



Santé
Canada

Health
Canada

Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.

Your health and
safety... our priority.

Document d'orientation à l'intention des établissements centraux – Déclaration des effets indésirables de cellules, tissus et organes humains

(Date mis en vigueur : 2010-05-25)

*Programme et Base de données de surveillance des effets
indésirables Canada Vigilance, un programme de MedEffet^{MC}
Canada*



MedEffet^{MC} Canada
Ensemble nous pouvons améliorer l'innocuité
des produits de santé

Canada

Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, nous aidons à améliorer la salubrité des aliments et nous offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour s'assurer que notre système de soins de santé dessert bien les Canadiennes et les Canadiens.

Publication autorisée par le ministre de la Santé.

Le Document d'orientation à l'intention des établissements centraux – Déclaration des effets indésirables de cellules, tissus et organes humains est disponible sur Internet à l'adresse suivante :

http://www.healthcanada.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2010-guidance-directrice_reporting-notification-cto/index-fra.php

Also available in English under the title: *Guidance Document for Source Establishments – Reporting Adverse Reactions to Human Cells, Tissues and Organs*

La présente publication est également disponible sur demande sur disquette, en gros caractères, sur bande sonore ou en braille.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la Ministre de la Santé, 2010

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H164-118/2010F-PDF

ISBN : 978-1-100-93497-6

Avant-propos

Les documents d'orientation sont destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé de la façon de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les documents d'orientation fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les documents d'orientation sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le document d'orientation afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec les sections pertinentes des autres documents d'orientation qui s'appliquent.

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Portée	1
1.2	Définitions	1
1.3	Déclaration des effets indésirables des cellules, tissus et organes humains	2
1.4	Déclaration des manquements ou des accidents	3
1.5	Règlement sur les cellules, tissus et organes	3
1.5.1	Champ d'application (articles 2 et 3)	3
1.5.2	Effets indésirables [articles 47-54, alinéa 59h), paragraphe 62(2)]	4
2	Procédures générales régissant la déclaration des effets indésirables	9
2.1	Déclaration des effets indésirables	9
2.1.1	Rapport préliminaire (Rapport initial)	9
2.1.2	Rapports de suivi	9
2.1.3	Rapport final	9
2.2	Notification, mesure à prendre et mise en quarantaine par les établissements	10
2.2.1	Mise en quarantaine par l'établissement central	10
2.2.2	Avis donné par l'établissement central	10
2.2.3	Mesure à prendre par les établissements sur réception d'un avis	11
2.2.4	Enquête menée par l'établissement central	11
2.3	Dossiers	11
3	Comment remplir le Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie ...	13
Annexe 1	Glossaire : définitions et terminologie	15
Annexe 2	Références	19
Annexe 3	Coordonnées des ressources	21
Annexe 4	Programmes de déclaration d'effets indésirables	23

1 Introduction

1.1 Portée

L'objectif du présent document d'orientation est d'aider les établissements centraux à respecter les dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*¹ (ci-après « le Règlement ») relatives à la déclaration des effets indésirables. La déclaration des erreurs et des accidents par les établissements centraux est également décrite dans le présent document, à la section 1.4.

Seuls les organes humains ou les cellules et tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale et destinés à un usage homologue de transplantation chez une autre personne sont assujettis aux exigences de déclaration des effets indésirables visées par le présent document.

Le présent document sur la déclaration des effets indésirables des cellules, tissus et organes (CTO) humains accompagne la Ligne directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes - Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation², qui donne des directives générales sur tous les aspects du Règlement¹ aux établissements qui traitent, distribuent, importent ou transplantent des CTO destinés à un usage homologue de transplantation chez une autre personne.

D'autres agences, directions générales et/ou directions de Santé Canada et certains de ses partenaires recueillent les déclarations sur les effets indésirables d'autres produits. L'annexe 4 présente de plus amples détails sur ces programmes de déclaration.

1.2 Définitions

Les définitions d'un certain nombre de termes employés dans le présent document sont énoncées ci-dessous. Un glossaire exhaustif se trouve à l'annexe 1.

« Cellule » Selon la définition du Règlement¹, unité fondamentale biologique d'un organisme humain destinée à la transplantation.

« Effet indésirable » Réaction négative du receveur aux cellules, tissus ou organes transplantés. Est également visée par la présente définition la transmission d'une maladie ou de son agent, selon la définition du Règlement¹.

« Effet indésirable grave » Selon la définition du Règlement¹, effet indésirable qui entraîne l'une des conséquences suivantes pour le receveur :

- a) son hospitalisation ou la prolongation de celle-ci;
- b) une incapacité importante ou persistante;
- c) une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale visant à prévenir une incapacité importante ou persistante;
- d) la mise en danger de sa vie;
- e) sa mort.

« Établissement » Personne, société, entité non dotée de la personnalité morale ou toute partie de celles-ci, qui, selon la définition du Règlement¹, exerce l'une des activités ci-après relativement à des cellules, tissus ou organes :

- a) l'importation;
- b) le traitement;

- c) la distribution;
- d) la transplantation.

« Établissement central » Selon la définition du Règlement¹, l'un des établissements suivants :

- a) sous réserve de l'alinéa b), dans le cas de l'organe provenant d'un donneur décédé, l'organisation de dons d'organes concernée;
- b) dans le cas de vaisseaux prélevés avec un organe qui ne sont pas transplantés simultanément avec celui-ci, la banque de tissus;
- c) dans le cas de l'organe provenant d'un donneur vivant ou de cellules lymphohématopoïétiques non mises en banque, l'établissement où se fait la transplantation;
- d) dans le cas de cellules lymphohématopoïétiques mises en banque ou de tissus, la banque de cellules ou de tissus concernée;
- e) dans le cas d'îlots de Langerhans, l'établissement qui en effectue la préparation en vue d'une transplantation.

« Homologue » Qualifie, selon la définition du Règlement¹, les cellules, tissus ou organes qui conservent leur fonction première après la transplantation.

« Manipulation minimale »

- a) S'agissant de tissus structuraux, traitement ne modifiant pas leurs propriétés originales qui sont essentielles à leur rôle prévu en matière de réparation, de reconstruction ou de remplacement;
- b) s'agissant de cellules et de tissus non structuraux, traitement ne modifiant pas leurs propriétés biologiques qui sont essentielles à leur rôle prévu.

« Organe » Selon la définition du Règlement¹, organe plein humain destiné à la transplantation totale ou partielle et qui est censé reprendre ses fonctions spécifiques après la revascularisation et la reperfusion. Sont également visés les vaisseaux qui sont prélevés avec l'organe en vue d'une transplantation d'organes.

« Tissu » Selon la définition du Règlement¹, groupe fonctionnel de cellules humaines destiné à la transplantation. Sont aussi visés les cellules et les tissus énumérés à la définition de « tissu » à l'article 3.1 de la norme générale (voir l'annexe 1 pour la définition de la norme générale), à l'exception de ceux indiqués aux alinéas g) et l).

« Traitement » Selon la définition du Règlement¹, l'une des activités ci-après relativement à des cellules, tissus ou organes :

- a) l'évaluation préliminaire du donneur;
- b) l'examen du donneur;
- c) l'évaluation de l'admissibilité du donneur;
- d) le prélèvement, à l'exception du prélèvement d'organes et d'îlots de Langerhans;
- e) après le prélèvement, la prise des mensurations des cellules, tissus ou organes et leur mise à l'essai;
- f) la préparation, à l'exception de la préparation d'organes en vue d'une transplantation;
- g) la préservation;
- h) la mise en quarantaine;
- i) la mise en banque;
- j) l'emballage et l'étiquetage.

1.3 Déclaration des effets indésirables des cellules, tissus et organes humains

Conformément à l'alinéa 51(1)b) du Règlement¹, les effets indésirables graves imprévus soupçonnés d'être liés à la transmission d'une maladie infectieuse ou de son agent doivent être signalés à la **Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)** de Santé Canada par les établissements centraux.

Pour la définition des expressions « effet indésirable » et « effet indésirable grave », se référer à la section 1.2 du présent document.

Un effet indésirable imprévu, suite à la transplantation des CTO, comprend la transmission non voulue et imprévue d'une maladie infectieuse ou de son agent, comme par exemple une infection bactérienne, virale ou fongique causée par la transplantation d'un CTO contaminé. S'il y a suffisamment de preuves cliniques pour soupçonner la transmission d'une maladie infectieuse, il n'est pas nécessaire, pour procéder à la déclaration, que soit confirmée l'identification au laboratoire de l'agent de la maladie infectieuse impliquée. Cela ne comprend pas la transmission d'une maladie infectieuse ou de son agent là où une telle transmission est prévue.

Par exemple, la transmission du virus de l'hépatite C (VHC) d'un donneur qui est positif pour cette maladie vers un receveur qui est négatif ne constituerait pas un effet indésirable, puisque cela constituerait un résultat prévu qui découle de l'utilisation d'un organe porteur du VHC. Toutefois, dans le cas où un receveur développe le VHC suite à la transplantation d'un organe dont on ignorait qu'il était porteur du VHC, un tel résultat serait considéré comme un effet indésirable imprévu.

Lorsque l'organe est transplanté sur un receveur immunodéprimé, la présentation clinique des maladies infectieuses peut être atypique. En outre, la transplantation comme mode de transmission de maladies infectieuses ne doit pas être écartée, même si on ne trouve pas de mention à cet effet dans la littérature scientifique, surtout dans le cas de maladies infectieuses rares, comme l'a démontré le cas de rage en 2004^{3,4}.

Tous les établissements doivent également aviser les autres établissements concernés des effets indésirables imprévus conformément aux articles 47 à 49 du Règlement¹.

1.4 Déclaration des manquements ou des accidents

Conformément à l'alinéa 51(1)a) du Règlement¹, les manquements et accidents soupçonnés qui sont identifiés après la distribution des CTO et qui pourraient causer des effets indésirables graves impliquant la transmission d'une maladie infectieuse ou de son agent doivent être signalés à l'**Inspectorat des produits de santé et des aliments** de Santé Canada par les établissements centraux. De plus amples renseignements sont fournis dans la Ligne directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes - Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation².

Selon la définition du Règlement¹ on entend par « manquement » l'inobservation des procédures d'opération normalisées ou des règles de droit applicables pouvant compromettre la sécurité des receveurs de cellules, tissus ou organes ou la sécurité, l'efficacité ou la qualité de cellules, tissus ou organes et par « accident » un événement imprévu qui n'est pas imputable à une inobservation des procédures d'opération normalisées ou des règles de droit applicables et qui peut compromettre la sécurité des receveurs de cellules, tissus ou organes ou la sécurité, l'efficacité ou la qualité de cellules, tissus ou organes.

Tous les établissements doivent également aviser les autres établissements concernés des manquements ou accidents conformément aux articles 43 à 46 du Règlement¹.

1.5 Règlement sur les cellules, tissus et organes

Les articles du Règlement¹ applicable qui établissent les exigences en matière de déclaration des effets indésirables relativement aux CTO sont énumérés ci-dessous.

1.5.1 Champ d'application (articles 2 et 3)

Portée du Règlement¹

2. Le présent règlement s'applique aux cellules et tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale ainsi qu'aux organes.

Non-application à certains produits thérapeutiques

3. (1) Le présent règlement ne s'applique pas aux produits thérapeutiques suivants :

- a) les cellules, tissus et organes destinés à un usage non homologué;
- b) les cellules, tissus et organes destinés à un usage autologue;
- c) les valvules cardiaques et les dures-mères;
- d) les cellules et tissus qui ont un effet systémique et dont la fonction principale dépend de leur activité métabolique, à l'exception des îlots de Langerhans et des cellules lymphohématopoïétiques provenant de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang du cordon ombilical;
- e) les instruments médicaux qui contiennent des cellules ou tissus et qui font l'objet d'essais expérimentaux sur des sujets humains conformément à la partie 3 du *Règlement sur les instruments médicaux*;
- f) les cellules, tissus et organes qui font l'objet d'essais cliniques conformément au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*;
- g) les instruments médicaux de classe IV régis par le *Règlement sur les instruments médicaux*;
- h) le sang entier, les composants sanguins et les dérivés sanguins, à l'exception du sang périphérique et du sang du cordon ombilical utilisés dans la transplantation de cellules lymphohématopoïétiques;
- i) les cellules et tissus soumis à l'application de la *Loi sur la procréation assistée ou ses règlements*;
- j) le sperme soumis à l'application du *Règlement sur le traitement et la distribution du sperme destiné à la reproduction assistée*.

1.5.2 Effets indésirables [articles 47-54, alinéa 59h), paragraphe 62(2)]

Mesures à prendre

47. (1) Sous réserve du paragraphe (2), l'établissement qui n'est pas un établissement central et qui a des motifs raisonnables de croire qu'un effet indésirable imprévu s'est produit prend immédiatement les mesures suivantes :

- a) il relève les codes d'identification des donneurs des cellules, tissus ou organes transplantés;
- b) il repère et met en quarantaine les autres cellules, tissus ou organes qu'il a en sa possession et qui pourraient causer des effets indésirables similaires;
- c) il envoie un avis aux établissements suivants :
 - (i) l'établissement central concerné,
 - (ii) dans le cas de cellules, tissus ou organes importés, l'établissement qui les a importés.

Exception — importateur

(2) L'établissement qui reçoit l'avis prévu au paragraphe (1) et qui est celui qui a importé les cellules, tissus ou organes visés n'a qu'à aviser l'établissement central.

Contenu de l'avis

(3) L'avis contient les renseignements suivants :

- a) la description de l'effet indésirable;
- b) les codes d'identification des donneurs des cellules, tissus ou organes en cause;
- c) le nom de toute maladie transmissible soupçonnée ou de son agent, s'ils sont connus.

Avis écrit

(4) L'établissement confirme tout avis verbal par écrit dans les meilleurs délais.

Mesures à prendre par l'établissement central

48. (1) L'établissement central qui a des motifs raisonnables de croire qu'un effet indésirable imprévu s'est produit, mettant en cause des cellules, tissus ou organes pour lesquels il est responsable du traitement, prend immédiatement les mesures suivantes :

- a) il met en quarantaine les cellules, tissus ou organes visés qu'il a en sa possession;
- b) il envoie aux établissements ci-après un avis contenant les renseignements prévus au paragraphe (2):
 - (i) dans le cas de cellules, tissus ou organes importés, l'établissement qui les a importés;
 - (ii) l'établissement central qui l'a informé de la disponibilité du donneur concerné, s'il y a lieu;
 - (iii) l'établissement central qu'il a informé de la disponibilité du donneur concerné, s'il y a lieu;
 - (iv) tout établissement auquel il a distribué des cellules, tissus ou organes en cause;
- c) il procède immédiatement à l'enquête sur l'effet indésirable.

Avis

(2) L'avis contient les renseignements suivants :

- a) la description de l'effet indésirable;
- b) l'explication de la manière dont la sécurité des cellules, tissus ou organes en cause a pu être compromise, si elle est connue;
- c) les codes d'identification des donneurs des cellules, tissus ou organes en cause;
- d) le nom de toute maladie transmissible soupçonnée ou de son agent, s'ils sont connus;
- e) la mention du fait que les cellules, tissus ou organes en cause doivent être immédiatement mis en quarantaine jusqu'à nouvel avis de l'établissement central et de toute mesure corrective qui s'impose.

Mesures à prendre sur réception d'un avis

49. L'établissement qui n'est pas un établissement central et qui reçoit l'avis prévu à l'article 48 ou une copie conformément au présent article prend immédiatement les mesures suivantes:

- a) il met en quarantaine les cellules, tissus ou organes en cause qu'il a en sa possession;
- b) il envoie copie de l'avis à tout établissement auquel il a distribué d'autres cellules, tissus ou organes en cause.

Assistance à l'établissement central

50. L'établissement fournit à l'établissement central qui procède à une enquête tout renseignement ou document utile qu'il a en sa possession concernant les cellules, tissus ou organes qu'il a distribués ou transplantés.

Rapports au ministre

51. (1) L'établissement central fournit au ministre les rapports prévus au paragraphe (2) dans les cas suivants :

- a) il a entrepris, dans le cas de cellules, tissus ou organes qu'il a déjà distribués, une enquête concernant un accident ou un manquement soupçonnés de pouvoir entraîner un effet indésirable grave impliquant la transmission d'une maladie infectieuse ou de son agent;
- b) il a entrepris une enquête concernant un effet indésirable grave imprévu soupçonné d'être lié à la transmission d'une maladie infectieuse ou de son agent.

Contenu et délais

(2) Les rapports ci-après sont fournis dans les délais suivants :

- a) dans les vingt-quatre heures suivant le début de l'enquête, un rapport préliminaire contenant tout renseignement utile connu;
- b) quinze jours après le début de l'enquête et, par la suite, tous les quinze jours jusqu'au dépôt du rapport final, un rapport faisant état de tout nouveau renseignement concernant l'accident, le manquement ou l'effet indésirable grave soupçonnés ainsi que du progrès de l'enquête et des mesures prises pendant la période visée pour limiter les risques.

Non-contamination et sécurité pas mise en péril

52. (1) L'établissement central qui démontre dans les conclusions de son enquête que les cellules, tissus ou organes en cause n'ont pas été contaminés ou que leur sécurité n'a pas été compromise en avise par écrit les établissements ayant reçu l'avis prévu aux articles 44 ou 48 et les informe que les cellules, tissus ou organes n'ont plus à être mis en quarantaine.

Copie de l'avis à retransmettre

(2) L'établissement qui n'est pas un établissement central et qui reçoit l'avis prévu au paragraphe (1) envoie copie à tout établissement auquel il a distribué des cellules, tissus ou organes en cause.

Contamination, sécurité mise en péril et incertitude

53. (1) L'établissement central qui démontre dans les conclusions de son enquête que l'ensemble ou une partie des cellules, tissus ou organes en cause ont été contaminés ou que leur sécurité a été compromise ou qu'il est impossible d'en avoir la certitude en avise par écrit les établissements ayant reçu l'avis prévu aux articles 44 ou 48 et les informe qu'ils ne peuvent pas distribuer les cellules, tissus et organes en cause.

Copie de l'avis à retransmettre

(2) L'établissement qui n'est pas un établissement central et qui reçoit l'avis prévu au paragraphe (1) envoie copie à tout établissement auquel il a distribué les cellules, tissus ou organes en cause.

Rapport d'enquête final au ministre

54. (1) Au terme de l'enquête, l'établissement central envoie au ministre un rapport d'enquête final circonstancié qui contient au moins les renseignements ou documents suivants :

- a) les conclusions de son enquête;
- b) le sort réservé aux cellules, tissus ou organes en cause;
- c) toute mesure corrective prise.

Sommaire du rapport final

(2) L'établissement central envoie à tout établissement ayant reçu l'avis prévu aux articles 44 et 48 un sommaire du rapport d'enquête final.

Envoi d'une copie du sommaire

(3) L'établissement qui reçoit le sommaire conformément au paragraphe (2) envoie copie à tout établissement auquel il a distribué les cellules, tissus ou organes en cause.

Dossiers de l'établissement central

59. L'établissement central tient, à l'égard des cellules, tissus et organes qu'il traite, des dossiers qui contiennent, entre autres, les renseignements et les documents suivants :

h) tout renseignement ou document sur tout accident, manquement ou effet indésirable signalé à l'égard des cellules, tissus ou organes prélevés sur le donneur et mis en banque ou distribués par l'établissement central ainsi que sur l'enquête connexe, s'il y a lieu, et sur les mesures correctives prises.

Archivage — 10 ans après transplantation

62. (2) L'établissement conserve les dossiers contenant les renseignements et documents ci-après pendant une période de dix ans suivant la date de leur création :

- a)* les renseignements et documents visés aux alinéas 59*h)* et 60*f)*;
- b)* les rapports des vérifications prévues à l'article 76, s'il y a lieu.

2 Procédures générales régissant la déclaration des effets indésirables

2.1 Déclaration des effets indésirables

Conformément aux articles 51 et 54 du Règlement¹, les établissements centraux qui enquêtent sur un effet indésirable concernant les CTO pour lesquels ils sont responsables du traitement, doivent présenter à la DPSC les rapports suivants sur les effets indésirables graves imprévus soupçonnés d'être liés à la transmission d'une maladie infectieuse ou de son agent :

- a) un rapport préliminaire dans les 24 heures suivant le début de l'enquête;
- b) un rapport de suivi présenté 15 jours après le début de l'enquête et, par la suite, tous les 15 jours;
- c) un rapport final sur les conclusions de l'enquête.

Le format privilégié de présentation des effets indésirables pour les établissements centraux est le suivant :

- Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie (voir section 3 du présent document).

Les établissements centraux doivent attribuer un numéro de rapport unique à chaque cas d'effet indésirable qui leur est signalé.

2.1.1 Rapport préliminaire (Rapport initial)

Conformément à l'alinéa 51(2)a) du Règlement¹, dans les vingt-quatre heures suivant le début de l'enquête, l'établissement central doit déclarer à la DPSC tous les renseignements disponibles concernant l'effet indésirable grave imprévu soupçonné d'être lié à la transmission d'une maladie infectieuse ou de son agent. Les renseignements fournis dans ce rapport pourraient comprendre, sans s'y limiter, le nom de la maladie infectieuse soupçonnée et/ou de son agent, la description des CTO, le nombre de receveurs potentiellement affectés et le code d'identification du ou des donneurs (s'ils sont connus).

L'établissement central doit envoyer à la DPSC un formulaire de déclaration pour chaque receveur affecté par l'effet indésirable. Voir la section 3 du présent document d'orientation pour de plus amples renseignements.

2.1.2 Rapports de suivi

Conformément à l'alinéa 51(2)b) du Règlement¹, dans les 15 jours suivants le début de l'enquête et, par la suite, tous les 15 jours jusqu'au dépôt du rapport final, l'établissement central doit fournir à la DPSC un rapport faisant état de tous nouveaux renseignements concernant l'effet indésirable grave imprévu ainsi que du progrès de l'enquête pendant la période visée et des mesures prises pour limiter les risques. Ce rapport de suivi doit également comprendre tant des renseignements cliniques (p. ex., l'évolution de l'état du patient; l'issue de l'infection, si elle est connue; les conclusions de l'exploration clinique) ainsi que des renseignements concernant l'identification de la cause première de l'infection (p. ex., la source de la contamination ou la façon dont la contamination a été écartée, les mesures prises).

2.1.3 Rapport final

Au terme de l'enquête, l'établissement central doit fournir un rapport final à la DPSC, selon l'article 54 du Règlement¹. Le rapport final doit être exhaustif et indiquer les résultats de l'enquête. Il devrait comprendre les conclusions, préciser tout agent infectieux, indiquer les résultats des essais effectués, le suivi et les mesures correctives qui ont été prises et les renseignements sur la conciliation et le sort réservé aux CTO en cause (nombre de CTO traités, distribués, transplantés, mis en quarantaine, détruits).

2.2 Notification, mesure à prendre et mise en quarantaine par les établissements

Les exigences relatives à la déclaration des effets indésirables énoncées à l’alinéa 51(1)b) du Règlement¹ sont reliées à une série de mesures d’atténuation du risque que l’établissement central est tenu de prendre en vertu de l’article 48 du Règlement¹, lorsqu’il y a lieu de croire qu’un effet indésirable s’est produit relativement aux CTO pour lesquels l’établissement central est responsable du traitement. Le Règlement¹ prévoit que l’établissement central qui découvre ou soupçonne qu’un effet indésirable imprévu s’est produit, doit prendre les mesures précisées à l’article 48 du Règlement¹ comme suit :

2.2.1 Mise en quarantaine par l’établissement central

Conformément à l’alinéa 48(1)a) du Règlement¹, l’établissement central doit mettre en quarantaine tous les CTO en cause pour lesquels il est responsable du traitement. La mise en quarantaine s’étendra habituellement au minimum à tous les CTO provenant du même donneur. Toutefois, si l’enquête révèle d’autres causes éventuelles, la mise en quarantaine peut s’appliquer également à d’autres CTO.

2.2.2 Avis donné par l’établissement central

Selon l’alinéa 48(1)b) du Règlement¹, l’établissement central est également tenu d’envoyer un avis, tel qu’il est prévu au paragraphe 48(2) du Règlement¹ (voir également la section 2.2.2.1 du présent document), aux établissements suivants :

- a) l’établissement qui a importé les CTO, s’il y a lieu;
- b) l’établissement central qui l’a informé de la disponibilité du donneur concerné, s’il y a lieu. Par exemple, une banque de tissus doit informer l’organisation de dons d’organes (ODO, un autre établissement central), si le donneur lui a été référé par l’ODO;
- c) l’établissement central qu’il a informé de la disponibilité du donneur concerné, s’il y a lieu. Par exemple, si un ODO est informé d’un effet indésirable imprévu après une transplantation, il doit informer les établissements centraux, tels que les banques de tissus, auxquels il a référé le donneur, étant donné que les tissus peuvent porter le même agent de la maladie infectieuse;
- d) tout établissement auquel il a distribué les CTO en cause.

2.2.2.1 Contenu de l’avis

Selon le paragraphe 48(2) du Règlement¹, l’avis doit contenir les renseignements suivants :

- a) La description de l’effet indésirable. Les renseignements utiles peuvent contenir une description des signes et des symptômes, la relation temporelle avec la transplantation, les résultats des tests de laboratoire pertinents.
- b) L’explication de la manière dont la sécurité des CTO en cause a pu être compromise, si elle est connue.
- c) Les codes d’identification des donneurs des CTO en cause. Ce point est important pour que les établissements puissent savoir les CTO qui doivent être mis en quarantaine.
- d) Le nom de toute maladie transmissible soupçonnée ou de son agent, s’ils sont connus. Si la maladie ou son agent n’ont pas été identifiés, il serait utile de connaître les maladies et les agents qui sont soupçonnés et/ou les résultats préliminaires (coloration Gram, etc.).
- e) Un énoncé demandant que tous les CTO en cause soient mis en quarantaine immédiatement et jusqu’à nouvel ordre de l’établissement central et précisant d’autres mesures correctives qui doivent être prises.

2.2.3 Mesure à prendre par les établissements sur réception d'un avis

Conformément à l'article 49 du Règlement¹, l'établissement qui n'est pas un établissement central et qui reçoit un avis ou la copie d'un avis, tel qu'il est prévu à l'article 48 du Règlement¹, doit immédiatement prendre les mesures suivantes :

- a)* Mettre en quarantaine tous les CTO en cause (tous les CTO pour lesquels des codes d'identification ont été indiqués dans l'avis) qu'il a en sa possession.
- b)* Envoyer copie de l'avis à tout établissement auquel il a distribué des CTO en cause. Cet avis permet de s'assurer que l'obligation de mettre en quarantaine tous les CTO qui peuvent avoir été compromis est transmise à tous les établissements de la chaîne d'approvisionnement. Il importe que tous les établissements ayant en leur possession des CTO en cause soient informés de la nécessité de les mettre en quarantaine. Étant donné qu'il est possible qu'un établissement central ignore si des CTO ont été redistribués après leur livraison à un établissement donné, il incombe donc à chaque établissement de faire suivre l'avis là où ils ont pu avoir envoyé les CTO.

2.2.4 Enquête menée par l'établissement central

De plus, conformément à l'alinéa 48(1)c) du Règlement¹, l'établissement central qui découvre ou soupçonne qu'un effet indésirable imprévu est associé à des CTO doit procéder immédiatement à une enquête sur l'effet indésirable. L'article 51 du Règlement¹ fournit une description détaillée de l'enquête.

2.3 Dossiers

Conformément aux articles 55 à 63 du Règlement¹, tous les établissements centraux doivent tenir des dossiers relativement aux CTO pour lesquels ils sont responsables du traitement. Les établissements centraux doivent conserver tous les renseignements ou documents sur les effets indésirables ainsi que sur l'enquête connexe et sur les mesures correctives prises, pendant une période de 10 ans suivant la date de leur création [alinéas 59h) et 60f)].

3 Comment remplir le Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie

Les établissements centraux doivent soumettre dûment rempli le Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie par télécopieur au bureau national de Canada Vigilance au numéro 613-957-0335 (se référer à l'annexe 3 du présent document). Le Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie est disponible sur le site Web de Santé Canada à l'adresse suivante :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/ar-ei_indus_form-fra.php

Le Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie contient des directives précises sur la façon de le remplir. Ces directives doivent être suivies pour éviter tout retard du traitement de la déclaration des effets indésirables.

En plus des directives fournies sur le formulaire de déclaration, les lignes directrices générales suivantes sont également fournies aux établissements centraux qui remplissent une déclaration des effets indésirables à soumettre à la DPSC.

- a) Le Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie devrait être utilisé pour le rapport préliminaire (initial), les rapports de suivi et le rapport final présentés à la DPSC. Un formulaire de déclaration pour chaque receveur affecté devrait être fourni à la DPSC.
- b) Les rapports de suivi et finals devraient comprendre un Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie ainsi que le document d'enquête. Tous les renseignements mis à jour sur le formulaire de déclaration et sur le document d'enquête devraient être clairement indiqués. Les mesures prises dans le cadre de l'enquête doivent être présentées par ordre chronologique dans le document d'enquête.
- c) Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie – **Case A5** (N° de déclaration de l'établissement central) : Si le cas signalé fait partie d'un ensemble, on doit l'indiquer sur le formulaire de déclaration et faire un renvoi aux autres numéros de déclaration, s'il y a lieu. Comme il est mentionné ci-dessus, un formulaire de déclaration pour chaque receveur affecté devrait être fourni à la DPSC. Chaque receveur affecté devrait être représenté par un numéro de déclaration unique de l'établissement central.
- d) Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie – **Cases C6 à C8** (Effet indésirable) : Fournir tous les renseignements sur l'effet indésirable. Ces renseignements peuvent comprendre les tests d'évaluation préliminaire du donneur, les résultats des cultures effectuées avant et après traitement, les résultats des tests de laboratoire ou d'autres explorations cliniques, une description des tableaux cliniques et de la relation temporelle avec la transplantation, les signes et les symptômes, la présence de médicaments concomitants ou de problèmes de santé, etc. Les renseignements devraient également comprendre le nom de toute maladie transmissible soupçonnée ou de son agent, s'ils sont connus. Si la maladie ou son agent n'ont pas été identifiés, il serait utile de connaître les maladies et les agents soupçonnés et/ou les résultats préliminaires (coloration Gram, symptômes cliniques, etc.).
- e) Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie – **Section D** (Produits de santé) : Dans certaines circonstances, plus d'un produit peut être soupçonné être à l'origine de l'infection (p. ex., plus d'un CTO, transfusion sanguine concomitante ou immunosuppresseur). Ces produits doivent également être identifiés en tant que produits suspects sur le même formulaire.
- f) Des pages additionnelles peuvent être annexées au Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie, si on a besoin de plus d'espace.

Annexe 1 Glossaire : définitions et terminologie

Accident¹

Événement imprévu qui n'est pas imputable à une inobservation des procédures d'opération normalisées ou des règles de droit applicables et qui peut compromettre la sécurité des receveurs de cellules, tissus ou organes ou la sécurité, l'efficacité ou la qualité de cellules, tissus ou organes.

Cellule¹

Unité fondamentale biologique de l'organisme humain destinée à la transplantation.

Code d'identification du donneur¹

Code numérique ou alphanumérique unique qui, en application de l'article 56, est attribué au donneur par l'établissement central et qui permet d'associer au donneur chaque cellule, tissu, organe ou partie de ceux-ci.

Donneur¹

Personne vivante ou décédée sur laquelle des cellules, tissus ou organes sont prélevés.

Effet indésirable¹

Réaction négative du receveur aux cellules, tissus ou organes transplantés. Est également visée par la présente définition la transmission d'une maladie ou de son agent.

Effet indésirable grave¹

Effet indésirable qui entraîne l'une des conséquences suivantes pour le receveur :

- a)* son hospitalisation ou la prolongation de celle-ci;
- b)* une incapacité importante ou persistante;
- c)* une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale visant à prévenir une incapacité importante ou persistante;
- d)* la mise en danger de sa vie;
- e)* sa mort.

Encart informatif¹

Document établi par l'établissement central qui accompagne les cellules, tissus ou organes.

Établissement¹

Personne, société, entité non dotée de la personnalité morale ou toute partie de celles-ci, qui exerce l'une des activités ci-après relativement à des cellules, tissus ou organes :

- a)* l'importation;
- b)* le traitement;
- c)* la distribution;
- d)* la transplantation.

Établissement central¹

L'un des établissements suivants :

- a)* sous réserve de l'alinéa b), dans le cas de l'organe provenant d'un donneur décédé, l'organisation de dons d'organes concernée;
- b)* dans le cas de vaisseaux prélevés avec un organe qui ne sont pas transplantés simultanément avec celui-ci, la banque de tissus;

- c) dans le cas de l'organe provenant d'un donneur vivant ou de cellules lymphohématopoïétiques non mises en banque, l'établissement où se fait la transplantation;
- d) dans le cas de cellules lymphohématopoïétiques mises en banque ou de tissus, la banque de cellules ou de tissus concernée;
- e) dans le cas d'îlots de Langerhans, l'établissement qui en effectue la préparation en vue d'une transplantation.

Évaluation préliminaire du donneur¹

Évaluation fondée sur les antécédents médicaux et sociaux du donneur, sur son examen physique, sur les résultats des actes médicaux accomplis en vue d'un diagnostic et, s'il y a lieu, sur les conclusions de l'autopsie.

Homologue¹

Qualifie les cellules, tissus ou organes qui conservent leur fonction première après la transplantation.

Manipulation minimale¹

- a) S'agissant de tissus structuraux, traitement ne modifiant pas leurs propriétés originales qui sont essentielles à leur rôle prévu en matière de réparation, de reconstruction ou de remplacement;
- b) s'agissant de cellules et de tissus non structuraux, traitement ne modifiant pas leurs propriétés biologiques qui sont essentielles à leur rôle prévu.

Manquement¹

Inobservation des procédures d'opération normalisées ou des règles de droit applicables pouvant compromettre la sécurité des receveurs de cellules, tissus ou organes ou la sécurité, l'efficacité ou la qualité de cellules, tissus ou organes.

MedEffet^{MC} Canada

Le programme MedEffet^{MC} Canada a été créé par la Direction des produits de santé commercialisés de Santé Canada dans les buts suivants :

- a) permettre l'accès centralisé à des informations fiables et pertinentes sur l'innocuité des produits de santé à mesure qu'elles sont disponibles en les regroupant dans un portail facile à trouver, avec une adresse facile à retenir. Ce portail fournira l'accès aux avis, mises en garde et retraits de Santé Canada, au Bulletin canadien sur les effets indésirables (BCEI) et à la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance;
- b) fournir aux professionnels de la santé et aux consommateurs les moyens les plus simples et les plus efficaces possibles de remplir et de transmettre leurs rapports sur les effets indésirables par Internet, téléphone, télécopieur ou courrier; et
- c) sensibiliser la population à l'importance de signaler à Santé Canada les effets indésirables et mettre en relief le rôle que jouent ces informations dans la détection et la divulgation des risques potentiels.

Norme générale¹

Norme nationale du Canada CAN/CSA-Z900.1, intitulée *Cellules, tissus et organes destinés à la transplantation et à la reproduction assistée : exigences générales*, avec ses modifications successives.

Organe¹

Organe plein humain destiné à la transplantation totale ou partielle et qui est censé reprendre ses fonctions spécifiques après la revascularisation et la reperfusion. Sont également visés les vaisseaux qui sont prélevés avec l'organe en vue d'une transplantation d'organes.

Procédures d'opération normalisées¹

Composante du système d'assurance de la qualité comprenant des instructions qui prévoient les procédés et procédures applicables aux activités de l'établissement.

Programme de surveillance des effets indésirables Canada Vigilance

Le Programme de surveillance des effets indésirables Canada Vigilance est le programme de Santé Canada qui recueille et évalue les déclarations d'effets indésirables concernant les produits de santé commercialisés suivants : produits pharmaceutiques, produits biologiques (y compris les produits sanguins fractionnés et les vaccins diagnostiques et thérapeutiques), les produits de santé naturels, les produits radiopharmaceutiques et les cellules, les tissus et les organes. Canada Vigilance est un programme de MedEffet^{MC} Canada et est géré par la Direction des produits de santé commercialisés.

Tissu¹

Groupe fonctionnel de cellules humaines destiné à la transplantation. Sont aussi visés les cellules et les tissus énumérés à la définition de « tissu » à l'article 3.1 de la norme générale, à l'exception de ceux indiqués aux alinéas g) et l).

Traitement¹

L'une des activités ci-après relativement à des cellules, tissus ou organes :

- a)* l'évaluation préliminaire du donneur;
- b)* l'examen du donneur;
- c)* l'évaluation de l'admissibilité du donneur;
- d)* le prélèvement, à l'exception du prélèvement d'organes et d'îlots de Langerhans;
- e)* après le prélèvement, la prise des mensurations des cellules, tissus ou organes et leur mise à l'essai;
- f)* la préparation, à l'exception de la préparation d'organes en vue d'une transplantation;
- g)* la préservation;
- h)* la mise en quarantaine;
- i)* la mise en banque;
- j)* l'emballage et l'étiquetage.

Transplantation¹

Le transfert de cellules, tissus ou organes dans un receveur.

Annexe 2 Références

¹Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation, DORS/2007-118.

²Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes - Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation, (2009). Disponible sur le site Web site de Santé Canada à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/reg-init/cell/cto_gd_ld-fra.php

³CDC. Investigation of Rabies Infections in Organ Donor and Transplant Recipients — Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. *MMWR*. 2004;53:586–589.

⁴Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ et al. Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1103-1111.

Annexe 3 Coordonnées des ressources

Le mode privilégié pour transmettre les déclarations des effets indésirables concernant les CTO est le **télécopieur**. Toutes les déclarations des effets indésirables doivent être envoyées à :

Programme Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney
Indice postal : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Téléphone : 613-957-0337

Télécopieur : 613-957-0335

Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca (NE PAS SOUMETTRE LES DÉCLARATIONS PAR COURRIEL)

Accès à l'information

Pour les demandes concernant les copies de déclarations sur les effets indésirables, veuillez consulter le site Web de l'Accès à l'information à l'adresse : http://www.tbs-sct.gc.ca/gos-sog/atip-airp/index_f.asp

Annexe 4 Programmes de déclaration d'effets indésirables

Santé Canada et ses partenaires font la collection de déclarations d'effets indésirables afin de surveiller les risques pour la santé et la sécurité liés à la vente et à l'utilisation de nombreux produits. Afin d'éviter des délais de déclaration, il est important de diriger les déclarations au programme relié au domaine d'expertise correspondant. Pour de plus amples informations sur la déclaration des effets indésirables relatifs aux produits qui ne sont pas visés par le présent document d'orientation, veuillez vous référer au site Web et au tableau ci-dessous. Toutes les déclarations des effets indésirables concernant les CTO doivent être soumises au bureau national de Canada Vigilance (voir l'annexe 3 du présent document).

Déclaration d'effet indésirable relié à un produit :

<http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/reaction-fra.php>

Tableau 1 : Programmes de déclaration d'effets indésirables

Produits	Programme
Aliments	Bureau de la salubrité et des rappels des aliments de l'Agence canadienne d'inspection des aliments
Cosmétiques	Programme des cosmétiques de la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Dispositifs émettant des radiations	Bureau de la protection contre les rayonnements des produits cliniques et de consommation de la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Essais cliniques sur des produits biologiques et radiopharmaceutiques	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de la Direction générale des produits de santé et des aliments
Essais cliniques sur des produits de santé naturels	Direction des produits de santé naturels de la Direction générale des produits de santé et des aliments
Essais cliniques sur des produits pharmaceutiques	Direction des produits thérapeutiques de la Direction générale des produits de santé et des aliments
Instruments médicaux	Inspectorat des produits de santé et des aliments
Médicaments du Programme d'accès spécial	Programme d'accès spécial - Direction des produits thérapeutiques de la Direction générale des produits de santé et des aliments
Médicaments et produits de santé naturels destinés aux animaux	Direction des médicaments vétérinaires de la Direction générale des produits de santé et des aliments
Pesticides	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Produits biologiques vétérinaires	Section des produits biologiques vétérinaires de l'Agence canadienne d'inspection des aliments
Produits de consommation	Bureau de la sécurité des produits de consommation de la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Produits de santé commercialisés : les médicaments vendus sur ordonnance ou en vente libre, les produits biologiques (y compris les produits biotechnologiques, les produits sanguins obtenus par fractionnement et par recombinaison, ainsi que les vaccins utilisés à des fins thérapeutiques ou de diagnostic), les produits de santé naturels et les produits radiopharmaceutiques	Programme de surveillance des effets indésirables Canada Vigilance de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Sang et les composants sanguins	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de la Direction générale des produits de santé et des aliments
Vaccins destinés aux humains à des fins d'immunisation préventive	Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation de l'Agence de santé publique du Canada