systèmes qualité ISO 13485 et ISO 13488 effectués par des registraires reconnus par le SCECIM (ébauche)*, 16 décembre 2002, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/cmdcas_13485audit_revdr_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Avis aux hôpitaux – Utilisation thérapeutique des cellules, de tissus ou d'organes viables d'origine animale sur des êtres humains*, 29 mars 1999, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/noticetohospitals_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe D, partie 1 drogues biologiques*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb/inspectorate/sched_d_part1_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Directive sur les certificats de systèmes qualité ISO 13485 et ISO 13488 délivrés par des registraires reconnus par le SCECIM*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/cmdcas_content_of_qs_cert_rev0_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Élaboration d'une demande d'essai expérimental-Instruments médicaux*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/test_md3_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003),

SANTÉ CANADA, *Évaluation de la cancérogénicité des produits pharmaceutiques, ICH thème S1B*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/s1b_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Génotoxicité : Batterie d'épreuves normalisées pour l'évaluation de la génotoxicité des produits pharmaceutiques, ICH thème S2B*, [En ligne].

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/s2b_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées*, Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1997

SANTÉ CANADA, *Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF)*, édition 2002, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp_guidelines_2002_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Marche à suivre pour les retraits de produits du marché*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb/inspectorate/recall_procedure_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA. *Orientation pour le système de classification fondé sur le risque (ébauche)*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risk5_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Politique révisée sur les produits mixtes médicaments/matériels médicaux*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/combopol_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA. *Politique sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leur dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés (ébauche)*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/policy/draft/anim_f.pdf (Page consultée le 4 avril 2001)

SANTÉ CANADA, *Politique sur le système canadien d'évaluation de la conformité des instruments médicaux (SCECIM)*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/policy/issued/cmdcas_q90R0_2000-04-19_f.pdf (Page consultée le 20 août 2000)

SANTÉ CANADA, *Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*, ébauche no. 14, juillet 1999, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/xeno_std_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

BIBLIOGRAPHIE

Monographies et recueils d'études

- BAUDOUIN, J.-L., *Droits de la personne: « Les bio-droits ». Aspects nord-américains et européens »,* Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1996
- CÔTÉ, P.-A., *Interprétation des lois*, 3^e éd., Montréal, Éditions Thémis, 1999
- CÔTÉ R. et G. ROCHER (dir.), *Entre droit et technique : enjeux normatifs et sociaux*, Montréal, Éditions Thémis, 1994
- GAGNÉ, L., *Le processus législatif et réglementaire fédéral*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1999
- GARANT, P., *Précis de droit des administrations publiques*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1995
- ISSALYS, P. et D. LEMIEUX, *L'action gouvernementale. Précis de droit des institutions administratives*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 1997
- Le Petit Larousse illustré 2002*, Éditions Larousse, 2001
- PLATT, J.L. (dir.), *Xenotransplantation*, Washington, ASM Press, 2001
- REID, H., *Dictionnaire de droit québécois et canadien*, 2^e éd., Montréal, Éditions Wilson & Lafleur, 2001
- SAINT-ARNAUD, J., *L'allocation des ressources rares en soins de santé : l'exemple de la transplantation d'organes*, Montréal, Association canadienne-française pour l'avancement des sciences, 1997

Documents d'organismes québécois, canadiens et étrangers

- ASSOCIATION CANADIENNE DE SANTÉ PUBLIQUE, *Consultation publique sur la xénotransplantation*, [En ligne]. <http://www.cpha.ca/francais/natprog/xeno.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003)
- ASSOCIATION CANADIENNE DE SANTÉ PUBLIQUE, *La transplantation de l'animal à l'humain : le Canada doit-il donner son feu vert? Consultation publique sur la xénotransplantation, rapport final*, décembre 2001, [En ligne]. <http://www.xeno.cpha.ca/francais/finalrep/reportf.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

CANADIAN INSTITUTE OF HEALTH INFORMATION, *Organ Transplant, Waiting List and Donation : Summary Statistics for 2000 from CORR*, June 2001, [En ligne] http://secure.cihi.ca/cihiweb/en/downloads/bl_corrjune2001_e.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

CENTER FOR DISEASE CONTROL, *Outbreak of Hendra-like virus-Malaysia and Singapore*, [En ligne]. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm4813.pdf> (page consultée le 19 juillet 2003)

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE, *Avis sur l'éthique et la xénotransplantation*, no. 61, 11 juin 1999, [En ligne]. <http://www.ccne-ethique.fr/francais/pdf/avis061.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

COMITÉ PERMANENT DE LA SANTÉ, *Le don et la transplantation d'organes et de tissus : une approche canadienne*, avril 1999, [En ligne]. <http://www.parl.gc.ca/InfoComDoc/36/1/HEAL/studies/Reports/healrp05-f.htm> (Page consultée le 9 juillet 2003)

COMMISSION DE RÉFORME DU DROIT DU CANADA, *Prélèvement et utilisation médicale de tissus et d'organes humains*, Ottawa, Ministre des Approvisionnement et Services Canada, 1992

CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Le Programme d'évaluation du CCPA (2000)*, [En ligne]. http://www.ccac.ca/french/gui_pol/policies/assessfr.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX, *Mandat du CCPA et définition de l'universalité*, [En ligne]. <http://www.ccac.ca/french/about/mandat.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003)

CONSEIL CANADIEN DU PORC, *Programme d'assurance de la qualité « Assurance qualité canadienne », Cahier d'évaluation de la qualité à la ferme*, 1998

CONSEIL CANADIEN DU PORC, *Vue d'ensemble du Programme d'assurance de la qualité canadienne AQC® du Conseil canadien du porc*, [En ligne]. <http://www.cpc-ccp.com/QAF.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003)

CONSEIL CONSULTATIF DES SCIENCES, *Résumé. Réunion du Conseil consultatif des sciences (CCS) : les 19 et 20 février 2002*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/sab-ccs/feb2002_xeno_exec_sum_f.html (Page consultée le 19 juillet 2003)

FÉDÉRATION DES PRODUCTEURS DE PORCS DU QUÉBEC, *Composante 1-Salubrité alimentaire*, [En ligne].

<http://www.leporcduquebec.qc.ca/pages/Qualite/Page-qualiteSALU.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FÉDÉRATION DES PRODUCTEURS DE PORCS DU QUÉBEC, *État d'avancement des activités*, [En ligne].
<http://www.leporcduquebec.qc.ca/pages/Qualite/Page-qualiteACT.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FÉDÉRATION DES PRODUCTEURS DE PORCS DU QUÉBEC, *Le Programme québécois d'assurance de la qualité*, [En ligne].
<http://www.leporcduquebec.qc.ca/pages/Page-qualite.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *FDA Protects the Public Health: Ranks High in Public Trust*, [En ligne].
<http://www.fda.gov/opacom/factsheets/justthefacts/1fda.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Human Cells or Tissues Intended for Transplant Into a Human Recipient That Have Ex-vivo Contact With Live Nonhuman Animal Cells, Tissues, or Organs*, [En ligne].
<http://www.fda.gov/cber/ltr/humemb.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Improving Public Health: Promoting Safe and Effective Drug Use*, [En ligne].
<http://www.fda.gov/opacom/factsheets/justthefacts/3cder.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Xenotransplantation Action Plan. FDA Approach to the Regulation of Xenotransplantation*, [En ligne].
<http://www.fda.gov/cber/xap/comp.htm> (Page consultée le 19 juillet 2003)

INDUSTRIE CANADA, *Génie génétique*, [En ligne].
<http://strategis.ic.gc.ca/SSGF/tc00052f.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)

INSTITUT CANADIEN D'INFORMATION SUR LA SANTÉ, *Rapport préliminaire pour la dialyse et la transplantation 2002. Statistiques préliminaires sur l'insuffisance rénale et la transplantation d'organes solides au Canada 2002*, 2002, [En ligne].
http://secure.cihi.ca/cihiweb/fr/downloads/reports_corr2002prelim_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

INSTITUTE OF MEDICINE, *Xenotransplantation: Science, Ethics and Public Policy*, Washington, National Academy Press, 1996.

NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Animal-to-Human Transplant: the Ethics of Xenotransplantation*, Londres, 1996

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Can SARS be eradicated or eliminated?*, [En ligne]. http://www.who.int/csr/don/2003_06_19/en/print.html (Page consultée le 19 juillet 2003)

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Cumulative Number of Reported Probable Cases of SARS*, [En ligne]. http://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/print.html (Page consultée le 19 juillet 2003)

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Maladies transmissibles : surveillance et riposte*, [En ligne], <http://www.wpro.who.int/pdf/rcm51/rd/french/chap5.pdf> (Page consultée le 19 juillet 2003)

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Management of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*, [En ligne]. <http://www.who.int/csr/sars/management/en/> (Page consultée le 19 juillet 2003)

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Nipah Virus Fact Sheet*, [En ligne], <http://www.who.int/inf-fs/en/fact262.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Xenotransplantation offers exciting opportunities but must be carefully monitored*, [En ligne]. <http://www.who.int/archives/inf-pr-1997/en/pr97-80.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)

QUÉBEC-TRANSPLANT, *Les statistiques comparatives pour le Québec (31 décembre). Comparaison de taux de donneurs cadavériques par million de population (mondial)*, [En ligne]. http://www.quebec-transplant.qc.ca/stats_tpmp.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

QUÉBEC-TRANSPLANT, *Les statistiques comparatives pour le Québec (31 décembre). Nombre de patients en attente d'organes*, [En ligne]. http://www.quebec-transplant.qc.ca/stats_att.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

QUÉBEC-TRANSPLANT, *Les statistiques comparatives pour le Québec (31 décembre). Nombre de références et de donneurs*, [En ligne]. http://www.quebec-transplant.qc.ca/stats_ref.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *À propos de Santé Canada*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/francais/a_propos/index.html (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *La xénotransplantation*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/ocapi-bpcp/issue_biologics_xeno_f.html (Page consulté le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Le ministre Rock dévoile la composition du Conseil canadien pour le don et la transplantation*, 20 août 2001, [En ligne].
http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/2001/2001_93f.htm (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *L'évaluation du risque pour la santé. La protection de la santé : un défi*, Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1993

SANTÉ CANADA, *Note du directeur général – Proposition d'une Norme canadienne pour la xénotransplantation*, 14 septembre 1999 [En ligne].
http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/std_memo_f.pdf
 (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Qu'en pensez-vous? Résumé des recommandations du Forum national sur la xénotransplantation*, mars 1999, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/forumsummary_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003),

SANTÉ CANADA, *Rapport du Forum national sur la xénotransplantation : questions relatives aux aspects cliniques, déontologiques et réglementaires*, 1997 [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/bgtd/frmrptx_f.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Surveillance des humains : Résultats du programme 2002*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/wnv-vwn/pdf_srs/2003/situation_report_061203_hm.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Surveillance des humains : Résultats du programme 2003*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/wnv-vwn/pdf_srs/2003/situation_report_071103_hm.pdf (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Virus du Nil occidental : Renseignements généraux*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/francais/virus_nil/generaux.html (Page consultée le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Virus du Nil occidental : Transmission*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/francais/virus_nil/transmission.html (Page consulté le 19 juillet 2003)

SANTÉ CANADA, *Xénotransplantation*, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/xeno_fact_f.pdf (Page consulté le 19 juillet 2003)

US GEOLOGICAL SURVEY, [En ligne]. <http://westnilemaps.usgs.gov/> (Page consultée le 19 juillet 2003)

Articles de revues

- BAKER, R., « FDA Approves Baboon Bone Marrow Transplant for AIDS Patients », (1995) 26 *BETA*, [En ligne]. <http://www.aegis.com/pubs/beta/1995/BE952615.html> (Page consultée le 19 juillet 2003)
- BETTHAUSER J., E. FORSBERG, M. AUGENSTEIN, L. CHILDS, K. EILERTSEN, J. ENOS, T. FORSYTHE, P. GOLUEKE, G. JURGELLA, R. KOPPANG, T. LESMEISTER, K. MALLON, G. MELL, P. MISICA, M. PACE, M. PFISTER-GENSKOW, N. STRELCHENKO, G. VOELKER, S. WATT, S. THOMPSON et M. BISHOP, « Production of Cloned Pigs from In Vitro Systems », (2000) 18 *Nat. Biotechnol.* 1055
- BLOOM, E.T., L.E. CHAPMAN, J. McCOY, A.D. MOULTON et A.P. PATTERSON, « Xenotransplantation : the Potential and the Challenges », (1999) 19 *Crit. Care Nurse* 76
- BLUSCH, J.H., C. PATIENCE et U. MARTIN, « Pig endogenous retroviruses and xenotransplantation », (2002) 9 *Xenotransplantation* 242
- BONEVA, R.S., T.M. FOLKS et L.E. CHAPMAN, « Infectious Disease Issues in Xenotransplantation », (2001) 14 *Clin. Microbiol. Rev.* 1
- BUTLER, D., « Xenotransplant experts express caution over knockout piglets », (2002) 415 *Nature* 103
- BYRNE, G.W., K.R. McCURRY, M.J. MARTIN, S.M. McCLELLAN, J.L. PLATT and J.S. LOGAN, « Transgenic Pigs Expressing Human CD59 and Decay-Accelerating Factor Produce an Intrinsic Barrier to Complement-Mediated Damage », (1997) 63 *Transplantation* 149
- CAPLAN, A., « Arguments en faveur de l'utilisation du porc », (1999) 1 *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 147
- CHAPMAN, L.E., « Spéculation, raisonnement rigoureux et science », (1999) 1 *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 149
- CHUA, K.B., W.J. BELLINI, P.A. ROTA, B.H. HARCOURT, A. TAMIN, S.K. LAM, T.G. KSIAZEK, P.E. ROLLIN, S.R. ZAKI, W.-J. SHIEH, C.S. GOLDSMITH, D.J. GUBLER, J.T. ROEHRIG, B. EATON, A.R. GOULD, J. OLSON, H. FIELD, P. DANIELS, A.E. LING, C.J. PETERS, L.J. ANDERSON, et B.W.J. MAHY, « Nipah Virus : A Recently Emergent Deadly Paramyxovirus », (2000) 288 *Science* 1432

COLLIGNON, P.J., « Xenotransplantation: do the Risks Outweight the Benefits? », (1998) 168 *Med. J Aust.* 516

COOPER, K.C., B. GOLLACKNER et D. H. SACHS, « Will the Pig Solve the Transplantation Backlog? », (2002) 53 *Annu. Rev. Med.* 133

COPELAND, J.G., « Mechanical Assist Device; My choice: the CardioWest Total Artificial Heart », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1523

« Problems with Mechanical Devices », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1525

COUDE-LORD, M., « On lui greffe un foie de porc », (18 mai 2000) *Le Journal de Montréal* 7

COUZIN, J., « Wanted : Pig Transplants That Work », (2002) 295 *Science* 1008

DOBSON, R., « Scientist produce genetically engineered, cloned pigs for xenotransplantation », (2002) 321 *BMJ* 67

DORLING, A., « Clinical Xenotransplantation: Pigs Might Fly? », (2002) 2 *American Journal of Transplantation* 695

DIAMOND, L.E., K.R. McCURRY, M.J. MARTIN, S.B. McCLELLAN, E.R. OLDHAM, L. PLATT and J.S. LOGAN, « Characterization of Transgenic Pigs Expressing Functionally Active Human CD59 on Cardiac Endothelium », (1996) 27 *Transplantation* 124

DICKENS, B.M., « Bone-Marrow Transplantation from Baboons to Human: Where Will It Take Us? », (1996) *Options Politiques* 36

ENSERINK, M., « Clues to the Animal Origins of SARS », (2003) 300 *Science* 1351

FISHMAN, J.A., « Infection in Xenotransplantation », (2000) 321 *BMJ* 717

FLORENCIO, P.S. et N. WEIZMANN, « Xenotransplantation and the Role of Human Behaviour in the Emergence of Infectious Disease », (1998-1999) 7 *Health L. Rev.* 20

FOURNIER M., « Un coeur d'animal dans un corps d'homme: enjeu social », [En ligne], http://www.ircm.qc.ca/bioethique/obsgenetique/zoom/zoom_02/z_no2_02/z_no2_02_1.html (page consultée le 19 juillet 2003)

FOX, M. et J. McHALE, « Xenotransplantation: the Ethical and Legal Ramifications », (1998) 6 *Med. Law Rev.* 42

- GARCIA, V.D., « Financial and Legislative Issues », (1997) 29 *Transplant. Proc.* 3256
- GODDARD, M.J., J.E. FOWERAKER, J. WALLWORK, « Xenotransplantation-2000 », (2000) 53 *J. Clin. Pathol.* 44
- GONWA, T.A., « Transplantation », (2000) 35 *Am. J. Kidney Dis.* S153
- GROTH, C.G et M.E. BREIMER, « La xénotransplantation en Suède », (1999) 1 *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé* 156
- HAMMERMAN, M.R., « Xenotransplantation of developing kidneys », (2002) 283 *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* F601
- HENEINE, W., A. TIBELL, W.M. SWITZER, P. SANDSTROM, G. VAZQUEZ ROSALES, A. MATHEWS, O. KORSGREN, L.E. CHAPMAN, T.M. FOLKS et C.G. GROTH, « No evidence of Infection with Porcine Endogenous Retrovirus in Recipients of Porcine Islet-cell Xenografts », (1998) 352 *Lancet* 695
- HOLMES K.V. et L. ENJUANES, « The SARS Coronavirus, a Postgenomic Era », (2003) 300 *Science* 1377
- HÜSING, B. et L. REY, « La xénogreffe sous toutes ses suture », (1999) 320 *La Recherche* 58
- « Infigen announces the birth of genetically modified miniature swine for potential use as organ donors for humans », dans Infigen, News, February 27, 2003, [En ligne]. http://www.infigen.com/news/news_20030227.html (Page consultée le 19 juillet 2003)
- KAISER, J., « Cloned Pigs May Help Overcome Rejection », (2002) 295 *Science* 25
- KUMAR, G., B.E. TUCH, Y.M. DENG et W.D. RAWLINSON, « Limiting potential infectious risks of transplanting insulin-producing pig cells into humans », (2002) 34 *Pathology* 178
- LEE, J.-H., G.C. WEBB, R.D.M. ALLEN et C. MORAN, « Characterizing and Mapping Porcine Endogenous Retroviruses in Westran Pigs », (2002) 76 *J. Virol* 5548
- LEROUX, T. et M. GIROUX, « La protection du public et les médicaments : les obligations du fabricant », (1993) 24 *R.G.D.* 309
- LEVY, M.F., J. CRIPPIN, S. SUTTON, G. NETTO, J. McCORMACK, T. CURIEL, R.M. GOLDSTEIN, J.T. NEWMAN, T.A. GONWA, J. BANCHEREAU, L.E. DIAMOND, G. BYRNE, J. LOGAN et G.B. KLINTMALM, « Liver

- Allotransplantation after Extracorporeal Hepatic Support with Transgenic (hCD55/hCD59) Porcine Liver », (2000) 69 *Transplantation* 272
- LOGAN, J.S. et A. SHARMA, « Potential Use of Genetically Modified Pigs as Organ Donors for Transplantation into Humans », (1999) 26 *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1020
- MALASSAGNE, B., Y. CALMUS, D. HOUSSIN et B. WEILL, « La xénotransplantation, physiopathologie du rejet suraigu et différé, et perspectives thérapeutiques » (2000) 48 *Pathol. Biol.* 377
- MENG X.-J., Robert H. PURCELL, Patrcik G. HALBUR, James R. LEHMAN, Dale M. WEBB, Tatiana S. TSAREVA, Joseph S. HAYNES, Brad J. THACKER et Suzanne U. EMERSON, « A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus », (1997) 94 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 9860
- MENG X.-J., P.G. HALBUR, M.S. SHAPIRO, S. GOVINDARAJAN, J.D. BRUNA, I.K. MUSHAHWAR, R. H. PURCELL et S.U. EMERSON, « Genetic and Experimental Evidence for Cross-Species Infection by Swine Hepatitis E Virus », (1998) 72 *J. Virol.* 9714
- MARTIN, U., M.E. WINKLER, M. ID, H. RADECKE, L. ARSENIEV, R. GROTELÜSCHEN, A.R. SIMON et G. STEINHOFF, « Transmission of Pig Endogenous Retrovirus to Primary Human Cells », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1157
- MARTIN, U., Stephan J. TACKE, Andre R. SIMON, Carsten SCHRÖDER, Karsten WIEBE, B. LAPIN, Axel HAVERICH, Joachim DENNER et Gustave STEINHOFF, « Absence of PERV specific humoral immune response in baboons after transplantation of porcine cells or organs », (2002) 15 *Transpl. Int.* 361
- McCARTHY, P.M. et W.A. SMITH, « Mechanical Circulatory Support – a Long and Winding Road », (2002) 295 *Science* 998
- MINUTH, W.W, M. SITTINGER et S. KLOTH, « Tissue Engineering : Generation of Differentiated Artificial Tissues for Biomedical Applications », (1998) 291 *Cell Tissue Res.* 1
- MORGAN, F., « Babe the Magnificent Organ Donor? The Perils and Promises Surrounding Xenotransplantation », (1997-1998) 14 *J. Contemp. Health Law Policy* 127
- MOUSTARAH, F., « Organ Procurement : Let's Presume Consent », (1998) 158 *CMAJ* 231
- NIKLASON, L.E. et R. LANGER, « Prospects for Organ and Tissue Replacement », (2001) 285 *JAMA* 573

- PATIENCE, C., G.S. PATTON, Y. TAKEUCHI, R.A. WEISS, M.O. McCLURE, L. RYDBERG et M.E. BREIMER, « No Evidence of Pig DNA or Retroviral Infection in Patients with Short-term Extracorporeal Connection to Pig Kidney », (1998) 352 *Lancet* 699
- PERICO, N., A. BENIGNI et G. REMUZZI, « Xenotransplantation in the 21st Century », (2002) 20 *Blood Purif.* 45
- QUARTO, R. et L. SANTI, « Liver Xenoassistance : Biosafety », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 2696
- SIEGEL, L.R., « Re-engineering the Laws of Organ Transplantation », (2000) 49 *Emory Law Journal* 917
- SPECKE, V., H.-J. SCHUURMAN, R. PLESKER, C. COULIBALY, M. ÖZEL, G. LANGFORD, R. KURTH et J. DENNER, « Virus safety in xenotransplantation: first exploratory in vivo studies in small laboratory animals and non-human primates », (2002) 9 *Transplant Immunology* 281
- STOYE, J., « No clear Answers on Safety of Pigs as Tissue Donor Source », (1998) 352 *Lancet* 666.
- TACKE, S.J., R. KURTH et J. DENNER, « Porcine Endogenous Retrovirus Inhibit Human Immune Cell Function : Risk for Xenotransplantation », (2000) 268 *Virology* 87
- TAKEUCHI, Y., « Risk of Zoonosis in Xenotransplantation », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 2698
- TAKEUCHI, Y. et R.A. WEISS, « Xenotransplantation : reappraising the risk of retroviral zoonosis », (2000) 12 *Curr. Opin. Immunol.* 504
- TEMPLIN, C., C. SCHRÖDER, A.R. SIMON, G. LAAFF, J. KÖHL, M. CHIKOBABA, B. LAPIN, G. STEINHOFF et U. MARTIN, « Analysis of Potential Porcine Endogenous Retrovirus, Transmission to Baboon In Vitro and In Vivo », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1163
- VACANTI, J.P. et R. LANGER, « Tissue Engineering : the Design and Fabrication of Living Replacement Devices for Surgical Reconstruction and Transplantation », (1999) 354 *Lancet* 32
- VANNIER, P. et R. CARRIOLET, « Xénogreffes et probabilité du risque viral zoonotique : réflexions à partir de la maîtrise sanitaire des porcs exempts d'organismes pathogènes spécifiés et analyse du risque », (2000) 48 *Pathol. Biol.* 389

WEISS, R.A., «Transgenic pigs and virus adaptation », (1998) 391 *Nature* 327

WINKLER, M.E., U. MARTIN, M. LOSS, H. ARENDS, S. RENSING, F.J. KAUP, H.J. HEDRICH, J. KLEMPNAUER et M. WINKLER, « Porcine Endogenous Retrovirus Is Not Transmitted in a Discordant Porcine-to-Cynomolgus Xenokidney Transplantation Model With Long-Term Survival of Organ Recipients », (2000) 32 *Transplant. Proc.* 1162

« World's first announcement of cloned 'Knock-out' Pigs », dans PPL Therapeutics, News, 2002, [En ligne]. http://www.ppl-therapeutics.com/news/news_1_content_46.asp (Page consultée le 20 août 2002)

ZHOU, C.-Y., E. McINNES, N. PARSONS, G. LANGFORD, R. LANCASTER, A. RICHARDS, G. PINO-CHAVEZ, G. DOS SANTOS CRUZ, L. COPEMAN, C. CARRINGTON et S. THOMPSON, « Production and characterization of a pig line transgenic for human membrane cofactor protein », (2002) 9 *Xenotransplantation* 183