LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DES ÉTABLISSEMENTS DE CELLULES, TISSUS ET ORGANES

Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'adoption Date de révision Date de la dernière révision	06/18/2013 08/26/2013 05/31/2018

Ligne directrice de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada	Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments : • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. Direction générale des produits de santé et des aliments

© Ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2012

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada – Publications
Immeuble Brooke Claxton, IA : 0913A
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Téléphone : 613-954-5995
Télécopieur : 613-941-5366

Also available in English under the following title:
Guidance Document for Cell, Tissue and Organ Establishments: Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation

H164-240/2018F-PDF
ISBN 978-0-660-27137-8

Date d'adoption : Le 18 Juin 2013. Date de révision : Le 11 mai 2018

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices 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 scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation 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 la ligne directrice, et ce, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité et/ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 5
Objectifs de la politique 5
Portée et champ d'application 5
Contexte 5
Norme nationale du Groupe CSA 6
Acronymes 7
Directive sur la mise en œuvre 8
Définitions (article 1 du Règlement sur les CTO) 8
Champ d'application (articles 2 et 3 du Règlement) 13
Interdiction (article 4 du Règlement sur les CTO) 17
Enregistrement (articles 5 à 14 du Règlement sur les CTO) 17
Établissement central (article 15 du Règlement sur les CTO) 26
Traitement (articles 16 à 27 du Règlement sur les CTO) 29
Emballage et étiquetage (articles 28 à 33 du Règlement sur les CTO) 55
Mise en quarantaine (article 34 du Règlement sur les CTO) 66
Conservation (articles 35 à 39 du Règlement sur les CTO) 67
Distribution exceptionnelle (articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO) 69
Enquêtes et rapports concernant les accidents, manquements et effets indésirables (articles 43 à 54 du Règlement sur les CTO) 71
Dossiers (articles 55 à 63 du Règlement sur les CTO) 82
Personnel, installations, équipement et produits (articles 64 à 69 du Règlement sur les CTO) 89
Système d'assurance de la qualité (articles 70 à 76 du Règlement sur les CTO) 92
Pouvoirs des inspecteurs (article 77 du Règlement sur les CTO) 96
Disposition transitoire (article 78 du Règlement sur les CTO) 97
Entrée en vigueur (article 79 du Règlement sur les CTO) 97
Annexes 99
Annexe 1 Arbre décisionnel pour aider à la catégorisation des CTO 99
Annexe 2 : Tests jugés appropriés et efficaces pour la détection des maladies infectieuses 99
Annexe 3 : Révision des mesures visant à traiter du risque potentiel de transmission du virus Zika par l'intermédiaire des cellules, des tissus et des organes humains 102

Introduction

Le Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation (Règlement sur les CTO ou Règlement) porte sur les exigences en matière de sécurité pour le traitement, la conservation, la tenue des dossiers, la distribution, l'importation, les enquêtes et rapports sur les manquements, les accidents et les effets indésirables. Le traitement inclut l'évaluation préliminaire du donneur; l'examen du donneur; l'évaluation de l'admissibilité du donneur; le prélèvement (sauf dans le cas des organes et des cellules des îlots de Langerhans); après le prélèvement, la prise des mensurations des cellules, tissus ou organes (CTO) et leur mise à l'essai; la préparation, à l'exception de la préparation d'organes en vue d'une transplantation; la préservation; la mise en quarantaine; la mise en banque; l'emballage et l'étiquetage. L'objet de ce Règlement est de mieux protéger la santé et la sécurité des transplantés canadiens.

Le Règlement sur les CTO est administré par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA), Santé Canada. Toute question concernant le Règlement sur les CTO ou la présente ligne directrice peut être envoyée par courriel à l'adresse suivante hc.bgtd.opic-bpci.dpbtg.sc@canada.ca.

Objectifs de la politique

Le but de ce cadre réglementaire est de réduire au minimum les risques éventuels pour la santé des receveurs canadiens de CTO. Cette ligne directrice fournit une interprétation du Règlement sur les CTO.

Portée et champ d'application

Le Règlement sur les CTO s'applique seulement aux CTO humains destinés à la transplantation. Les CTO ayant été donnés pour d'autres raisons, comme l'enseignement ou la recherche non clinique, ne sont pas visés par ce Règlement.

La présente ligne directrice décrit la portée du Règlement sur les CTO, de même que les activités qu'il régit. Ce document vise à être utilisé comme un important point de référence. En effet, il permettra aux lecteurs de déterminer si un produit et les activités liées à ce dernier sont assujettis au Règlement sur les CTO, et fournira des renseignements supplémentaires relativement aux exigences à respecter. Les exigences discutées dans ce document représentent les exigences de sécurité actuelles pour les CTO utilisés à des fins de transplantation. Cette ligne directrice remplace tout document précédent.

Le Règlement sur les CTO s'applique à toute personne ou à tout établissement qui manipule, traite, distribue ou importe au Canada des organes humains ou des cellules et tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale, et destinés à un usage homologue, à la transplantation chez une autre personne au Canada. Afin de bien comprendre ce Règlement, la Loi sur les aliments et drogues (LAD), de même que la plus récente version mise à jour de la Norme nationale du Canada intitulée Cellules, tissus et organes destinés à la transplantation et à la reproduction assistée (Norme nationale), devraient être consultés.

L'établissement est responsable de s'assurer qu'il a accès à la plus récente version mise à jour du Règlement sur les CTO, de la Norme nationale adoptée par renvoi ainsi que de la présente ligne directrice.

Contexte

L'objet de cette initiative réglementaire est de réduire au minimum les risques potentiels pour la santé des receveurs canadiens de CTO humains. Le Règlement sur les CTO porte sur les exigences en matière de sécurité à respecter dans le traitement et la manipulation de ces produits, ce qui contribuera à mieux protéger la santé et la sécurité des transplantés canadiens.

Le Règlement sur les CTO s'inspire de la Norme nationale et a été élaboré en suivant une approche de la gestion du risque et en utilisant l'information obtenue durant de vastes consultations avec les provinces, les territoires et de nombreux experts dans le domaine de la transplantation. La Norme nationale a été fournie comme modèle à d'autres pays dans le cadre de la coopération internationale en matière de réglementation.

Le Règlement sur les CTO renvoie directement à certains articles de la norme générale CAN/CSA Z900.1, intitulée Cellules, tissus et organes destinés à la transplantation et à la reproduction assistée : exigences générales, ainsi qu'à quatre des cinq sous-ensembles des normes s'appliquant à des organes et tissus particuliers (soit les normes relatives aux cellules lymphohématopoïétiques, aux organes pleins, aux tissus et aux tissus oculaires), ce qui les rend obligatoires. Il importe également de noter que les normes de l'Association canadienne de normalisation (CSA) portent sur divers aspects du processus de don et de transplantation. Toutefois, puisque le champ d'action de Santé Canada se limite à la sécurité des produits et à l'assurance de la qualité, chaque article de la Norme nationale auquel le Règlement sur les CTO renvoie a trait à la sécurité et à la qualité des CTO. Le Règlement ne renvoie pas aux articles de la Norme nationale qui concernent l'exercice de la médecine, puisque l'exercice de la médecine ne relève pas du champ de compétence du gouvernement fédéral.

Le Règlement sur les CTO énonce les exigences de sécurité relativement au traitement (incluant l'évaluation préliminaire des donneurs, les examens effectués sur ces derniers, la collecte et le prélèvement, la préservation, l'emballage, l'étiquetage, la mise en quarantaine); l'entreposage; la tenue des dossiers; la distribution; l'importation; la déclaration des manquements, des accidents et des effets indésirables et les enquêtes. L'objectif de ce Règlement consiste à maximiser la sécurité des CTO, en stipulant clairement les exigences de sécurité qui ont été adoptées à partir de la Norme nationale, les rendant ainsi obligatoires. La référence à la Norme nationale fournit un cadre de réglementation uniforme et axé sur la sécurité qui réduire au minimum les risques pour les Canadiennes et les Canadiens qui recevront des CTO.

Norme nationale du Groupe CSA

La trousse Z900 de la Norme nationale peut être obtenue en composant le 1-800-463-6727 ou en consultant le site web du Groupe CSA. Puisque le Règlement sur les CTO est fondé sur les normes nationales, tous les établissements de CTO qui sont tenus de se conformer aux articles du Règlement mentionnés dans la Norme nationale devront posséder la dernière version des normes nationales, et ce, afin d'avoir accès aux dernières exigences réglementaires. Ce Règlement incorpore par renvoi les normes applicables ainsi que leurs modifications successives. Les modifications apportées aux normes nationales seront envoyées aux établissements qui ont enregistré leur trousse auprès du Groupe CSA. Pour de plus amples renseignements sur l'enregistrement de vos normes nationales et la réception de mises à jour, veuillez consulter la page des normes du Service de mise à jour des normes du Groupe CSA.

Santé Canada a choisi d'asseoir le cadre de réglementation sur des normes puisque le domaine des CTO destinés à la transplantation continue de se transformer à mesure que la science évolue. La Norme nationale a été élaborée par un comité composé d'experts dans le domaine de la transplantation et d'intervenants intéressés, par voie de consensus, ce qui pourrait éventuellement améliorer la conformité des établissements.

Tous les intervenants jouent un rôle clé dans la mise à jour des normes. Chaque sous-élément de la Norme nationale comprend un formulaire « Proposition de modification », qui peut être utilisé par les intervenants pour soumettre des propositions de changements directement au Groupe CSA. Le Groupe CSA recommande que les renseignements suivants soient fournis, en plus du nom de la personne ressource, afin de faciliter l'évaluation des changements proposés :

- numéro de la norme/publication;
- numéros de l'article, du tableau et/ou de la figure pertinents;
- libellé de la modification proposée;
- justification relative au changement.

Acronymes

AQ	Assurance de la qualité
CMV	Cytomégalovirus
CQ	Contrôle de la qualité
CSA	Groupe CSA
CTO	Cellules, tissus et organes
DPSC	Direction des produits de santé commercialisés
DGROR	Direction générale de la règlementation des opérations et des régions (anciennement l'inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments)
HLA	Antigènes leucocytaires humains
HTLV	Virus humain T-lymphotrope
LAD	Loi sur les aliments et drogues
ODO	Organisation de dons d'organes
PON	Procédure d'opération normalisée
RAD	Règlement sur les aliments et drogues
RIM	Règlement sur les instruments médicaux
SAQ	Système d'assurance de la qualité
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
VEB	Virus Epstein-Barr
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VNO	Virus du Nil occidental

Directive sur la mise en œuvre

Dans cette ligne directrice, le terme « devrait » indique une recommandation formulée par Santé Canada. Lorsqu'une norme est recommandée, la décision concernant sa mise en application doit être fondée sur une analyse des risques et des avantages dans le contexte des activités de l'établissement. Veuillez noter que le Règlement sur les CTO spécifie des exigences de sécurité minimales pouvant être excédées par l'établissement.

Les énoncés qui figurent dans les encadrés ainsi que les définitions ci-après et les tableaux des exigences d'étiquetage aux sections 30 à 32 ont été extraits directement du Règlement sur les CTO.

Définitions (article 1 du Règlement sur les CTO)

Définitions

1. Les définitions qui suivent s'appliquent au présent Règlement.

Cette section est un glossaire des termes utilisés dans le Règlement sur les CTO. Toutes les définitions qui figurent dans l'article 1 de ce Règlement sont énoncées ci-après.

« accident »
« accident » 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.

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

« code d'identification du donneur »
« code d'identification du donneur » 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.

« directeur médical »
« directeur médical » Médecin ou dentiste qui est autorisé à exercer sa profession par les lois du lieu où est situé l'établissement où il fournit des soins médicaux ou dentaires et qui est responsable de l'application des procédures d'opération normalisées ainsi que des actes médicaux ou dentaires qui y sont effectués, selon le cas.

« directeur scientifique »
« directeur scientifique » Personne physique responsable de l'application des procédures d'opération normalisées de l'établissement ainsi que des procédures techniques qui y sont suivies.

« distribution »
« distribution » Ne vise pas la transplantation.

« distribution exceptionnelle »
« distribution exceptionnelle » Distribution faite en vertu des articles 40 à 42 de cellules, tissus ou organes qui n'ont pas été traités conformément au présent règlement.

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

« dossier de l'évaluation du donneur »
« dossier de l'évaluation du donneur » S'entend notamment de l'évaluation préliminaire du donneur, des résultats de l'examen du donneur, s'il y a lieu, des renseignements provenant de son dossier médical et de la copie du document faisant état de son consentement.

« effet indésirable »
« 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.

« effet indésirable grave »
« effet indésirable grave » 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.

« emballage extérieur »
« emballage extérieur » Emballage utilisé pour livrer, transporter ou expédier des cellules, tissus ou organes.

« emballage intérieur »
« emballage intérieur » Emballage qui est le plus proche des cellules, tissus ou organes et dont la surface extérieure n'est pas stérilisée.

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

L'expression « établi par l'établissement central » utilisée dans la définition d'« encart informatif » peut également indiquer que cet encart informatif est préparé par un établissement conformément aux procédures d'opération normalisées (PON) de l'établissement central.

« établissement »
« établissement » 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 central »
« établissement central » 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.

« étiquette extérieure »
« étiquette extérieure » Étiquette fixée à l'emballage extérieur.

« étiquette intérieure »
« étiquette intérieure » Étiquette fixée à l'emballage intérieur

« évaluation de l'admissibilité du donneur »
« évaluation de l'admissibilité du donneur » Évaluation fondée sur l'évaluation préliminaire du donneur et sur les résultats suivants :

a) dans le cas de cellules lymphohématopoïétiques, de tissus ou d'un organe prélevés sur un donneur vivant ou dans le cas de tissus prélevés sur un donneur décédé, les résultats de l'examen du donneur;
b) dans le cas d'un organe, d'îlots de Langerhans ou de peau fraîche prélevés sur un donneur décédé, les résultats de l'examen du donneur qui sont nécessaires au moment de la transplantation.

« évaluation préliminaire du donneur »
« évaluation préliminaire du donneur » 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.

« examen du donneur »
« examen du donneur » Mensurations ou essais en laboratoire auxquels sont soumis le donneur ou un prélèvement provenant de lui en vue de l'obtention des renseignements suivants :

a) l'existence passée ou présente d'une maladie transmissible ou de son agent;
b) tout renseignement sur sa compatibilité;
c) le niveau de fonctionnalité des cellules, tissus ou organes à prélever.

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

« Loi »
« Loi » La Loi sur les aliments et drogues.

« manipulation minimale »
« 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.

« manquement »
« manquement » 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.

« mise en banque »
« mise en banque » Conservation en stock par l'établissement central de cellules ou tissus traités qui sont disponibles pour la distribution ou la transplantation et qui sont jugés sécuritaires aux fins de transplantation.

« norme générale »
« norme générale » 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.

« norme sur les cellules lymphohématopoïétiques »
« norme sur les cellules lymphohématopoïétiques » Norme nationale du Canada CAN/CSA-Z900.2.5, intitulée Cellules lymphohématopoïétiques destinées à la transplantation, avec ses modifications successives.

« norme sur les organes »
« norme sur les organes » Norme nationale du Canada CAN/CSA-Z900.2.3, intitulée Organes pleins destinés à la transplantation, avec ses modifications successives.

« norme sur les tissus »
« norme sur les tissus » Norme nationale du Canada CAN/CSA-Z900.2.2, intitulée Tissus destinés à la transplantation, avec ses modifications successives.

« norme sur les tissus oculaires »
« norme sur les tissus oculaires »Norme nationale du Canada CAN/CSA-Z900.2.4, intitulée Tissus oculaires destinés à la transplantation, avec ses modifications successives.

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

« système d'assurance de la qualité »
« système d'assurance de la qualité » Ensemble coordonné d'activités de l'établissement concernant la sécurité des cellules, tissus ou organes et comportant notamment ce qui suit :

a) l'élaboration de procédures d'opération normalisées;
b) l'établissement d'une preuve écrite de la mise en application de ces procédures;
c) la prise de mesures de vérification de cette mise en application.

« tissu »
« tissu » 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).

« traitement »
« traitement » 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.

Prélèvement

En vertu du Règlement sur les CTO, un établissement central est chargé du prélèvement des cellules et des tissus. Dans le cas des organes, le prélèvement **n'est pas** perçu comme un traitement, et ne relève donc pas de l'établissement central. Le prélèvement d'organes est une intervention chirurgicale effectuée d'une manière qui est adaptée à l'organe du donneur et aux besoins du receveur, et est perçu comme faisant partie intégrante du domaine de l'exercice de la médecine. Puisque Santé Canada ne régit pas l'exercice de la médecine, le prélèvement d'organes et d'îlots de Langerhans n'entre donc pas dans la définition de traitement. Par exemple, le prélèvement d'un pancréas en vue d'un traitement ultérieur n'entre pas dans la définition de traitement, tandis que les activités associées à l'isolement d'îlots de Langerhans sont incluses dans cette définition (étant donné que ces activités sont considérées comme des activités de préparation en vue d'une transplantation).

Après le prélèvement, prise des mensurations des cellules, tissus ou organes et leur mise à l'essai

Ceci comprend, sans s'y limiter, la réalisation de tests bactériologiques et l'examen des résultats des biopsies de cellules, de tissus et d'organes, le cas échéant.

Préparation en vue d'une transplantation

L'établissement central est responsable de la préparation des cellules et des tissus destinés à la transplantation, à l'exception de la préparation finale effectuée par l'établissement de transplantation au moment de cette dernière. La préparation des cellules et des tissus peut comprendre, à titre d'exemple, la coupe ou la taille, la dissection, la centrifugation la lyophilisation et l'irradiation. L'extraction du plasma et des globules rouges à partir de cellules lymphohématopoïétiques, de même que d'autres activités faisant partie du traitement des cellules lymphohématopoïétiques avant leur cryopréservation, font aussi partie intégrante de la préparation. La préparation des organes destinés à la transplantation **n'est pas** perçue comme un traitement, et ne relève donc pas de l'établissement central. Tout comme nous l'avons indiqué ci-dessus pour le prélèvement, la préparation que subit un organe qui est destiné à la transplantation est adaptée à l'organe du donneur et aux besoins du receveur, et est donc perçue comme faisant partie intégrante du domaine de l'exercice de la médecine (cela inclut l'usage de solutions ou de dispositifs de perfusion). Comme Santé Canada ne réglemente pas l'exercice de la médecine, la préparation des organes destinés à la transplantation ne fait donc pas partie de la définition de traitement et des exigences connexes prévues dans le Règlement.

Tel que mentionné auparavant, le prélèvement d'un pancréas en vue d'un traitement ultérieur n'entre pas dans la définition de traitement, tandis que les activités associées à l'isolement d'îlots de Langerhans sont incluses dans cette définition (étant donné que ces activités sont considérées comme des activités de préparation en vue d'une transplantation). Outre cette seule distinction, les îlots de Langerhans sont régis selon les mêmes critères que ceux qui s'appliquent aux organes (p.ex. que les exigences concernant l'évaluation préliminaire et l'examen qui s'appliquent aux donneurs d'organes sont les mêmes que celles qui s'appliquent aux donneurs d'îlots de Langerhans).

Préservation

La préservation (p. ex. la cryopréservation, la lyophilisation, etc.) fait référence à l'acte ou au processus de préservation des cellules et tissus, ou le fait de les protéger contre la détérioration ou la dégradation avant leur utilisation à des fins de transplantation.

Mise en banque

La mise en banque, dans le contexte du présent Règlement, désigne la conservation **par un établissement central** des cellules et tissus (y compris les vaisseaux prélevés avec l'organe qui ne sont pas utilisés immédiatement durant la transplantation de l'organe avec lequel ils ont été distribués) lorsque ces cellules et tissus ont été traités

conformément au Règlement. Les cellules et tissus qui sont conservés par un importateur pour distribution ultérieure ou par un établissement final à des fins de transplantation après que l'établissement central les a mis en circulation ne sont pas considérés comme étant mis en banque.

La conservation des cellules lymphohématopoïétiques provenant de moelle osseuse ou de sang périphérique n'est pas considérée comme une mise en banque si le don est destiné au traitement d'un receveur désigné.

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

Définitions additionnelles pour les fins de la présente ligne directrice :

Importateur : Établissement qui amène des CTO ou facilite leur transfert d'une source étrangère située géographiquement à l'extérieur du Canada, et les distribue par la suite à des établissements à l'intérieur du Canada. Santé Canada ne considère pas qu'un établissement importe des CTO si ces derniers proviennent du Canada (par exemple d'une province ou d'un territoire différent). Si un établissement ne fait qu'expédier les CTO au nom d'un importateur, il n'est pas nécessaire que le transporteur s'enregistre en tant qu'importateur (p. ex., FedEx).

Établissement qui distribue en tant qu'intermédiaire : Établissement qui facilite la distribution subséquente d'un établissement à un autre de CTO ayant été jugés par un établissement central comme étant sécuritaires aux fins de la transplantation.

Établissement de prélèvement : Organisation affiliée au bâtiment dans lequel se déroule l'opération de prélèvement. Cet établissement diffère de l'équipe de prélèvement, qui effectue le prélèvement au nom d'un établissement central.

Champ d'application (articles 2 et 3 du Règlement)

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

Le degré de manipulation des cellules et tissus peuvent varier grandement : des cellules et tissus peuvent ne faire l'objet que d'une manipulation minimale (p. ex. les tissus oculaires, les tissus frais congelés, etc.), d'autres peuvent subir une manipulation plus que minimale (p. ex. les cellules qui font l'objet d'une expansion ex vivo, d'une différentiation, d'une technique d'ADN recombinant, etc.).

Les CTO qui sont destinés à la transplantation sont généralement prélevés chez un donneur dans un état fonctionnel, et l'on prévoit qu'ils conserveront la même fonction chez le receveur, à condition que des mesures soient prises au cours du traitement afin de préserver leur intégrité et leur fonctionnalité. Puisque le Règlement sur les CTO est fondé principalement sur la sécurité et ne contient pas d'exigences pour l'évaluation de l'efficacité clinique, il est perçu comme adéquat uniquement pour les tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale et, par conséquent, qui sont plus susceptibles de conserver leur intégrité et leur fonctionnalité au cours du traitement.

Un tissu structural n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale, telle que définie dans l'article 1 du Règlement sur les CTO, doit encore posséder les caractéristiques qui lui permettent d'exercer sa fonction de reconstruction, de réparation ou de remplacement. Ainsi, la séparation du tissu structural en éléments dont les caractéristiques relatives à la reconstruction, à la réparation ou au remplacement ne sont pas altérées, est jugé comme n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale. De même, l'extraction ou la séparation de cellules du tissu structural, dont les caractéristiques restantes concernant la reconstruction, la réparation ou le remplacement sont non altérées, sont aussi considérées comme étant une manipulation minimale. Voici d'autres exemples d'interventions qui seraient jugées comme une manipulation minimale : la coupe ou la taille, la dissection, le broyage et le façonnage, la désinfection par trempage dans une solution antibiotique, la stérilisation au moyen de

l'oxyde d'éthylène ou de rayons gamma, la séparation de cellules, la lyophilisation, la préservation (p. ex. la cryopréservation, la congélation, le refroidissement et la préservation chimique).

Pour être jugés comme n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale et être visés par le Règlement sur les CTO, les tissus structuraux ne doivent pas avoir reçu de traitement qui **modifie les caractéristiques originales contribuant de façon importante à l'utilité du tissu aux fins de la reconstruction, de la réparation ou du remplacement.** Une caractéristique du tissu est « originale » si elle est présente dans le tissu du donneur et elle est « importante » si elle peut avoir une influence notable sur le rendement du tissu lorsque ce dernier est utilisé pour une reconstruction, une réparation ou un remplacement.

Une cellule n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale ou un tissu non structural doit quand même posséder les caractéristiques biologiques (et ainsi une fonctionnalité ou une intégrité éventuelle) qui contribuent à leur utilité prévue. Actuellement, les traitements qui sont considérés comme des manipulations minimales comprennent les techniques de séparation cellulaire, comme la séparation par gradients de densité, le retrait sélectif des lymphocytes B, des plaquettes ou des globules rouges, la sélection cellulaire pour enrichir le produit en cellules CD34+ et la centrifugation. Au nombre des autres procédés considérés comme des manipulations minimales figurent la lyophilisation, la cryopréservation et la congélation. Il convient de noter que la dissociation des îlots de Langerhans par digestion d'enzymatique du pancréas avant leur isolement est actuellement considérée comme une manipulation minimale, car des essais cliniques ont déjà montré que ces cellules conservent leur fonction biologique. Les établissements doivent aviser Santé Canada avant de soumettre des îlots de Langerhans à d'autres manipulations avant leur transplantation (p. ex. expansion cellulaire, ajout de médicaments, d'hormones ou de cytokines). Les établissements doivent également aviser Santé Canada avant d'avoir recours à la digestion enzymatique pour isoler d'autres types de cellules. L'annexe 1 présente un arbre décisionnel pour aider à déterminer si une cellule ou un tissu sont visés par le Règlement sur les CTO.

Il est reconnu qu'il est difficile, dans certains cas, de catégoriser les cellules et les tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale ou qui ont fait l'objet d'une manipulation plus que minimale; les décisions devront être prises au cas par cas, après un examen du processus de fabrication et/ou des données cliniques fournies pour appuyer leur usage prévu.

Les questions concernant la classification des CTO peuvent être envoyées à Santé Canada à l'adresse courriel suivante : hc.bgtd.opic-bpci.dpbtg.sc@canada.

Afin de déterminer quels CTO sont assujettis au Règlement, les cellules et les tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale pourraient être catégorisés de façon additionnelle selon d'autres critères. Par exemple, afin d'être visés par le présent Règlement, les tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale ne doivent répondre à aucun des critères précisés dans l'article 3 du Règlement. Ainsi, ce Règlement ne s'applique qu'aux cellules et tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale qui répondent à **tous** les critères qui suivent :

a) ils doivent être destinés à un usage allogénique, ce qui comprend les CTO qui sont donnés aux fins d'utilisation par la famille des donneurs;
b) ils doivent être destinés à un usage homologue (c.-à-d. ils doivent être utilisés afin d'accomplir la même fonction chez le receveur qu'ils avaient chez le donneur);
c) ils ne doivent pas avoir d'effet systémique et dépendre de leur activité métabolique pour leur fonction principale, à l'exception des cas précisés à l'alinéa 3(1)d) de ce Règlement;
d) ils **ne doivent pas** être combinés à des produits non cellulaires ou non tissulaires, tels que des éléments artificiels utilisés aux fins d'ingénierie tissulaire;
e) leur sécurité et leur efficacité doivent déjà avoir été établies dans le cadre d'une utilisation antérieure ou d'études cliniques.

Il est à noter que les CTO pour usage autologue ne sont pas visés par le Règlement sur les CTO. Pour cette raison, ils ne sont pas examinés de façon détaillée dans la présente ligne directrice.

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 homologue;

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.

Non-application - règlements

(2) Les autres règlements pris en vertu de la Loi ne s'appliquent pas aux cellules, tissus et organes visés par le présent règlement.

Tous les CTO destinés à la transplantation sont régis conformément à la LAD, qui autorise la prise de règlements spécifiques pour différents types de produits. Bien que tous les CTO destinés à la transplantation présentent des risques inhérents de maladies infectieuses, ces derniers varient grandement lorsque d'autres critères sont appliqués. Par conséquent, les CTO sont assujettis à divers règlements qui ont été élaborés en vertu de la LAD.

En général, les cellules et les tissus sont exclus du Règlement sur les CTO s'ils répondent à un ou plusieurs des critères qui suivent :

a) ils font l'objet d'une manipulation plus que minimale;

b) ils sont destinés à un usage non homologue (c.-à-d. leur fonction chez le receveur ne sera pas la même que chez le donneur, ou il n'y a pas suffisamment de données montrant que la fonction prévue est une caractéristique inhérente des CTO);

c) ils ont un effet systémique et dépendent de leur activité métabolique pour exercer leur fonction principale, 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;

d) ils sont combinés à des produits non tissulaires tels que des éléments artificiels utilisés en génie tissulaire;

e) ils sont présentement utilisés lors d'essais cliniques sur des sujets humains afin d'établir leur sécurité et leur efficacité avant qu'ils ne soient utilisés dans la pratique clinique courante (p. ex. certains nouveaux produits de thérapie génique ou cellulaire n'ont pas été utilisés dans des conditions cliniques pendant une assez longue période et en quantités suffisantes pour qu'on puisse établir leur sécurité et leur efficacité dans le cadre de l'utilisation prévue).

f) ils sont actuellement régis en tant que médicaments ou instruments en vertu d'autres règlements.

Il est important de souligner que, bien que les cellules et les tissus destinés à un usage autologue ne soient pas visés par le Règlement sur les CTO, les cellules et les tissus autologues ou allogéniques destinés à la transplantation ou à la procréation assistée qui répondent aux critères ci-dessus peuvent être assujettis à des lois fédérales telles que la LAD et la Loi sur la procréation assistée, ainsi qu'à leurs règlements respectifs.

Contrairement à ce qui se passe quand des organes et des cellules et tissus ne font l'objet que d'une manipulation

minimale, une manipulation plus que minimale des cellules et des tissus peut comprendre l'ajout d'une vaste gamme de substances ou le prélèvement d'éléments biologiques au cours du traitement. Cette situation pourrait éventuellement modifier leur sécurité ainsi que les caractéristiques originales ou biologiques qui contribuent à leur utilité prévue. Ainsi, des essais cliniques ou des essais expérimentaux sur les humains peuvent être nécessaires afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de ces produits.

En ce qui concerne les cellules et les tissus destinés à un usage qui n'est généralement pas considéré comme homologue, les promoteurs seront tenus de fournir des données prouvant qu'il s'agit d'un usage homologue. Santé Canada a le pouvoir d'exiger des renseignements concernant toute caractéristique pertinente qu'un produit doit conserver pour être considéré comme homologue lorsqu'il est distribué pour une indication particulière. Le Ministère peut notamment exiger des preuves à l'appui du maintien de ces caractéristiques et de leur contribution à toute allégation concernant le produit. En outre, il peut également exiger des preuves que le produit peut exercer efficacement la fonction proposée de façon sécuritaire.

Tel que mentionné ci-dessus, les cellules et les tissus ne sont pas visés par le présent Règlement s'ils possèdent un effet systémique et comptent sur leur activité métabolique pour exercer leur fonction principale. Lorsqu'elle est appliquée aux tissus et aux cellules, une fonction systémique peut être interprétée comme une « conséquence ou un effet qui soit est de nature générale, soit survient dans un site éloigné ou non lié à l'emplacement des CTO ». Un excellent exemple de cette situation est la transplantation de cellules capables de produire et de sécréter des hormones qui agissent sur diverses cellules dans le corps. En général, les cellules et les tissus qui possèdent un effet systémique s'appuient sur leur activité métabolique (p. ex. la production d'hormones et d'autres substances) pour exercer leur fonction principale.

Bien que les cellules et les tissus qui possèdent un effet systémique soient exclus du Règlement sur les CTO, certaines cellules qui répondent à ce critère ont été exemptées de cette exclusion. Par conséquent, les cellules des îlots de Langerhans et les cellules lymphohématopoïétiques provenant de la moelle osseuse, du sang périphérique et du sang de cordon ombilical, sont assujetties au Règlement sur les CTO, bien qu'elles aient un effet systémique et qu'elles dépendent de leur activité métabolique pour exercer leur fonction principale. L'exemption de ces cellules de l'exclusion est fondée sur le fait que leur sécurité et leur efficacité ont déjà été prouvées à l'aide d'essais cliniques et/ou de pratiques établies.

Les cellules des îlots de Langerhans et les cellules lymphohématopoïétiques provenant de la moelle osseuse, du sang périphérique et du sang du cordon ombilical seront uniquement assujetties au Règlement sur les CTO si elles n'ont fait l'objet que d'une manipulation minimale, c.-à-d. que leur traitement ne comprend que des procédures qui sont utilisées pour la digestion à partir du pancréas, et pour la purification de populations spécifiques de cellules à partir d'un mélange de cellules. Malgré cette exclusion, les établissements doivent caractériser entièrement ces produits et évaluer la préparation de leurs cellules afin de s'assurer qu'ils répondent aux spécifications établies relatives, entre autres, au nombre, à l'identité, à la pureté, à la viabilité, à la capacité des cellules, etc. Il est à noter que, si ces cellules sont assujetties aux procédures qui sont jugées comme étant une manipulation plus que minimale (p. ex. elles font l'objet d'une expansion ex vivo, d'une différenciation cellulaire, d'une manipulation génétique, etc), elles seront régies en vertu d'autres règlements, incluant le Règlement sur les aliments et drogues (RAD) et le Règlement sur les instruments médicaux (RIM).

Un os déminéralisé combiné seulement avec un agent de stérilisation, de préservation ou de conservation est considéré comme étant manipulé de façon minimale et fait donc partie des CTO; un os déminéralisé qui est combiné avec un élément autre qu'un agent de stérilisation, de préservation ou de conservation est considéré comme un matériel médical plutôt qu'une forme de CTO. L'ajout d'un élément de manipulation tel que le carbonate de calcium ou de la gélatine pour modifier la structure du corps fait en sorte que le produit est régi en vertu du RIM.

Pour toute question concernant le classement d'un CTO, veuillez communiquer directement avec la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada par courriel à l'adresse suivante : hc.bgtd.opic-bpci.dpbtg.sc@canada.

Interdiction (article 4 du Règlement sur les CTO)

Transplantation

4. (1) Sous réserve des articles 40 à 42, il est interdit à l'établissement de transplanter des cellules, tissus ou organes qui n'ont pas été traités par un établissement enregistré conformément au présent règlement et qui n'ont pas été jugés sécuritaires aux fins de transplantation.

Importation — tissus et cellules

(2) Sous réserve des articles 40 à 42, il est interdit à l'établissement d'importer des tissus ou des cellules, à l'exception des cellules lymphohématopoïétiques, qui n'ont pas été traités par un établissement enregistré conformément au présent règlement et qui n'ont pas été jugés sécuritaires aux fins de transplantation.

Importation — cellules lymphohématopoïétiques et organes

(3) L'établissement peut importer des cellules lymphohématopoïétiques ou un organe qui proviennent d'un établissement qui n'est pas enregistré.

Dans le cas des tissus importés, une preuve de l'enregistrement de l'établissement central auprès de Santé Canada doit être fournie sur l'étiquette extérieure. Voir l'article 31 pour obtenir de plus amples renseignements sur l'étiquetage des tissus. L'importateur doit avoir un système en place pour vérifier que les produits ont été traités par un établissement central enregistré et ont été déclarés sécuritaires aux fins de transplantation. Cela devrait être fait avant l'importation d'un produit provenant d'un nouvel établissement central et il devrait y avoir une vérification périodique pour s'assurer que l'établissement central continue de répondre à ces exigences.

Le terme « importation » fait référence à l'importation de CTO de l'extérieur du Canada. Santé Canada ne considère pas l'envoi de CTO d'une province et d'un territoire à l'autre comme étant une importation.

Enregistrement (articles 5 à 14 du Règlement sur les CTO)

Obligation d'enregistrement

5. (1) L'établissement s'enregistre conformément au présent règlement, à l'exception de l'établissement où se fait le prélèvement et de celui, sous réserve du paragraphe (2), où se fait la transplantation.

Exception

(2) L'établissement où se fait la transplantation doit, s'il distribue des cellules, tissus ou organes, s'enregistrer conformément au présent règlement.

Les établissements qui doivent s'enregistrer auprès de Santé Canada comprennent les suivants :

- les établissements canadiens responsables du traitement des organes de donneurs décédés;
- les établissements canadiens qui transplantent des organes provenant de donneurs vivants;
- les établissements responsables du traitement des tissus (donneurs vivants et décédés);
- les établissements canadiens qui transplantent des cellules lymphohématopoïétiques non mises en banque;
- les établissements canadiens qui traitent et entreposent des cellules lymphohématopoïétiques mises en banque;
- les établissements qui distribuent des CTO à l'intérieur du Canada à des établissements qui ne font pas partie de leur autorité locale de la santé;
- les établissements qui importent des CTO afin de les distribuer à des établissements à l'intérieur du Canada, y compris ceux qui font partie de leur propre autorité locale de la santé;
- les établissements responsables du traitement d'îlots de Langerhans;
- les établissements responsables de la mise en banque de vaisseaux prélevés avec l'organe qui ne sont pas utilisés immédiatement durant la transplantation de l'organe avec lequel ils ont été prélevés.

Les établissements qui ne sont pas tenus de s'enregistrer auprès de Santé Canada comprennent les suivants :

- les établissements qui ne font que prélever les CTO;
- les établissements qui transplantent uniquement des cellules lymphohématopoïétiques mises en banque;
- les établissements qui transplantent uniquement des organes de donneurs décédés;
- les établissements qui transplantent uniquement des tissus;
- les établissements étrangers qui distribuent au Canada soit des organes ou des cellules lymphohématopoïétiques conformément au paragraphe 4(3);
- les établissements étrangers qui entreposent ou distribuent uniquement des CTO au Canada qu'ils ont reçus d'un établissement central enregistré.

Demande d'enregistrement

6. (1) L'établissement présente au ministre, en la forme établie par celui-ci, une demande d'enregistrement datée et signée par le directeur médical ou le directeur scientifique et contenant les renseignements suivants :

a) les nom et adresse municipale de l'établissement, son adresse postale si elle est différente, ainsi que les nom, prénom et numéro de téléphone de la personne à contacter pour toute question concernant la demande;

b) tout autre nom sous lequel l'établissement aurait exercé ses activités antérieurement à la demande;

c) la description des types de cellules, tissus et organes qu'il traite, distribue ou importe;

d) la description des types de traitement, de distribution et de transplantation qui s'y font ou qui relèvent de sa responsabilité;

e) la période écoulée depuis qu'il exerce ses activités;

f) une attestation, datée et signée par le directeur médical ou le directeur scientifique, certifiant que l'établissement se conforme au présent règlement.

Renseignements complémentaires

(2) L'établissement fournit sur demande écrite du ministre, au plus tard à la date qui y est indiquée, tout renseignement ou document d'intérêt qui est nécessaire pour compléter la demande.

Les exigences d'enregistrement relativement aux CTO :

- Permettent à Santé Canada d'obtenir les renseignements suivants :
  a) le nom de l'établissement et les programmes qui relèvent de sa responsabilité;
  b) la description des produits qu'il traite, distribue ou transplante et les types d'activités qui sont exercées;
  c) dans le cas des importateurs, le nom de l'établissement central responsable des CTO.

- Obligent les demandeurs à prouver à Santé Canada qu'ils répondent aux exigences réglementaires relativement aux organes et aux cellules et tissus n'ayant fait l'objet que d'une manipulation minimale qu'ils importent, traitent ou distribuent au Canada.

L'article 6 du Règlement sur les CTO énonce les renseignements exigés et devant être fournis par un établissement sur son formulaire de demande d'enregistrement. Toute information exigée en vertu de ce Règlement est obligatoire et doit être incluse au formulaire de demande.

Les établissements ayant des programmes distincts (tels que des programmes séparés pour les donneurs vivants et décédés; des programmes de transplantation séparés pour les enfants et pour les adultes; des programmes séparés par spécialisation pour différents types de CTO ou les établissements affiliés effectuant des fonctions distinctes, notamment pour faciliter les dons et gérer une banque de tissus) pourraient avoir avantage à soumettre différents formulaires de demande pour chaque programme distinct; de cette façon, la continuité des autres services serait assurée si jamais un des programmes faisait face à des complications; cependant, des demandes distinctes ne sont pas requises.

Première partie : Type de demande

La première partie du formulaire de demande doit inclure le type d'enregistrement. Si c'est la première fois qu'un

établissement demande un numéro d'enregistrement, il doit indiquer : « Enregistrement initial ». Pour les demandes de renouvellement, assurez-vous de cocher la case appropriée et d'indiquer clairement les modifications, le cas échéant.

Si l'objet de la demande est d'enregistrer une modification des renseignements, l'établissement doit indiquer : « Modification de renseignements » et inclure son numéro d'enregistrement auprès de Santé Canada. Si l'objet de la demande est de répondre à un avis de renouvellement, l'établissement doit indiquer : « Renouvellement de l'enregistrement » et inclure son numéro d'enregistrement auprès de Santé Canada. Dans tous les cas, l'établissement doit également indiquer la date à laquelle il a commencé ou entreprendra les activités liées à cet enregistrement.

Deuxième partie : Renseignements sur l'établissement

L'adresse municipale complète de l'établissement, y compris le code postal et l'adresse postale si elle est différente de l'adresse municipale, doit être indiquée. Les coordonnées de la personne responsable de l'établissement sont également requises. Il est essentiel que les renseignements sur l'établissement et les coordonnées soient exacts et complets afin que Santé Canada puisse communiquer avec l'établissement. **Ces renseignements doivent être tenus à jour et soumis comme une demande de modification de renseignements dans les 30 jours suivant la modification.**

Si l'établissement exerçait auparavant ses activités sous un autre nom, le nom précédent doit être indiqué dans le formulaire de demande.

Les établissements peuvent indiquer le nom du programme avec le nom d'établissement lorsque le programme est très grand et spécialisé. Par exemple, Hôpital X - Programme de transplantation rénale. Notez que le nom du programme apparaîtra sur le certificat d'enregistrement des CTO.

Si l'établissement a plusieurs adresses qui ne fonctionnent pas de manière indépendante et font partie du même système de gestion de la qualité, remplissez la partie Adresse supplémentaire de l'établissement. Les adresses supplémentaires n'assument pas la responsabilité de toutes les activités des CTO. Les activités d'assurance de la qualité sont réalisées dans un établissement principal. Par exemple, la détermination de la sécurité des CTO destinés à la transplantation serait effectuée par le directeur médical et à l'adresse de l'établissement principal.

L'adresse municipale complète de l'adresse supplémentaire de l'établissement et une description des activités à cette adresse doivent être saisies. La première adresse supplémentaire peut être ajoutée dans le formulaire; pour deux adresses ou plus, une annexe 1 distincte peut être remplie pour chacune.

La date de début des activités (aaaa-mm-jj) est requise pour les nouvelles demandes uniquement.

Troisième partie : Type d’établissement

La troisième partie du formulaire de demande d'enregistrement exige que le demandeur indique si l'établissement est un établissement central et un importateur canadien ou un distributeur canadien.

Si l'application concerne un établissement central, reportez-vous à la quatrième partie pour obtenir des directives supplémentaires.

Un importateur canadien dispose d'une adresse civique au Canada et obtient des CTO de l'étranger pour distribution à des établissements situés au Canada, y compris à ceux de sa propre autorité sanitaire locale. Si l'application concerne un importateur, reportez-vous à la quatrième partie pour obtenir des directives supplémentaires.

Un distributeur canadien dispose d'une adresse civique au Canada et distribue des CTO au Canada à des établissements à l'extérieur de son autorité sanitaire locale. Si l'application concerne un distributeur, reportez-vous à la quatrième partie pour obtenir des directives supplémentaires.

Quatrième partie : Activités de l'établissement et renseignements sur les CTO

Les parties 4, 4A et 4B du formulaire de demande d'enregistrement exigent que le demandeur fournisse des détails concernant les types de CTO en traitement, importés ou distribués par un établissement, ainsi que les types d'activités qu'il exerce. Les établissements étrangers qui exportent au Canada devraient seulement énumérer les produits exportés vers les établissements canadiens ainsi que les activités correspondantes.

La quatrième partie se présente sous forme de tableau. Les choix sont indiqués en cliquant sur les cases appropriées ou en saisissant du texte, s'il y a lieu.

Les données de la partie 4A sont fournies pour les activités (traitement, importation ou distribution) concernant les donneurs vivants ou décédés d'organes et de cellules des îlots pancréatiques. Les organes sont indiqués à la gauche du tableau. Les rangées intitulées « Autres » sont fournies pour la saisie de tout organe ou cellule des îlots pancréatiques qui ne figure pas dans le tableau.

Établissement central
S'il s'agit d'un établissement central, le demandeur devrait choisir les activités de traitement et de distribution pour les produits spécifiques. Si votre établissement effectue également de l'importation, ceci devrait également être sélectionné.
Un exemple d'un établissement central qui traite les reins des donneurs décédés est montré ci-dessous :

Partie 4 : Activités de l'établissement et renseignements sur les CTO
(Cochez toutes les activités et produits qui s'appliquent à votre établissement)

A) Organes et îlots de Langerhans

-	**Activités**		
	Traitement (voir la définition à la partie 3)	**Importation** (au Canada)	**Distribution** (au Canada)
Donneur décédé			
1. Cœur	☐	☐	☐
2. Rein	☒	☐	☒

La partie 4B prévoit un espace pour y indiquer les activités (traitement, importation ou distribution et conservation) concernant les donneurs décédés ou vivants de tissus, y compris des tissus oculaires. La dénomination spéciale et une description du produit devraient également être saisies dans ce tableau comme indiqué dans l'exemple ci-dessous

A) Tissus , y compris les tissus oculaires					
Donneur décédé					
-	**Marque déposée et description** (le cas échéant)	**Traitement** (voir la définition à la partie 3)	**Importation** (au Canada)	**Distribution** (au Canada)	**Conservation** « Storage » (s'applique seulement aux distributeurs et aux importateurs)
1. Os	-	☐	☐	☐	☐
2. Cartilage	-	☐	☐	☐	☐
3. Tendon	-	☐	☐	☐	☐
4. Peau	**Produit X - derme**	☒	☐	☒	☐

Les rangées intitulées « Autres » sont fournies pour la saisie de tout tissu ou tissu oculaire qui ne figure pas dans le tableau.

Les établissements doivent indiquer chaque activité dont ils sont responsables, y compris celles qui sont effectuées en leur nom par un autre établissement. Les établissements qui effectuent des activités pour un autre ne sont pas tenus de vérifier ces activités sur leur formulaire d'enregistrement.

Importateur
Dans le cas d'un importateur, vous devez choisir les activités d'importation, de distribution et de conservation (le cas échéant) pour les produits spécifiques. Par exemple,

B) Tissus , y compris les tissus oculaires (suite)					
Donneur vivant					
	Marque déposée et description (le cas échéant)	**Traitement** (voir la définition à la partie 3)	**Importation** (au Canada)	**Distribution** (au Canada)	**Conservation** « Storage » (s'applique seulement aux distributeurs et aux importateurs)
1. Os	-	☐	☐	☐	☐
2. Peau	-	☐	☐	☐	☐
3. Membrane amniotique	**Produit Y – Membrane Amniotique**	☐	☒	☒	☒

En tant que demandeur, si vous avez des doutes quant à la classification d'un produit, veuillez communiquer avec : hc.bpcp-pcpb.sc@canada.ca.

Si le demandeur ne peut pas déterminer les catégories des activités exercées par son établissement, il peut ajouter une description dans l'espace prévu à cet effet dans la partie 4D. Ces informations supplémentaires **ne devraient pas** inclure la présentation d'une description détaillée de toutes les activités énumérées précédemment dans la partie 4, mais uniquement les détails nécessaires pour clarifier les informations fournies dans la partie 4 ou pour préciser une activité non indiquée dans la partie 4.

L'information de la partie 4D devrait être circonscrite à une description des **types d'activités** de traitement, de distribution ou de transplantation que l'établissement exerce, si cette information n'était pas déjà fournie dans la partie 4. **Les détails sur la sécurité et l'efficacité des produits ne sont pas requis pour l'enregistrement et ne devraient pas être soumis**. Il est recommandé que le demandeur conserve cette information jusqu'à ce qu'elle soit demandée, et qu'il fournisse seulement une note dans la partie 4D indiquant qu'elle est disponible si nécessaire.

Distributeur
Dans le cas d'un distributeur, le demandeur devrait choisir les activités de distribution et de conservation (le cas échéant) pour les produits spécifiques. Par exemple,

A) Tissus , y compris les tissus oculaires					
Donneur décédé					
-	**Marque déposée et description** (le cas échéant)	**Traitement** (voir la définition à la partie 3)	**Importation** (au Canada)	**Distribution** (au Canada)	**Conservation** « Storage » (s'applique seulement aux distributeurs et aux importateurs)
1. Os	-	☐	☐	☐	☐
2. Cartilage	-	☐	☐	☐	☐
3. Tendon	-	☐	☐	☐	☐
4. Peau	-	☐	☐	☐	☐
5. Fascia	-	☐	☐	☐	☐
6. Veines	**Produit Z – Veine Fémoral**	☐	☐	☒	☒

Cinquième partie : Renseignements sur l'établissement central

Les importateurs canadiens et les distributeurs canadiens doivent indiquer le nom des établissements centraux, le

numéro d'enregistrement des CTO et le type de CTO importés ou distribués.

Partie 5 : Renseignements sur l'établissement central
Uniquement pour les importateurs et les distributeurs canadiens

Nom de l'établissement central traitant des CTO	Numéro d'enregistrement des CTO	Type de CTO

Sixième partie : Informations sur d'autres entités et annexe 2 (le cas échéant)

Les établissements centraux doivent remplir la partie 6. Dans certains cas, les activités pourraient ne pas être effectuées à l'établissement ou par l'établissement. Conformément au paragraphe 6(d) du Règlement sur les CTO, un établissement doit indiquer les activités dont il est responsable. La partie 6 exige que l'établissement mentionne les autres entités qui exercent des activités en son nom, que ce soit sous contrat ou non. S'il est question de plusieurs autres entités, une annexe 2 distincte doit être remplie pour chacune d'elles. Cette partie de la demande devrait être reproduite autant de fois que nécessaire afin de fournir suffisamment d'espace pour indiquer les informations pour tous les établissements concernés.

Partie 6 : Renseignements sur une autre entité
Uniquement pour les établissements centraux

Si vous devez indiquer plus d'une autre entité, veuillez suivre les étapes suivantes :

1) remplir l'« Annexe 2 : Renseignements sur une autre entité » pour chaque entité supplémentaire;
2) cocher la case ci-après et indiquer le nombre total d'annexes supplémentaires pour cette section;
3) joindre les annexes à votre demande.

☐ **Annexes 2 supplémentaires jointes à la présente demande – Nombre total d'annexe 2: _____.**

Une autre entité fait référence à un établissement qui exerce des activités réglementées telles que le dépistage de maladies transmissibles ou l'évaluation des donneurs. Par exemple, si une organisation de don d'organes (ODO) effectue l'évaluation des donneurs au nom d'une banque de tissus, l'ODO devrait figurer comme une « autre entité ». Toutefois, une banque de tissus n'est pas tenue d'énumérer tous les hôpitaux, salons funéraires ou centres de soins palliatifs desquels des tissus oculaires sont prélevés.

Septième partie : Énoncé de conformité

La section de déclaration de la demande contient l'énoncé suivant : « Je certifie que l'établissement nommé dans cette demande est conforme au Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation. »

Le directeur médical ou le directeur scientifique doit signer et dater cette attestation afin que Santé Canada puisse traiter la demande. Le directeur général ne devrait pas le signer, à moins qu'il ne soit également le directeur scientifique ou le directeur médical. Cette responsabilité peut être déléguée à une autre personne, si cette délégation

de responsabilité est clairement mentionnée dans les procédures d'opération normalisées (PON) de l'établissement. En signant la déclaration, le signataire atteste, par le fait même, de la conformité de l'établissement au Règlement sur les CTO. Une déclaration qui est fausse, trompeuse, inexacte ou incomplète peut constituer un motif pour refuser d'émettre un numéro d'enregistrement, conformément à l'article 8 du Règlement sur les CTO.
L'attestation de conformité signée par un directeur médical ou scientifique prouve à Santé Canada que l'établissement reconnaît ses responsabilités en vertu du Règlement sur les CTO. On a ainsi une certaine assurance que les CTO qui sont importés, traités ou distribués au Canada répondent aux exigences en matière de sécurité qui sont décrites dans le Règlement sur les CTO, et que les procédures qui sont établies protègent le public, dans le cas où un problème surviendrait. Cette attestation n'empêche pas Santé Canada de procéder à des inspections afin de vérifier la conformité de l'établissement au Règlement sur les CTO.

Toutes les demandes remplies devraient être envoyées à l'adresse suivante : hc.rorb.cto-dgorr.sc@canada.ca.

Toute requête de renseignements concernant l'état du processus d'enregistrement d'un établissement peut être envoyée à l'adresse courriel suivante : hc.rorb.cto-dgorr.sc@canada.ca.

Toute autre question peut être envoyée à l'adresse courriel : hc.bgtd.opic-bpci.dpbtg.sc@canada.ca.

Numéro d'enregistrement
7. (1) Le ministre enregistre l'établissement et lui attribue un numéro d'enregistrement s'il établit, après examen de la demande d'enregistrement, que les renseignements sont complets.
Validité
(2) Sous réserve de l'article 9, l'enregistrement est valide jusqu'au 31 décembre de l'année suivant celle au cours de laquelle le numéro a été attribué.

Tous les numéros d'enregistrement des CTO sont **valides jusqu'au 31 décembre de l'année suivant celle au cours de laquelle le numéro a été attribué.**
Par exemple :

- Tous les certificats d'enregistrement délivrés en janvier 2018 ne sont valides que jusqu'au 31 décembre 2019.
- Tous les certificats d'enregistrement délivrés en décembre 2018 ne sont valides que jusqu'au 31 décembre 2019.

Un avis pour remplir une demande de renouvellement d'enregistrement sera envoyé par le programme de la conformité des produits biologiques de Santé Canada avant la date d'échéance du certificat d'enregistrement. Lorsqu'une demande est soumise, l'établissement doit s'assurer d'avoir indiqué tous les changements pertinents. Si un établissement ne reçoit pas d'avis de renouvellement, il doit communiquer avec le programme de la conformité des produits biologiques avant la date d'échéance de son certificat d'enregistrement à l'adresse courriel suivante : hc.rorb.cto-dgorr.sc@canada.ca.

Refus
8. Le ministre peut refuser d'enregistrer l'établissement s'il a des raisons de croire que l'un des renseignements fournis dans la demande d'enregistrement est faux, trompeur, inexact ou incomplet.

Dans le cas où le ministre refuse d'émettre un numéro d'enregistrement à cause des conditions énumérées dans l'article 8 du Règlement sur les CTO, le demandeur en sera avisé et pourra fournir des explications s'il le désire.

Cas d'annulation

9. Le ministre peut annuler l'enregistrement dans les cas suivants :

a) la demande d'enregistrement contient des renseignements faux ou trompeurs;

b) le ministre reçoit l'avis prévu à l'article 13 indiquant que l'établissement a cessé d'exercer ses activités;

c) l'établissement ne s'est pas conformé à la demande de fournir des renseignements ou documents supplémentaires conformément à l'article 14;

d) le ministre a des raisons de croire que l'établissement ne se conforme pas au présent règlement ou que la sécurité des cellules, tissus ou organes a été compromise ou pourrait l'être.

Mesures préalables à l'annulation

10. (1) Le ministre prend, avant d'annuler l'enregistrement, les mesures suivantes :

a) il envoie à l'établissement un avis écrit énonçant les motifs de l'annulation envisagée, ainsi que, le cas échéant, les mesures correctives à prendre et le délai accordé à cette fin;

b) il fournit à l'établissement la possibilité de présenter ses observations par écrit concernant l'annulation.

Avis d'annulation

(2) Le ministre envoie, si l'établissement n'a pas pris les mesures à la satisfaction du ministre ou ne les a pas prises dans le délai imparti, un avis d'annulation motivé qui précise la date de prise d'effet de l'annulation.

Mesures consécutives à l'annulation de l'enregistrement

11. L'établissement dont l'enregistrement a été annulé prend immédiatement les mesures suivantes :

a) il met fin à l'exercice des activités autorisées par l'enregistrement;

b) il avise les établissements auxquels il a distribué des cellules, tissus ou organes ou ceux qu'il a informés de la disponibilité des donneurs concernés pendant la période qu'il précise dans son avis des motifs de l'annulation et de la date d'effet de celle-ci.

Annulation en situation d'urgence

12. (1) Malgré l'article 10, le ministre peut, dans l'intérêt de la santé ou de la sécurité publiques, annuler immédiatement l'enregistrement en envoyant à celui-ci un avis écrit motivé à cet effet.

Demande de révision

(2) L'établissement peut demander par écrit au ministre de réviser sa décision.

Présentation d'observations

(3) L'établissement dispose de quarante-cinq jours suivant sa demande de révision pour présenter par écrit ses observations concernant l'annulation.

Changement des renseignements — avis au ministre

13. (1) Sous réserve du paragraphe (2), l'établissement avise le ministre par écrit de tout changement des renseignements fournis dans la demande d'enregistrement dans les trente jours suivant le changement.

Cessation des activités

(2) L'établissement qui cesse de traiter, distribuer ou importer des cellules, tissus ou organes en avise le ministre par écrit dans les quatre-vingt-dix jours suivant la cessation de l'activité.

Avis

(3) L'avis est daté et signé par le directeur médical ou le directeur scientifique et contient les renseignements suivants :

a) les nom et adresse municipale de l'établissement ainsi que l'adresse postale si elle est différente;
b) le numéro d'enregistrement de l'établissement;
c) la date de la prise d'effet du changement ou de la cessation;
d) dans le cas de la cessation d'une activité de l'établissement, le sort réservé aux cellules, tissus ou organes en sa possession

L'avis pour les changements identifiés en application de l'article 13 du Règlement devrait être envoyé au programme de la conformité des produits biologiques de Santé Canada à l'adresse mentionnée dans la présente ligne directrice conformément à l'article 6 de ce document. On recommande aux établissements d'utiliser à cette fin le Formulaire de demande de l'enregistrement pour cellules, tissus et organes humains (CTO) pour la transplantation (FRM-0171) qui est affiché sur le site Web de Santé Canada. Ceci inclut un changement de coordonnées ou d'adresse.

Les établissements peuvent soumettre les changements par voie électronique à l'adresse courriel suivante : hc.rorb.cto-dgorr.sc@canada.ca.

L'avis doit être signé et daté par le directeur médical ou le directeur scientifique (ou leur représentant désigné) et doit comprendre tous les renseignements qui figurent au paragraphe 13(3).

Renseignements supplémentaires

14. L'établissement fournit sur demande écrite du ministre, au plus tard à la date qui y est indiquée, tout renseignement ou document supplémentaire nécessaire pour établir la conformité de ses activités au présent règlement.

L'article 14 du Règlement sur les CTO exige qu'un établissement fournisse tout renseignement pertinent qui est requis par Santé Canada pour déterminer sa conformité au Règlement sur les CTO.

Établissement central (article 15 du Règlement sur les CTO)

Responsabilité

15. L'établissement central est responsable du traitement des cellules, tissus et organes, que le traitement soit effectué par lui-même ou par un autre établissement, et il décide si ces cellules, tissus ou organes sont sécuritaires aux fins de transplantation.

L'établissement central est responsable du traitement des CTO et de la déclaration attestant que les CTO sont sécuritaires aux fins de la transplantation. L'établissement central est aussi responsable, en bout de ligne, de la détermination de la sécurité des CTO destinés à la transplantation même si une partie ou l'ensemble des activités de traitement sont effectuées par un autre établissement au nom de l'établissement central.

La détermination de l'entité considérée comme l'établissement central dans une situation donnée dépend des CTO en question, et non du donneur des CTO, de l'établissement ou de l'installation d'origine où l'on a identifié le donneur. L'établissement central est la source des CTO qui ont fait l'objet de toutes les étapes de traitement et qui sont déclarés sécuritaires aux fins de transplantation.

En ce qui concerne les organes provenant d'un donneur décédé, l'organisation de dons d'organes (ODO) est l'établissement central chargé du traitement des organes. Cela reflète la pratique courante puisque l'ODO effectue normalement l'évaluation préliminaire et l'examen du donneur ou l'évaluation de l'admissibilité du donneur, élément essentiel pour déterminer si un organe est sécuritaire aux fins de transplantation.

Lorsqu'un organe est prélevé chez un donneur décédé, il est pratique courante de prélever simultanément des vaisseaux sanguins dans l'éventualité où ils seraient utiles lors de la transplantation de l'organe. Dans le cadre du Règlement sur les CTO, on fait référence à ces vaisseaux en tant que vaisseaux prélevés avec l'organe, et ils sont assujettis aux mêmes exigences réglementaires que les organes.

Si les vaisseaux prélevés avec l'organe ne sont pas utilisés immédiatement durant la transplantation de l'organe avec lequel ils ont été prélevés, l'établissement responsable de l'entreposage puis de la distribution subséquente des vaisseaux prélevés avec un organe doit s'enregistrer comme établissement central. Dans ces cas, l'établissement central est responsable de veiller à ce que les conditions d'entreposage et la documentation nécessaire pour ces vaisseaux soient adéquates, si ces vaisseaux sont entreposés en vue d'une transplantation ultérieure. L'établissement central est également chargé de veiller à ce que les vaisseaux soient utilisés dans un délai (nombre de jours) scientifiquement prédéterminé et de consigner les données sur l'établissement auquel les vaisseaux ont été distribués. Si les vaisseaux sont utilisés dans l'établissement central, les renseignements qui permettent d'identifier le receveur doivent également être consignés. Les vaisseaux prélevés avec un organe continuent d'être réglementés comme des organes en vertu du Règlement sur les CTO et ne sont pas réglementés comme des tissus. L'établissement central doit considérer ces vaisseaux comme des organes et est responsable de la réception et de l'examen des renseignements pertinents sur l'admissibilité du donneur d'organe, incluant le questionnaire, les résultats des tests et de l'examen physique, avant la transplantation, ce qui est particulièrement important si les vaisseaux sont transplantés chez un patient autre que le receveur d'organe original.

Santé Canada recommande que les établissements où sont effectuées des transplantations d'organes tiennent des registres sur les vaisseaux prélevés avec un organe qui sont conservés en vue d'une utilisation ultérieure, que l'établissement où est effectuée la transplantation soit enregistré ou non à titre d'établissement central pour les vaisseaux conservés ou que cette responsabilité soit transférée à un tiers, par exemple une banque de tissus affiliée. De plus, Santé Canada recommande que les établissements où sont effectuées les transplantations d'organes informent les établissements centraux s'ils conservent des vaisseaux prélevés avec un organe qui ne sont pas utilisés durant l'intervention chirurgicale réalisée auprès du receveur de la greffe d'organe ainsi que de l'endroit où sont conservés ces vaisseaux. Ces mesures contribueront à faire en sorte que les vaisseaux prélevés avec un organe puissent être identifiés de façon appropriée et mis en quarantaine au besoin, ou qu'il soit possible de retracer un receveur si des effets indésirables sont observés chez des receveurs à qui l'on a greffé un organe provenant du donneur chez qui les vaisseaux ont été prélevés.

Santé Canada reconnaît que, dans certains cas, les vaisseaux prélevés avec l'organe devront être mis en circulation avant que l'établissement central ait effectué un examen de la documentation. Le cas échéant, le médecin transplanteur peut autoriser la distribution exceptionnelle de ces vaisseaux conformément aux articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO. Dans le cas où l'organe du donneur requiert l'usage du processus de distribution exceptionnelle, les vaisseaux prélevés avec l'organe sont inclus dans cette distribution seulement si l'organe et les vaisseaux sont transplantés chez la même personne, et si la raison pour la distribution exceptionnelle est la même pour les vaisseaux prélevés avec l'organe et l'organe lui-même. Il est important de noter que les exigences de documentation des articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO doivent être respectées.

En ce qui concerne les dons d'organes provenant de donneurs vivants, l'établissement central qui est chargé du traitement de l'organe constitue l'établissement de transplantation compétent, qui devra donc être enregistré. Cela

reflète le fait que les ODO ne participent pas habituellement aux dons dirigés (les dons où le donneur fait un don à un receveur en particulier, habituellement un membre de la famille ou une personne qui est connue du donneur) dans le cas des donneurs vivants. Le programme de transplantation effectue plutôt l'évaluation préliminaire du donneur et détermine la sécurité de l'organe pour le receveur ciblé. Le même processus est effectué dans le cas de dons de cellules lymphohématopoïétiques allogéniques (utilisées chez une autre personne) qui ne sont pas mises en banque. L'établissement de transplantation continue d'être l'établissement central responsable, peu importe l'établissement qui effectue l'évaluation du donneur ou peu importe l'organisation qui facilite le jumelage du donneur et du receveur. Par exemple, dans le cas de la greffe d'un rein prélevé chez un donneur vivant dont l'évaluation préliminaire et l'examen ont été effectués ailleurs, ou de la greffe d'un organe expédié aux fins de la transplantation, l'établissement où la transplantation est effectuée est quand même considéré comme l'établissement central. À ce titre, l'établissement où la transplantation est effectuée est responsable de l'obtention et de l'examen de la documentation appropriée, ainsi que de la déclaration attestant que l'organe est sûr aux fins de la transplantation. Cependant, l'établissement où la transplantation est effectuée n'a pas besoin de refaire l'évaluation préliminaire et l'examen du donneur s'il juge que les résultats existants sont acceptables.

Santé Canada recommande que les programmes de dons d'organes de donneurs vivants et le milieu de la transplantation travaillent ensemble afin d'élaborer des PON et des questionnaires normalisés pour contribuer à assurer l'uniformité en ce qui concerne les pratiques relatives à l'évaluation préliminaire et à l'examen des donneurs au sein des divers organismes concernés.

Il est reconnu que, pour les cellules lymphohématopoïétiques de donneurs non apparentés, les diverses activités qui sont exercées par les établissements en cause peuvent s'inscrire dans un continuum. Dans ce cas, l'établissement central est l'établissement de transplantation, qui devra donc être enregistré. Par exemple, même si les tests du donneur sont entrepris par les responsables du registre de cellules souches ou l'établissement où se fait le prélèvement, l'établissement de transplantation est toujours chargé de l'examen des résultats des tests et de déterminer la sécurité du don.

En ce qui concerne tous les tissus et les cellules lymphohématopoïétiques qui sont mis en banque, la banque de tissus ou de cellules constitue l'établissement central qui est chargé du traitement et de la sécurité de ces cellules et tissus. Cette banque peut être soit une banque spécialisée ou encore une banque générale de cellules ou de tissus. Il est à noter que l'expression « mis en banque » dans ce contexte ne fait pas référence aux cellules et tissus qui sont obtenus d'un établissement central et conservés par l'utilisateur final pour une certaine période avant d'être utilisés dans une transplantation. En vertu du Règlement sur les CTO, les cellules et les tissus qui sont « mis en banque » sont ceux qui ont été déterminés comme étant sécuritaires aux fins de transplantation et qui sont gardés en stock par **l'établissement central** et sont accessibles aux fins de distribution ou de transplantation. La conservation des cellules lymphohématopoïétiques provenant de moelle osseuse ou de sang périphérique n'est pas considérée comme une mise en banque si le don est destiné au traitement d'un receveur désigné.

Voici un exemple qui illustre la définition d'un établissement central : un donneur de tissus/organes multiples, où il peut y avoir plus d'un établissement central pour un donneur particulier. Par exemple, lorsqu'on extrait des os, des tissus oculaires, les reins et le foie d'un donneur :

Selon la définition du Règlement sur les CTO, l'ODO est l'établissement central qui est chargé du traitement et de la sécurité des organes, tandis que le traitement et la sécurité des os et des tissus oculaires relèvent de la responsabilité de la banque d'os et d'yeux, respectivement. Ainsi, si les os et les tissus oculaires sont prélevés pour une banque générale de tissus, alors cette banque de tissus serait chargée du traitement et de la sécurité des tissus.

Il est important de noter que, bien qu'un établissement soit l'établissement central dans une situation pour un CTO en particulier, cela ne signifie pas que l'établissement sera l'établissement central pour tous les CTO qu'il manipule ou traite. L'ODO constitue un bon exemple à cet égard. Une ODO est un établissement central pour les organes qui proviennent de donneurs décédés et, bien qu'elle puisse participer aux dons de tissus, elle **n'est pas** l'établissement central pour les tissus.

Chaque établissement doit se référer au Règlement sur les CTO et aux définitions qu'il contient ainsi qu'à la présente ligne directrice afin de déterminer ses responsabilités en matière de sécurité et de traitement des CTO en vertu du Règlement. Un accord concernant la détermination de l'établissement qui agira en tant qu'établissement central devra être conclu entre tous les établissements intervenant dans le traitement des CTO.

Il importe de noter qu'on considère que les tissus composites, qui sont des allogreffons composites vascularisés consistant en plusieurs types de tissus (p. ex. greffon du visage entier ou d'une main complète), peuvent répondre à la définition d'un tissu et d'un organe dans le Règlement sur les CTO. Il appartient à l'établissement central de déterminer les dispositions réglementaires les plus appropriées selon leur situation et, pourvu que toutes les dispositions réglementaires les plus pertinentes relatives aux tissus ou aux organes soient respectées, le tissu composite peut être distribué (sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours au processus de distribution exceptionnelle) par un établissement central d'organes ou de tissus enregistré conformément à l'article 5 du Règlement sur les CTO.

Traitement (articles 16 à 27 du Règlement sur les CTO)

La sphère de responsabilité des établissements centraux pour le traitement et la sécurité des CTO en vertu de l'article 15 du Règlement sur les CTO est déterminée par le sens du terme « traitement ». Le traitement, tel que défini dans l'article 1 du Règlement sur les CTO, inclut les activités suivantes (pour obtenir une description plus détaillée de chacune de ces activités, veuillez consulter les définitions) :

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 de cellules 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.

Chacune de ces activités est décrite de façon plus détaillée dans les exigences réglementaires applicables ci-dessous. L'information concernant l'évaluation de l'admissibilité du donneur, incluant l'évaluation préliminaire et l'examen du donneur, est organisée de la façon suivante :

- l'article 18 contient les exigences générales pour tous les types de CTO, à l'exception des cellules lymphohématopoïétiques;
- les articles 20, 21 et 22 contiennent des exigences réglementaires additionnelles concernant (dans l'ordre) les tissus, les tissus oculaires et les organes; et
- l'article 23 contient toutes les exigences concernant les cellules lymphohématopoïétiques.

L'établissement central assume la responsabilité des activités décrites, **qu'il effectue ou non les activités lui-même ou que ces activités soient effectuées par un autre établissement au nom de l'établissement central.**

Documentation

16. L'établissement qui traite des cellules, tissus ou organes dans le cadre de ses activités, procédures ou procédés techniques veille à ce que ceux-ci permettent d'atteindre de façon constante les résultats anticipés et conserve de la documentation à cet effet.

Dans le contexte du présent Règlement, l'expression « preuve documentée » fait référence aux activités, procédures et procédés techniques qui ont été validés par l'établissement, ou, s'il y a lieu, qui ont été fournis par une association professionnelle agréée, qui sont fondés sur des pratiques établies ou qui sont étayés par de l'information provenant de publications scientifiques.

Mise en commun permise

17. L'établissement ne peut mettre en commun des cellules, tissus ou organes provenant de donneurs différents que si le traitement vise la production de doses thérapeutiques destinées à un seul receveur.

Cellules, tissus et organes — exigences générales

18. L'établissement qui évalue l'admissibilité du donneur de cellules, tissus ou organes, à l'exception du donneur des cellules lymphohématopoïétiques, prend les mesures suivantes :
a) il obtient des renseignements sur le donneur et sur ses antécédents conformément aux articles 12.2 et 12.3 de la norme générale;
b) il établit qu'aucune des contre-indications ni aucun des critères d'exclusion mentionnés à l'article 13.1.3 et à l'annexe E de la norme générale n'excluent le donneur;
c) il effectue l'examen physique du donneur selon l'article 13.2 de la norme générale;
d) il effectue des essais appropriés et efficaces aux fins de dépistage des maladies ou de leurs agents prévus à l'article 14.2.6 de la norme générale.

L'article 18 s'applique à toutes les cellules, à tous les tissus et organes, sauf les cellules lymphohématopoïétiques. Pour connaître les exigences relatives à l'admissibilité des donneurs de cellules lymphohématopoïétiques, voir l'article 23.

Évaluation de l'admissibilité du donneur

L'évaluation de l'admissibilité du donneur (article 12.2 de la norme générale) a pour objet de découvrir les facteurs de risque, et est généralement fondée sur les antécédents médicaux et sociaux du donneur, son état clinique, son examen physique, ses tests et le cas échéant son autopsie. La documentation de cette évaluation doit inclure tous les éléments mentionnés dans l'article 12.3 de la norme générale.

Dans les cas où une autopsie doit être effectuée, mais où il est jugé que l'intégrité des CTO sera compromise une fois le rapport rédigé, il n'est pas nécessaire d'attendre que le rapport final des résultats d'autopsie puisse être examiné. Il est plutôt recommandé que la cause présumée du décès ainsi que d'autres résultats préliminaires de l'autopsie soient pris en compte et documentés.

Évaluation préliminaire du donneur

L'évaluation préliminaire est l'une des composantes de l'évaluation de l'admissibilité du donneur et a pour objet de recueillir de l'information générale sur la santé du donneur et d'identifier les facteurs de risque (p. ex. un risque de maladies infectieuses) qui pourraient potentiellement compromettre la sécurité des CTO. Cette évaluation des risques repose sur les antécédents médicaux et sociaux du donneur, son état clinique, son examen physique, ses tests et le cas échéant son autopsie. L'information concernant les antécédents médicaux sociaux et l'état clinique du donneur peut être obtenue par une entrevue avec le donneur et par un examen de son dossier médical. L'entrevue devra être effectuée à l'aide d'un questionnaire sur les antécédents médicaux, sociaux et sexuels incluant les critères d'exclusion applicables ainsi que des questions additionnelles exigées en vertu du Règlement sur les CTO, et devrait être documentée sous la forme d'une liste de vérification où chaque réponse/conclusion est notée. Si le donneur est décédé ou dans l'impossibilité de participer à l'entrevue, cette dernière peut être effectuée en consultant une des personnes pouvant fournir les renseignements nécessaires, p. ex. le plus proche parent du donneur, une personne ayant une relation avec le donneur (p. ex. soignant, ami, partenaire), une personne ayant vécu avec le donneur ou encore le médecin principal du donneur. Il est recommandé d'effectuer cette entrevue en personne ou par téléphone.

Un établissement doit élaborer et mettre à jour des PON pour toutes les étapes qui sont effectuées au cours de

l'évaluation de l'admissibilité du donneur, y compris le déroulement de l'entrevue sur les antécédents médicaux du donneur et l'administration d'un ou des questionnaires d'évaluation préliminaire du donneur. Si un questionnaire élaboré par une organisation professionnelle est utilisé, un établissement doit examiner le questionnaire et déterminer s'il répond aux exigences du Règlement relativement à l'évaluation préliminaire du donneur.

Il est recommandé qu'une évaluation préliminaire du donneur vivant soit réalisée à la date la plus proche possible du prélèvement. Si plus d'un mois s'est écoulé depuis que le questionnaire d'évaluation préliminaire du donneur a été rempli et si le prélèvement n'a pas encore été effectué, Santé Canada recommande d'examiner les résultats de l'évaluation préliminaire du donneur en compagnie du donneur pour s'assurer que des renseignements n'ont pas changé dans l'intervalle. Dans ces cas, un questionnaire abrégé d'évaluation préliminaire du donneur serait acceptable à la condition que tous les critères d'exclusion soient pris en compte.

Lorsqu'un donneur potentiel fait partie d'un programme d'aide médicale à mourir (AMM), l'information communiquée par le donneur potentiel vivant pourrait être considérée comme étant une partie de l'évaluation de l'admissibilité du donneur, à condition de vérifier que l'information soit véridique à l'intérieur des délais du don et que l'évaluation soit complète conformément aux PON de l'établissement.

En ce qui concerne l'évaluation préliminaire des donneurs âgés de moins de 11 ans, les questions permettant d'évaluer les comportements à risques élevés associés au VIH, VHB, VHC doivent être recueillies de manière à convenir à l'âge du donneur, conformément aux PON de l'établissement.

Contre-indications et critères d'exclusion

Les conditions et comportements décrits à l'article 13.1.3 ainsi que dans l'annexe E de la norme générale peuvent augmenter le risque qu'un donneur puisse potentiellement avoir une maladie infectieuse ou la transmettre au receveur. C'est donc pour cette raison que les donneurs doivent être exclus du don de CTO à cause de ces contre-indications et critères d'exclusion, sauf dans les cas où la distribution exceptionnelle est utilisée (veuillez vous référer aux articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO pour plus d'information).

Les exemples de maladies à prion énumérés comme critères d'exclusion dans l'article 13.1.3 de la norme générale comprennent, entre autres, les maladies qui suivent : la maladie de Creutzfeldt-Jacob, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob et d'autres encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Des troubles neurologiques dégénératifs d'origine virale ou inconnue sont également cités en exemple dans l'article 13.1.3 de la norme générale : la maladie de Parkinson, la panencéphalite sclérosante subaiguë, la leucoencéphalopathie multifocale progressive et la sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Lou-Gehrig.

L'article 13.1.3 de la norme générale de la CSA stipule ce qui suit :
Un donneur est exclu si l'une des contre-indications suivantes s'applique :

i) les personnes ayant des antécédents d'infection par le VIH, le VHC cliniquement actif ou le HBV cliniquement actif;

Cette clause a été modifiée pour désigner les personnes ayant des antécédents de HBV ou de VHC cliniquement actifs. Le but de cette modification est de préciser que, dans les cas où il y a une hépatite soupçonnée dans les antécédents médicaux du donneur, hors de l'évaluation actuelle de l'admissibilité du donneur, il pourrait être possible de requalifier le donneur si la validité de ces renseignements est remise en question. Cela peut se faire en effectuant l'évaluation préliminaire et les tests requis en vertu du Règlement sur les CTO. En outre, il est recommandé d'effectuer un TAAN dans ces circonstances, à titre de mesure de précaution.

L'alinéa 13.1.3(f) de la norme générale exclut les donneurs « atteints d'une encéphalite ou d'une méningite active d'étiologie infectieuse ou inconnue ». La méningite et l'encéphalite non diagnostiquées ont été associées à des taux élevés de transmission d'infections aux receveurs d'organes. Les infections du système nerveux central ainsi

transmises peuvent entraîner un taux de morbidité et de mortalité élevé. Le Organ Procurement and Transplantation Network, avec l'organisme United Network for Organ Sharing, a élaboré un document d'orientation qui explique en détail les directives d'ordre pratiques établies par le Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee's (DTAC) (disponible en anglais seulement) au sujet des tests de dépistage de la méningoencéphalite chez les donneurs potentiels d'organes dans le cadre du processus d'évaluation initiale des donneurs. Ce document d'orientation pourrait servir de ressource utile aux ODO et aux programmes de transplantation.

En outre, d'autres infections peuvent exclure le don de CTO si l'infection poserait un risque significatif pour le receveur si elle était transmise.

Examen physique

Avant tout don de CTO (à l'exception du don de cellules lymphohématopoïétiques, dont il est question à l'article 23), un examen physique du donneur potentiel doit être effectué par du personnel qualifié conformément la PON de l'établissement (conformément à l'article 13.2 de la norme générale).

Lorsqu'un donneur potentiel fait partie d'un programme d'aide médicale à mourir (AMM), l'examen physique du donneur potentiel vivant pourrait être considéré comme étant une partie de l'évaluation de l'admissibilité du donneur, à condition de vérifier que l'information soit véridique à l'intérieur des délais du don et que l'évaluation soit complète conformément aux PON de l'établissement. La distribution exceptionnelle doit être utilisée pour les organes provenant d'un donneur vivant pour lesquels tous les résultats des tests obligatoires n'ont pas été obtenus.

Donneurs décédés

Lorsque le donneur est décédé, l'examen physique obligatoire inclut un examen physique récent post-mortem, un examen physique dirigé et pourrait aussi inclure une autopsie limitée, si effectuée. L'examen physique dirigé devrait comprendre tous les éléments applicables de la liste ci-dessous qui pourraient révéler des comportements à risques élevés.

Avec les renseignements recueillis lors de la prise des antécédents médicaux et sociaux du donneur, les preuves physiques suivantes servent à évaluer le risque que le donneur soit atteint d'une maladie transmissible. Les facteurs de risque relevés n'entraîneront pas nécessairement tous l'exclusion du donneur; cependant, on s'attend à ce que les renseignements recueillis jouent un rôle important dans la prise de décisions cliniques.

Les preuves physiques suivantes peuvent indiquer la présence d'une maladie transmissible et elles devraient être évaluées dans le cadre d'un examen physique dirigé effectué sur tous les donneurs potentiels de CTO qui sont décédés :

- des signes de maladies transmises sexuellement telles que des ulcérations génitales, l'herpès simplex, la syphilis et le chancre mou;
- chez les donneurs masculins, des preuves physiques de relations sexuelles anales, y compris un condylome périanal;
- des preuves physiques d'utilisation de drogues percutanées à des fins non médicales telles que des traces d'insertion d'aiguilles, y compris un examen des tatouages puisqu'ils peuvent dissimuler des traces d'aiguilles;
- des preuves physiques d'un tatouage, de perçage d'oreille ou corporel;
- une lymphadénopathie disséminée (ganglions lymphatiques enflés);
- une candidose buccale;
- des marques bleues ou mauves compatibles avec la maladie de Kaposi;
- une jaunisse/un ictère ou une hépatomégalie non expliquée (l'hépatomégalie peut ne pas être apparente lors d'un examen physique à moins qu'on effectue une autopsie).
- une preuve physique de septicémie, telle qu'une éruption cutanée généralisée;
- de grandes gales qui confirment une immunisation récente contre la variole;

- un eczéma vaccinal;
- une éruption cutanée vésiculeuse généralisée (une vaccine généralisée);
- une lésion nécrosée importante qui confirme une vaccine nécrotique;
- une cicatrisation cornéenne qui confirme une kératite vaccinale.

Santé Canada reconnaît qu'il existe une probabilité très faible d'observer des signes physiques associés à une immunisation récente contre la variole (vaccine); cependant, il demeure une possibilité d'observer de tels signes chez un petit nombre de personnes, par exemple les personnes qui travaillent en laboratoire et qui manipulent des virus du genre Orthopoxvirus, des membres du personnel militaire qui ont servi ou qui serviront à l'étranger, ainsi que les premiers répondants spécialement formés pour intervenir en cas de menaces de bioterrorisme.

L'examen physique de donneurs de peau devrait comporter une documentation des résultats et des conditions qui peuvent influer sur la qualité et la quantité de peau prélevée.

Donneurs vivants :

Tout donneur potentiel qui est vivant doit subir un examen physique, qui recherche les signes de certains comportements à risques élevés (comme les traces d'aiguilles ou d'autres signes d'injection de drogues), les signes d'infections bactériennes, fongiques, parasitaires ou virales d'intérêt clinique et les signes d'affections malignes.

Santé Canada recommande que les examens physiques soient effectués à la date la plus proche du prélèvement dans la mesure du possible et si cela est réalisable. Dans les circonstances normales, les examens physiques devraient être réalisés dans les 30 jours précédant la date prévue du prélèvement. Si le prélèvement de l'organe ou du tissu est retardé, il reviendra à l'établissement central d'user de son jugement clinique pour déterminer s'il est nécessaire d'effectuer un nouvel examen physique, complet ou partiel.

Si un examen du donneur a déjà été effectué pour d'autres raisons, comme pour évaluer si un don est sans danger pour le donneur, on peut examiner les conclusions de cet examen et les verser dans le dossier du donneur au lieu d'effectuer un nouvel examen physique, pourvu que l'examen ait été fait dans les délais recommandés. Étant donné qu'il se pourrait que les conclusions d'un examen effectué pour d'autres raisons ne permettent pas d'évaluer précisément les facteurs de risque pertinents, un nouvel examen physique doit être effectué pour confirmer ou exclure les facteurs de risque **potentiels** relevés durant l'examen des antécédents médicaux et sociaux. Le nouvel examen physique devrait viser à évaluer toute preuve physique qui pourrait indiquer un comportement à risque élevé associé à la présence d'une maladie transmissible.

En ce qui concerne le don de membrane amniotique, un examen physique de substitution doit être effectué chez la mère, et les résultats de cet examen doivent être consignés.

PON :

Les établissements doivent avoir des PON qui décrivent la façon d'effectuer les examens physiques des donneurs.

Examen du donneur

Exigences générales

L'examen du donneur peut inclure, sans s'y limiter, les tests de laboratoire pour le dépistage des agents de maladies transmissibles (p. ex. le VIH, le virus de l'hépatite B [VHB] et le virus de l'hépatite C [VHC]); les tests effectués afin de déterminer le groupe sanguin (p. ex. le groupe ABO et le facteur rhésus); la classification des antigènes leucocytaires humains (HLA), et toute autre procédure effectuée afin d'évaluer ou de fournir de l'information sur les CTO. Les directives fournies ci-dessous mettent l'accent sur les tests de laboratoire pour les différentes maladies transmissibles et leurs agents applicables aux donneurs de CTO.

Veuillez-vous référer à l'article 23 du Règlement sur les CTO pour plus d'information concernant les donneurs de cellules lymphohématopoïétiques.

Délais pour le prélèvement des échantillons

Idéalement, les échantillons qui serviront à la recherche de maladies infectieuses chez tous les donneurs de CTO devraient être prélevés dans un délai le plus court possible avant le don. Santé Canada considère comme appropriés et efficaces les délais présentés ci-dessous au tableau 1.

Tableau 1 : Délais pour les prélèvements d'échantillons pour les tests de détection du VIH-1, VIH-2, VHC et du VHB et tout autre test pour détecter des maladies ou leurs agents tel que spécifié dans les exigences du sous-ensemble des normes applicables qui portent sur les tests de détection des maladies infectieuses

Type de CTO	Test requis	Délais
Tissu d'un nourrisson donneur décédé âgé de ≤ 28 jours et qui n'a pas subi d'exposition potentielle évidente à un agent pathogène transmissible par le sang après sa naissance	tests sérologiques de dépistage et TAAN pour le VIH-1 et le VHC chez la mère naturelle	dans les 7 jours précédant ou suivant la mort
Tissu d'un nourrisson donneur décédé âgé de > 28 jours*	tests sérologiques de dépistage et TAAN pour le VIH-1 et le VHC chez le nourrisson donneur	dans les 7 jours précédant ou suivant la mort
Tissu d'un donneur décédé*	tests sérologiques de dépistage et TAAN pour le VIH-1 et le VHC chez le donneur	dans les 7 jours précédant ou suivant la mort
Tissu d'un donneur vivant	tests sérologiques de dépistage chez le donneur	dans les 7 jours précédant le don ou jusqu'à 6 semaines après le don et encore une fois après 180 jours de mise en quarantaine (à moins qu'un TAAN ne soit également effectué pour le VIH-1, et le VHC) (exclus le tissu oculaire, dans les 7 jours du don)
Donneur d'organe décédé	tests sérologiques de diagnostic ou de dépistage chez le donneur	À une date aussi rapprochée que possible du moment du don. Les essais devraient être effectués sur l'échantillon le plus récent pour lequel l'identité du donneur et la qualité de l'échantillon peuvent être garanties.
Donneur d'organe vivant (incluant donneur d'organe AMM)	tests sérologiques de diagnostic ou de dépistage chez le donneur	dans les 30 jours précédant le don; il est recommandé de répéter les tests au moment du don

Organe provenant d'un nourrisson de ≤ 28 jours	tests sérologiques de diagnostic ou de dépistage chez la mère naturelle	dans les 7 jours précédant le don ou au moment du don
Organe provenant d'un nourrisson donneur âgé de > 28 jours, mais de < 18 mois, ou ayant été allaité au cours des 12 derniers mois	tests sérologiques de diagnostic ou de dépistage chez le nourrisson donneur et chez la mère naturelle, à moins qu'un TAAN pour le VIH-1 et le VHC ne soit effectué chez le nourrisson, auquel cas tous les tests doivent être effectués chez le nourrisson seulement	dans les 7 jours précédant le don ou au moment du don

* Bien que les prélèvements post-mortem soient jugés acceptables, il est recommandé d'utiliser un échantillon ante-mortem, lorsque c'est possible. Cela peut être préférable, car il est probable que l'échantillon soit moins hémolysé, et une hémolyse excessive peut nuire aux résultats du test. De plus, le donneur pourrait avoir reçu des liquides par perfusion peu avant de décéder, entraînant une dilution du plasma suffisante pour affecter les résultats des tests.

Remarque : le TAAN pour le VIH-1 et le VHC est obligatoire dans le cas des tissus (y compris le tissu oculaire) prélevés chez des donneurs décédés, mais il n'est pas nécessaire dans le cas des tissus prélevés chez des donneurs vivants si les exigences concernant les 180 jours de mise en quarantaine et le protocole de reprise des tests chez le donneur sont respectées.

Les établissements doivent avoir des PON qui précisent, pour chaque type de CTO, les délais pour le prélèvement des échantillons de sang chez les donneurs.

Tests de dépistage des maladies infectieuses

Tous les établissements centraux sont responsables des tests de dépistage de maladies infectieuses, y compris les tests effectués pour leur compte par un autre établissement. Ils doivent disposer des documents appropriés (p. ex. PON, ententes, contrats ou rapports de vérification) leur permettant de justifier que les tests de dépistage de maladies infectieuses sont effectués selon les critères suivants :

1) Les tests doivent être effectués par un laboratoire qui satisfait aux exigences applicables de l'autorité dont il relève.
2) Les tests de dépistage des maladies infectieuses ou de leurs agents pouvant conduire à l'exclusion d'un donneur (c'est-à-dire les maladies ou leurs agents, lesquels constituent un critère d'exclusion selon le Règlement des CTO) doivent être effectués au moyen de trousses de test qui sont homologuées tel que l'exigent les articles 25 et 26 du Règlement sur les CTO. Les tests de dépistage de maladies infectieuses ou d'agents pathogènes qui ne peuvent pas mener à l'exclusion du donneur (p.ex. CMV) doivent être effectués à l'aide de trousses de test homologuées, comme l'exige l'article 25.
3) Les laboratoires qui effectuent les tests doivent respecter les directives du fabricant de la trousse de test relativement aux éléments suivants :
    a) le prélèvement, la manipulation et la conservation des échantillons sanguins;
    b) les délais dans lesquels les échantillons doivent être traités, s'il y a lieu;
    c) la procédure pour effectuer les tests;
    d) l'interprétation des résultats des tests.

Interprétation des résultats des tests de dépistage de maladies infectieuses

Les termes utilisés par les fabricants de trousses de test pour l'interprétation des résultats des tests sérologiques dépendent en partie des algorithmes d'analyse utilisés. En général, le test de dépistage sérologique initial est effectué à l'aide d'un seul échantillon de sang. Un échantillon non réactif est considéré comme un résultat négatif et ne

nécessite aucun test supplémentaire. Par contre, un échantillon réactif est considéré comme un résultat initialement réactif et non comme un résultat positif parce que (1) l'échantillon doit être analysé en double à l'aide de tests identiques, mais ne provenant pas nécessairement du même lot; et (2) les résultats sont considérés comme des résultats réactifs à plusieurs reprises si l'un des deux échantillons est réactif. Ces deux étapes additionnelles sont nécessaires pour obtenir le résultat final (c.-à-d. « positif » ou « négatif ») de la trousse de test dans le cas où un échantillon est initialement réactif. Il est important de noter que cet algorithme d'analyse est destiné à servir uniquement d'exemple et que les établissements doivent toujours appliquer l'algorithme d'analyse spécifique proposé par chaque fabricant de trousse de test.

Il convient également de noter que certains fabricants de trousses de test peuvent seulement considérer qu'un échantillon est positif une fois que des tests confirmatoires ou supplémentaires ont été effectués avec une trousse de test différente afin de confirmer les résultats de la trousse de test primaire. Bien qu'un test confirmatoire soit nécessaire pour le diagnostic du patient, il ne devrait pas être pris en compte dans le cadre du dépistage des donneurs car des résultats de tests de confirmation faussement négatifs ne peuvent pas être exclus. Ainsi, dans ces circonstances, les donneurs doivent toujours être exclus quels que soient les résultats des tests de confirmation.

Les établissements qui utilisent des laboratoires pour effectuer les tests en leur nom doivent s'assurer que, dans les cas où un test de confirmation est effectué pour le diagnostic du patient, ils reçoivent les résultats de la trousse du premier test afin de pouvoir déterminer l'admissibilité du donneur.

Aussi, certains fabricants de trousses de test n'utilisent pas le terme « réactif à plusieurs reprises » pour définir le résultat final d'un test de diagnostic ou de dépistage particulier; ils utilisent plutôt les termes « réactif » ou « positif » pour définir le résultat final de ces tests.

Dans le présent document d'orientation :

1) Un résultat **négatif** signifie que le **résultat final** du test auquel l'échantillon a été soumis permet de déterminer que l'échantillon est non réactif conformément aux directives fournies par le fabricant de la trousse de test.
2) Un résultat **positif** signifie que le **résultat final** du test auquel l'échantillon a été soumis permet de déterminer que l'échantillon est « réactif », « réactif à plusieurs reprises » ou « positif » conformément aux algorithmes d'analyse proposés par le fabricant de la trousse de test.
3) Un résultat **positif confirmé** signifie que le résultat d'un test de confirmation ou complémentaire effectué à l'aide d'une **autre trousse de test** permet de déterminer que l'échantillon analysé est réactif.

La détermination de l'admissibilité du donneur doit être fondée sur l'interprétation des résultats des tests de dépistage des maladies infectieuses tel que décrit ci-après :

1) En ce qui concerne le VIH-1 et 2, le VHB, le VHC et le HTLV-I et II, les CTO ne doivent pas être destinés à la transplantation si l'échantillon du donneur est positif pour tout marqueur d'une maladie infectieuse précisée dans le présent document. Si d'autres tests sont effectués pour confirmer ou compléter les résultats positifs (p. ex. dans le but d'informer le donneur ou ses proches), les CTO ne doivent pas être utilisés à des fins de transplantation, sauf si les dispositions permettant une distribution exceptionnelle sont respectées, même si les résultats des tests de confirmation ou complémentaires sont négatifs.
2) Dans le cas de la syphilis, on peut autoriser la transplantation des CTO si l'échantillon de sang du donneur est positif à un test non tréponémique de dépistage de la syphilis, mais négatif à un test de confirmation spécifique des tréponèmes. Il convient de noter que, si l'établissement décide d'utiliser un test spécifique des tréponèmes pour la syphilis comme test de référence, les CTO ne doivent pas être utilisés à des fins de transplantation si l'échantillon du donneur est positif, à moins que les dispositions permettant une distribution exceptionnelle soient respectées. Il en est ainsi parce qu'un résultat positif à un test tréponémique spécifique peut indiquer des infections à la syphilis récentes, de même que des infections à la syphilis éloignées ou traitées. Tandis qu'il est possible d'effectuer un test non tréponémique pour écarter la possibilité d'une infection récente, il est impossible d'exclure des résultats faussement négatifs. Par

conséquent, des algorithmes d'analyse appropriés doivent être élaborés pour résoudre ce problème.
3) En ce qui concerne le cytomégalovirus (CMV) et le virus Epstein-Barr (VEB), on peut autoriser la distribution des cellules ou des organes si l'échantillon sanguin du donneur est positif, ou si les résultats des tests ne sont pas encore disponibles. Il n'est pas nécessaire d'avoir recours à la distribution exceptionnelle dans ces circonstances. Les résultats des tests pour ces agents peuvent être importants dans le choix des cellules ou des organes pour des patients précis, et peuvent influer sur les protocoles de surveillance des receveurs. Ces résultats doivent être communiqués aux médecins qui effectueront la transplantation.
4) La détermination de l'admissibilité d'un donneur de cœur n'est pas fondée sur les résultats du test de détection de la toxoplasmose, ce qui fait en sorte que ces tests peuvent être effectués rétrospectivement. Toutefois, les résultats des tests sont importants pour le suivi du receveur du cœur, et ils doivent être communiqués, lorsqu'ils sont disponibles, aux médecins transplanteurs. À noter que des résultats positifs reçus après la transplantation ne sont pas considérés comme un manquement ou un accident en vertu du Règlement sur les CTO à moins que le résultat initial du test soit négatif et que le résultat soit jugé positif par la suite.
5) Si un établissement effectue des tests qui ne sont pas obligatoires (p. ex. les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le VIH-1, le VHC, VHB et le VNO pour les donneurs d'organes, etc.) ou obtient de tels résultats pour un donneur partagé avec un autre établissement, les résultats, s'ils sont disponibles, doivent être pris en compte lorsqu'on détermine l'admissibilité du donneur avant d'autoriser la distribution des CTO.

Si un échantillon d'un donneur se révèle positif pour le VIH, le VHB ou le VHC à la suite d'un test sérologique obligatoire, mais négatif à un TAAN, les CTO ne peuvent être distribués, à moins que cela se fasse dans le cadre d'une distribution exceptionnelle.

Il est possible d'utiliser le processus de distribution exceptionnelle si l'échantillon du donneur est réactif à répétition ou est positif pour les marqueurs d'agents de maladies infectieuses. Les articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO contiennent de l'information additionnelle sur la distribution exceptionnelle.

Les résultats de tous les tests, y compris ceux qui sont facultatifs, doivent être inclus dans le dossier du donneur. Les établissements doivent posséder des PON pour l'interprétation et le traitement de tous les résultats des tests, y compris la communication des résultats aux médecins qui effectueront la transplantation ou aux établissements à qui l'on distribuera les CTO. Des procédures doivent être établies pour le traitement des résultats des tests facultatifs qui sont disponibles après l'autorisation de la distribution des CTO, et elles doivent inclure une notification aux médecins qui effectueront la transplantation ou à l'établissement à qui l'on distribuera les CTO.

Échantillons archivés

Le Règlement sur les CTO n'exige pas la collecte d'échantillons à des fins d'archivage puisque cela n'a aucune incidence sur la sécurité des CTO qui répondent aux exigences courantes de la réglementation. Toutefois, on recommande que des échantillons de cellules, tissus, plasma ou sérum de chaque donneur soient archivés afin d'effectuer des tests rétrospectifs sur les donneurs de cellules et de tissus qui sont encore en stock lorsqu'on adopte de nouveaux tests pour le dépistage de pathogènes nouveaux ou existants chez les donneurs. L'exigence concernant les tests rétrospectifs sera fondée sur le degré d'amélioration de la sécurité fourni par le test et sur la disponibilité de tests validés ou approuvés de façon appropriée en vertu du RIM pour évaluer des échantillons congelés. Santé Canada informera les établissements de CTO si de tels tests rétrospectifs sont nécessaires.

Si un établissement décide d'archiver des échantillons, il doit avoir des PON pour le prélèvement et la conservation d'échantillons à des fins d'archivage. Les échantillons doivent être congelés, et devraient être conservés pour une période minimum de cinq ans. Ces établissements doivent aussi posséder des documents prouvant que les échantillons sont gardés à une température adéquate au cours de la période de conservation.

Tests qui sont jugés appropriés et efficaces

Tests obligatoires

Tous les donneurs de CTO doivent être soumis à des tests de dépistage des agents infectieux énoncés dans les articles de la norme générale auxquels le Règlement sur les CTO fait référence, et les tests effectués doivent être appropriés et efficaces. Un test est jugé approprié et efficace si (i) il est homologué pour le dépistage des agents ou des marqueurs de maladies infectieuses conformément aux exigences d'homologation qui sont décrites dans les articles 25 et 26 du Règlement sur les CTO; (ii) il est utilisé selon les directives du fabricant de la trousse de test; (iii) il est utilisé pour le dépistage des marqueurs de maladies infectieuses pertinents au moment du test. Une liste de marqueurs appropriés de maladies infectieuses est fournie ci-dessous (voir également l'annexe 2 pour obtenir la liste complète de tous les tests obligatoires et recommandés). Cette liste peut être revue lorsque de nouveaux tests de détection de maladies infectieuses sont homologués, ou lorsque de nouveaux renseignements requièrent une modification.

L'article 14.2.6.1 de la norme générale précise les agents des maladies infectieuses pour lesquels les tests doivent être effectués chez tous les donneurs de CTO et requiert que tout autre test supplémentaire décrit dans les sous-ensembles des normes soit effectué. Les articles suivants fournissent une liste de marqueurs de maladies infectieuses qui sont perçus comme appropriés et efficaces pour le dépistage chez les donneurs des agents de maladies qui sont décrits dans la norme générale et les sous-ensembles des normes. Cette liste peut être revue lorsque de nouveaux tests de détection de maladies infectieuses sont homologués, ou lorsque de nouveaux renseignements requièrent une modification.

Santé Canada considère que les essais de laboratoire pour les marqueurs de maladies infectieuses suivants sont appropriés et efficaces pour se conformer à l'article 14.2.6.1 de la norme générale :

a) les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine, de type 1 et de type 2 (anti-VIH-1 et anti-VIH-2);
b) les antigènes de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs);
c) les anticorps contre l'antigène de nucléocapside du virus de l'hépatite B (anti-HBc, IgG et IgM);
d) les anticorps contre le virus de l'hépatite C (anti-VHC);
e) les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection du VIH-1 chez les donneurs de tissus décédés et chez les donneurs de tissus oculaires;
f) les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection du VHC chez les donneurs de tissus décédés et chez les donneurs de tissus oculaires.

Dans le cas de nourrissons donneurs âgés de moins de 18 mois, ou qui ont été allaités durant une période au cours des 12 mois précédant le don, tant la mère naturelle que le donneur doivent subir des tests de détection des maladies infectieuses afin de prévenir la transmission verticale d'agents infectieux de la mère naturelle au donneur (article 14.2.6.2 de la norme générale). Les exceptions suivantes s'appliquent toutefois :

- Pour les donneurs qui sont âgés de 28 jours ou moins et qui n'ont pas subi d'exposition potentielle évidente à un pathogène transmissible par le sang après la naissance, des tests effectués chez la mère naturelle constituent un substitut adéquat.
- Dans le cas des donneurs qui sont âgés de 29 jours ou plus, si on utilise un test d'amplification des acides nucléiques pour la détection du VIH-1 et du VHC, tous les tests prévus à l'article 14.2.6.1 de la norme générale doivent être effectués uniquement chez le nourrisson donneur.

Les établissements doivent avoir des PON décrivant les tests de détection de maladies infectieuses qui doivent être effectués, et le moment où un test doit être réalisé chez la mère naturelle lorsqu'il s'agit de dons provenant de nourrissons.

Tests recommandés

Les donneurs d'organe vivants devraient aussi passer des tests de dépistage du VIH-1 et du VHC par amplification des acides nucléiques. Plus particulièrement, un test TAAN devrait être effectué chez les donneurs d'organes (vivants et décédés) lorsque cela est indiqué sur le plan clinique; par exemple, lorsqu'il est décidé d'avoir recours au processus de distribution exceptionnelle pour un CTO provenant d'un donneur ayant des antécédents de comportements à risque élevé et que les résultats du test sérologique de dépistage du VIH et du VHC sont négatifs.

Les donneurs d'organes, les donneurs d'îlots de Langerhans et les donneurs de tissus (y compris les donneurs de tissus oculaires) devraient aussi être testés pour le VNO à l'aide d'une trousse de test ayant été homologuée pour le dépistage des acides nucléiques viraux. Les tests peuvent être effectués sur une base saisonnière si des procédures spécifiques sont mises en place afin de déterminer les délais pour les tests saisonniers et afin d'établir s'il existe d'autres circonstances où un test pour la détection du VNO serait nécessaire à l'extérieur de ces délais, par exemple lorsqu'un donneur a voyagé dans une région endémique.

Étant donné la nature passagère de la virémie au VNO, Santé Canada recommande que les tests soient effectués à l'aide d'échantillons de sang prélevés le jour du don ou le plus près possible du moment du don, compte tenu des délais de traitement des tests de dépistage du VNO. Il est reconnu que, comme dans le cas d'autres maladies infectieuses, les donneurs pourraient être infectés par le VNO après le prélèvement des échantillons, mais il se pourrait qu'ils aient contracté l'infection avant le prélèvement des échantillons et avant le don. On pourrait aborder ce problème en effectuant une évaluation supplémentaire et/ou en analysant des échantillons prélevés le jour même du don.

Une trousse de test pour la détection des acides ribonucléiques du VNO dans les échantillons de plasma provenant de donneurs vivants et décédés a été homologuée par Santé Canada.

Le Bureau des matériels médicaux de la Direction des produits thérapeutiques~~, Santé Canada,~~ est l'organisme de réglementation fédéral responsable de l'homologation des instruments médicaux, conformément au Règlement sur les aliments et drogues (RAD) et au RIM.

La **liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL)**

Une base de données contenant tous les instruments médicaux de classes II, III et IV en vente au Canada peut être consultée sur le site Web de Santé Canada. Sur la page « Recherche des homologations en vigueur » de la Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL), il est possible de vérifier l'homologation des trousses de test approuvées pour l'évaluation préliminaire (donor screening) des donneurs.

Algorithme de dilution plasmatique

19. L'établissement applique, lors de l'évaluation de l'admissibilité du donneur, un algorithme de dilution plasmatique s'il ne peut obtenir un échantillon de sang du donneur avant la transfusion ou l'infusion.

La transfusion sanguine ou la perfusion d'une solution intraveineuse pourrait diluer le sang du donneur et produire une baisse de la concentration d'antigènes et d'anticorps, ce qui pourrait entraîner des résultats faussement négatifs pour les tests de dépistage de maladies infectieuses.

Les tests doivent être effectués sur un échantillon sanguin convenable, selon la définition contenue dans les PON de l'établissement, qui est effectué aussi près que possible de la date du prélèvement. Il est recommandé d'effectuer les tests sur les **échantillons sanguins prétransfusion/perfusion les plus récents** et dont on peut garantir l'identité et la qualité. Si aucun échantillon sanguin prétransfusion/perfusion convenable n'est disponible, il faut appliquer des données de référence pour la **dilution plasmatique** afin de déterminer si le degré de dilution plasmatique est suffisant ou non pour modifier les résultats des tests. Si on ne dispose pas d'un échantillon sanguin convenable aux fins d'analyse prélevé avant la transfusion/perfusion, ni d'aucun autre échantillon convenable aux

fins d'analyse après l'application de l'algorithme de dilution plasmatique, on est alors en présence d'une contre-indication au don.

Les établissements doivent posséder des PON qui décrivent les situations pour lesquelles il pourrait y avoir une dilution plasmatique, et des PON pour la collecte d'échantillons précédant une transfusion ou une perfusion.

Santé Canada ne donne aucun conseil sur les types de liquides perfusés à prendre en compte dans le calcul de la dilution plasmatique, et ne recommande ni n'examine aucun algorithme de dilution plasmatique. Les établissements doivent élaborer leurs propres procédures d'opération normalisées qui décrivent leurs algorithmes de dilution plasmatique. Les établissements doivent utiliser un algorithme validé, ou établi dans des normes élaborées par des associations professionnelles agréées, ou étayé par des données provenant de publications scientifiques.

Tissus — exigences supplémentaires

20. L'établissement qui évalue l'admissibilité du donneur de tissus, à l'exception du donneur de tissus oculaires, prend les mesures suivantes :

a) il établit qu'aucune des contre-indications ni aucun des critères d'exclusion mentionnés à l'article 13.1.2 de la norme sur les tissus n'excluent le donneur;

b) il effectue des essais appropriés et efficaces aux fins de dépistage des maladies ou de leurs agents prévus à l'article 14.2.6 de la norme sur les tissus.

Contre-indications et critères d'exclusion

En plus des critères d'exclusion de l'article 13.1.3 de la norme générale, les donneurs seront exclus du don de tissus s'ils remplissent un ou plusieurs des critères d'exclusion de l'article 13.1.2 de la norme sur les tissus.

Tests qui sont jugés appropriés et efficaces

Tests obligatoires

En plus des essais de laboratoire pour les maladies et leurs agents mentionnés dans l'article 14.2.6 de la norme générale, Santé Canada considère les tests pour les marqueurs de maladies infectieuses qui suivent comme étant appropriés et efficaces pour l'examen des donneurs de tissus afin d'être conforme à l'article 14.2.6 de la norme sur les tissus :

a) tests sérologiques visant la détection des anticorps contre le virus humain T- lymphotrope de type I et de type II (anti-HTLV-I et HTLV-II) pour les donneurs de tissus viables et riches en leucocytes;

b) les tests sérologiques non tréponémiques ou spécifiques des tréponèmespour la détection de la syphilis.-

Veuillez consulter le tableau 1 pour connaître les délais de prélèvement des échantillons Nota : Santé Canada accordera des exemptions à l'obligation d'effectuer des TAAN dans le cas de greffons de tissus frais ne pouvant être entreposés suffisamment longtemps pour recevoir les résultats des TAAN avant la transplantation. Les établissements qui souhaitent exempter les greffons de tissus frais des TAAN doivent s'assurer que des documents permettant d'appuyer de telles exemptions se trouvent dans leurs PON. Les PON doivent décrire les tissus qui sont exemptés des TAAN, la raison de l'exemption et les circonstances dans lesquelles les TAAN doivent être utilisés ou non. Dans de tels cas, les greffons de tissus frais peuvent être distribués sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours au processus de distribution exceptionnelle si des TAAN ne sont pas effectués.

Tests recommandés

Santé Canada recommande que tous les donneurs de tissus qui ne sont pas jugés riches en leucocytes soient testés aussi pour le HTLV-I et le HTLV-II.

Parmi les tissus qui ne sont pas considérés riches en leucocytes figurent entre autres les os, le cartilage, les cornées, les ligaments, la sclérotique, la peau, les tendons et le tissu amniotique. Le tissu d'allogreffe ostéoarticulaire n'est pas considéré comme riche en leucocytes.

Tissus oculaires — critères d'exclusion supplémentaires

21. L'établissement qui évalue l'admissibilité du donneur de tissus oculaires établit qu'aucune des contre-indications ni aucun des critères d'exclusion mentionnés aux articles 13.1.3 à 13.1.6 de la norme sur les tissus oculaires n'excluent le donneur.

Contre-indications et critères d'exclusion

En plus des critères d'exclusion de l'article 13.1.3 de la norme générale, les donneurs seront exclus du don de tissus oculaires s'ils remplissent un ou plusieurs des critères d'exclusion des articles 13.1.3 à 13.1.6 de la norme sur les tissus oculaires. Il convient de noter que les alinéas (h) et (g) de l'article 13.1.3 de la norme sur les tissus oculaires ne visent pas à exclure l'utilisation de tissus sains provenant d'un donneur atteint d'une maladie oculaire intrinsèque ou d'un trouble congénital ou acquis n'affectant qu'un œil. Les contre-indications s'appliquent seulement à l'œil affecté.

Admissibilité fondée sur le test de détection du HTLV et de la syphilis

Dans les cas où un test de dépistage de la syphilis a été effectué chez un donneur de tissus oculaires (p. ex. dans le cadre de l'examen de ce donneur aux fins d'un don d'organe) et que les résultats de ce test sont positifs, le tissu oculaire peut être utilisé pour la transplantation sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours au processus de distribution exceptionnelle, sous réserve de l'approbation du directeur médical de l'établissement central.

Dans les cas où des tests de détection des anticorps anti-HTLV-1 ou anti-HTLV-II ont été effectués chez un donneur de tissus oculaires (p. ex. dans le cadre de l'examen de ce donneur aux fins d'un don d'organe) et que les résultats d'un de ces tests sont positifs, le tissu oculaire peut être utilisé pour la transplantation sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours au processus de distribution exceptionnelle, sous réserve de l'approbation du directeur médical de l'établissement central.

Organes et îlots de Langerhans — exigences supplémentaires

22. (1) L'établissement qui évalue l'admissibilité du donneur d'organe ou d'îlots de Langerhans prend les mesures suivantes :

a) il obtient des renseignements sur le donneur et sur ses antécédents conformément aux articles 12.2.2.3, 12.2.2.4, 12.2.3.4 et 12.2.3.7 de la norme sur les organes;

b) il établit qu'aucune des contre-indications ni aucun des critères d'exclusion mentionnés à l'article 13.2.2 de la norme sur les organes n'excluent le donneur;

c) il effectue les essais prévus aux articles 14.1.2 et 14.3.2 de la norme sur les organes;

d) il effectue des essais appropriés et efficaces aux fins de dépistage des maladies ou de leurs agents prévus aux articles 14.2.6.3 et 14.2.6.6 de la norme sur les organes.

Exception — organe importé

(2) Malgré le paragraphe (1), l'établissement où se fait la transplantation peut, dans le cas d'un organe importé, ne satisfaire qu'aux exigences suivantes :

a) il conserve de la documentation concernant l'évaluation de l'admissibilité du donneur, selon les exigences légales du lieu de l'évaluation;

b) il obtient de la documentation qui démontre que les essais prévus aux articles 14.1.2 et 14.3.2 de la norme sur les organes ont été effectués;

c) il obtient de la documentation qui démontre que des essais appropriés et efficaces aux fins de dépistage des maladies ou de leurs agents prévus aux articles 14.2.6.3 et 14.2.6.6 de la norme sur les organes ont été effectués;

d) il obtient une copie des résultats des essais effectués pour déterminer le groupe sanguin ABO et des essais de dépistage de maladies ou de leurs agents qui, parmi ceux énumérés à l'article 14.2.6.3 de la norme sur les organes, sont effectués avant la transplantation.

Renseignements sur le donneur et ses antécédents

L'article 12.2.2.3 de la norme sur les organes exige que les antécédents de résidence à l'extérieur du Canada ainsi que de déplacement au cours des six derniers mois soient documentés pour tous les donneurs. Les antécédents de déplacement doivent comprendre les déplacements à l'intérieur du Canada ainsi que ceux à l'extérieur du Canada. L'une des raisons de cette exigence est que certaines régions géographiques sont jugées par Santé Canada et les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis comme endémiques pour certaines maladies transmissibles. C'est pourquoi les antécédents d'un donneur en ce qui a trait à ses déplacements et à son lieu de résidence pourraient exposer les donneurs à un risque plus élevé de certaines maladies transmissibles, par exemple le virus du Nil occidental, le paludisme et la fièvre jaune.

Les liens suivants donnent accès à des renseignements sur les zones endémiques pour le paludisme (malaria).

Agence de la santé publique du Canada
https://voyage.gc.ca/voyager/sante-securite/conseils-sante-voyageurs

Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis (disponible en anglais seulement)
http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html

Organisation mondiale de la Santé (OMS)
http://www.who.int/malaria/travellers/fr/

Des cas de transfert d'une allergie d'un donneur à un receveur ont été signalés après la transplantation de cellules hématopoïétiques et d'organes pleins, notamment des allergies potentiellement mortelles à des noix, aux fruits de mer, à la pénicilline et au latex. Afin de prévenir ces problèmes, les exigences relatives aux antécédents médico-sociaux de l'article 12.2.2.3 de la norme sur les organes ont été modifiées et incluent maintenant des renseignements relatifs aux allergies potentiellement mortelles chez les donneurs. Ces renseignements doivent faire partie des

antécédents du donneur, lesquels seront fournis aux établissements de transplantation, ce qui leur permettra de prendre des mesures pour réduire le risque que le receveur développe une allergie à la suite de la transplantation, en particulier si la cause du décès du donneur était une réaction anaphylactique liée à l'exposition à un allergène.

Pour se conformer à cette exigence relative aux médicaments, l'établissement doit évaluer le donneur pour les médicaments d'ordonnance et des autres médicaments actuels, y compris les médicaments en vente libre ou les produits de santé naturels.

Contre-indications et critères d'exclusion

En plus des critères d'exclusion de l'article 13.1.3 de la norme générale, les donneurs seront exclus du don d'organes et des îlots de Langerhans s'ils remplissent un ou plusieurs des critères d'exclusion de l'article 13.2.2 de la norme sur les organes.

Le chirurgien du donneur doit également évaluer la qualité physique de l'organe ou des organes qui seront donnés. Toute anomalie ou préoccupation, comme la présence d'une infection ou d'une tumeur non soupçonnée, doit être consignée, et tous les programmes de transplantation doivent en être informés immédiatement.

Tests jugés appropriés et efficaces

Tests obligatoires

En plus des tests de détection des maladies et de leurs agents mentionnés dans l'article 14.2.6 de la norme générale, Santé Canada considère les tests de détection des maladies infectieuses qui suivent comme étant appropriés et efficaces pour l'examen des donneurs d'organes et d'îlots de Langerhans afin d'être conforme aux articles 14.2.6.3 et 14.2.6.6 de la norme sur les organes :

a) les tests sérologiques de détection des anticorps contre le virus humain T- lymphotrope de type I et de type II (anti-HTLV-I et HTLV-II);
b) les tests sérologiques de détection des anticorps contre la toxoplasmose pour les donneurs de **cœur**, lesquels peuvent être effectués de manière rétrospective en cherchant dans le sérum du donneur des anticorps contre la toxoplasmose au moyen de tests médicaux acceptables (p. ex. un dosage immunoenzymatique);
c) les tests sérologiques non tréponémiques ou spécifiques des tréponèmes pour la détection de la syphilis;
d) les tests sérologiques de détection des anticorps contre le cytomégalovirus (IgG anti-CMV ou anti-CMV [totaux]);
e) les tests sérologiques de détection des anticorps contre le virus Epstein-Barr qui sont capables de détecter les infections au VEB récentes et anciennes (selon ce que l'établissement central jugera acceptable et selon ses PON). Voir ci-dessous les tests recommandés pour obtenir des directives additionnelles au sujet des tests de détection des infections au VEB.

Il convient de noter que les résultats des tests de dépistage du CMV, du VEB et de la toxoplasmose peuvent être déclarés après la distribution de l'organe.

Veuillez consulter le tableau 1 pour connaître les délais de prélèvement des échantillons.

Tests recommandés

Des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le VNO sont recommandés pour les donneurs d'organes et d'îlots de Langerhans (article 14.2.6.4 de la norme sur les organes). Un test IgM anti-CMV est également recommandé.

Un test IgG contre l'antigène de la capside virale (anti-VCA IgG) est recommandé pour la détection du VEB et pourrait être complété par un test anti-VCA IgM dans le but d'améliorer la détection des infections récentes. Les tests IgG contre l'antigène nucléaire du VEB (IgG anti-EBNA) devraient être accompagnés de tests de détection du VEB pour assurer une meilleure détection précoce de l'infection au VEB puisque les anticorps IgG EBNA ne peuvent être détectés chez les individus infectés récemment.

Les donneurs d'organes vivants devraient également se soumettre à un TAAN pour la détection du VIH-1 et du VHC, si cela est possible. Plus particulièrement, un TAAN devrait être effectué chez les donneurs d'organes (vivants et décédés) lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple lorsqu'il est décidé d'avoir recours au processus de distribution exceptionnelle pour un CTO provenant d'un donneur ayant des antécédents de comportements à risque élevé et que les résultats du test sérologique de dépistage du VIH et du VHC sont négatifs.

Exigences pour les organes importés :

Pour ce qui est des organes importés, l'établissement central serait l'ODO étrangère. Dans certains cas, l'ODO étrangère peut transiger directement avec l'établissement canadien de transplantation, lequel ne serait pas obligé de s'enregistrer comme importateur vu qu'il ne fait qu'importer l'organe qui sera utilisé dans son propre établissement. Dans certains cas, une ODO canadienne peut participer au processus, mais peut agir au nom de l'établissement de transplantation comme facilitateur.

L'établissement de transplantation et l'ODO canadienne doivent délimiter clairement leurs rôles et responsabilités respectifs à l'égard des organes importés dans leurs PON. Ils doivent notamment indiquer les renseignements que l'ODO doit obtenir au nom de l'établissement de transplantation pour que celui-ci respecte les exigences du paragraphe 22(2) du Règlement sur les CTO.

Le paragraphe 22(2) du Règlement sur les CTO prévoit une exception aux dispositions de la norme sur les organes dont il est question au paragraphe 22(1) du Règlement sur les CTO. Il convient de noter que le paragraphe 22(2) du Règlement sur les CTO n'exempte pas les organes importés des exigences prévues par la norme générale dont il est question à l'article 18 du Règlement sur les CTO, y compris celle de s'assurer que les exigences relatives aux tests prévues à l'article 14.2.6 de la norme générale ont été respectées.

Cellules lymphohématopoïétiques — exigences

23. (1) L'établissement qui évalue l'admissibilité du donneur de cellules lymphohématopoïétiques prend les mesures suivantes :

a) il obtient des renseignements sur le donneur et sur ses antécédents conformément aux articles 12.2.2.2 et 12.2.2.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques;

b) il effectue un examen physique du donneur conformément à l'article 13.2 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques;

c) il établit qu'aucune des contre-indications ni aucun des critères d'exclusion mentionnés à l'article 13.1.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques n'excluent le donneur;

d) il effectue les essais prévus à l'article 12.2.2.4 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques;

e) il effectue des essais appropriés et efficaces aux fins de dépistage des maladies ou de leurs agents prévus à l'article 14.2.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques.

Exception — cellules lymphohématopoïétiques importées

(2) Malgré le paragraphe (1), l'établissement central prend, dans le cas de cellules lymphohématopoïétiques importées, les mesures suivantes :

a) il obtient de la documentation concernant l'évaluation de l'admissibilité du donneur;

b) il effectue les essais prévus à l'article 12.2.2.4 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques;

c) il effectue des essais appropriés et efficaces aux fins de dépistage des maladies ou de leurs agents prévus à l'article 14.2.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques;

d) il établit qu'aucun des critères d'exclusion mentionnés à l'article 13.1.3.4 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques n'excluent le donneur.

Dans le cas du don de sang de cordon ombilical, le nourrisson est considéré comme étant le donneur. Tous les tests

devant être effectués sur la mère naturelle sont désignés comme des tests de substitution.

Évaluation de l'admissibilité du donneur

L'évaluation de l'admissibilité du donneur (article 12.2 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques) a pour objet de détecter les facteurs de risque, et est généralement fondée sur les antécédents médicaux et sociaux du donneur, son état clinique, son examen physique et ses tests. La documentation de cette évaluation doit inclure tous les éléments mentionnés dans l'article 12.2.2.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques, et devrait aussi inclure tous les éléments de l'article 12.3 de la norme générale, tel que mentionné dans l'article 12.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques.

Évaluation préliminaire du donneur

L'évaluation préliminaire est une des composantes de l'évaluation de l'admissibilité du donneur et a pour objet de recueillir de l'information générale sur la santé du donneur et de détecter la présence de certains facteurs de risque (p. ex. un risque de maladies infectieuses) qui pourraient potentiellement compromettre la sécurité des cellules lymphohématopoïétiques. Cette évaluation des risques repose sur les antécédents médicaux et sociaux du donneur, son état clinique, son examen physique et ses tests. L'information concernant les antécédents médicaux et sociaux, de même que l'état clinique du donneur, peut être obtenue par une entrevue avec le donneur et par un examen de son dossier médical. L'entrevue devrait être effectuée à l'aide d'un questionnaire sur les antécédents médicaux, sociaux et sexuels, qui inclut les critères d'exclusion applicables ainsi que des questions additionnelles tel qu'exigé en vertu du Règlement sur les CTO; elle devrait être documentée sous la forme d'une liste de vérification où chaque réponse/conclusion est notée. S'il s'agit d'un enfant donneur, l'entrevue peut être effectuée en consultant une ou plusieurs personnes pouvant fournir les renseignements nécessaires, p. ex. les parents du donneur ou la personne qui en a la garde légale. Il est recommandé que cette entrevue ait lieu en personne ou par téléphone. Il est également recommandé que l'évaluation préliminaire du donneur soit effectuée à la date la plus proche possible du prélèvement. Si plus d'un mois s'est écoulé depuis que le questionnaire d'évaluation préliminaire du donneur a été rempli et si le prélèvement n'a pas encore été effectué, Santé Canada recommande de revoir les résultats de l'évaluation préliminaire du donneur en compagnie de celui-ci à un moment le plus proche possible du prélèvement afin de vérifier que les renseignements n'ont pas changé. Dans ces cas, un questionnaire abrégé d'évaluation préliminaire du donneur serait acceptable, pourvu qu'on tienne compte de tous les critères d'exclusion nécessaires.

Un établissement doit établir et mettre à jour des PON pour toutes les étapes qui sont effectuées au cours de l'évaluation de l'admissibilité du donneur, y compris le déroulement de l'entrevue sur les antécédents médicaux, sociaux et sexuels du donneur, et l'administration d'un ou des questionnaires sur l'évaluation préliminaire du donneur. Si un questionnaire élaboré par une organisation professionnelle est utilisé, un établissement doit examiner le questionnaire et déterminer s'il répond aux exigences du Règlement sur les CTO relativement à l'évaluation préliminaire du donneur.

Des cas de transfert d'une allergie d'un donneur à un receveur ont été signalés après la transplantation de cellules lymphohématopoïétiques et la transplantation d'organes pleins, notamment des allergies potentiellement mortelles aux noix, aux fruits de mer, à la pénicilline et au latex. Afin de prévenir ces problèmes, les exigences relatives aux antécédents médico-sociaux de l'article 12.2.2.3.1 de la norme sur les organes ont été modifiées et incluent maintenant des renseignements relatifs aux allergies potentiellement mortelles chez les donneurs. Sauf dans le cas de sang de cordon, ces renseignements doivent faire partie des antécédents du donneur, lesquels seront fournis aux établissements de transplantation, ce qui leur permettra de prendre des mesures pour réduire le risque que le receveur développe une allergie à la suite de la transplantation.

La documentation des antécédents médicaux et sociaux d'un donneur doit comporter des renseignements sur tout déplacement effectué à l'extérieur des États-Unis et du Canada au cours des trois dernières années à destination de régions considérées comme endémiques pour le paludisme (malaria) par Santé Canada ou les Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis. Ces renseignements sont d'importance lors de l'évaluation des donneurs chez qui on recherche des signes ou des symptômes d'une infection.

Les liens suivants donnent accès à des renseignements sur les zones endémiques pour le paludisme (malaria).

Agence de la santé publique du Canada
https://voyage.gc.ca/voyager/sante-securite/conseils-sante-voyageurs

Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis (disponible en anglais seulement)
http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html

Organisation mondiale de la Santé (OMS)
http://www.who.int/malaria/travellers/fr/

À moins qu'il n'ait subi un test de dépistage du VNO, on doit obtenir, pour un donneur, ses antécédents de voyage au cours des 56 jours précédents dans des régions où le VNO est endémique, y compris des régions du Canada où le VNO est endémique, à des fins de conformité aux sous-alinéas 14.2.3(d) (i) et (ii) de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques. Il est nécessaire d'obtenir les antécédents de déplacement au Canada durant les périodes de l'année où le VNO est potentiellement transmissible au Canada, et il n'est pas prévu qu'un établissement effectue un test de dépistage du VNO chez les donneurs résidant dans des régions du Canada qui ne sont pas considérées comme endémiques pour le VNO.

Contre-indications et critères d'exclusion

Les conditions et comportements décrits à l'article 13.1.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques ainsi que dans l'annexe E de la norme générale peuvent augmenter le risque qu'un donneur puisse avoir et/ou transmettre une maladie infectieuse au receveur. C'est donc pour cette raison que les donneurs doivent être exclus du don de cellules lymphohématopoïétiques en vertu de ces critères d'exclusion/contre-indications, sauf dans les cas où la distribution exceptionnelle est utilisée (veuillez-vous référer aux articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO pour plus d'information)

Dans le contexte de l'article 13.1.3.1 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques, un parent de premier degré fait référence à une mère ou un père génétique, à un frère ou à une sœur ou à un enfant du receveur. Quiconque n'est pas un parent de premier degré du receveur doit se conformer aux exigences de l'article 13.1.3.2 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques. L'article 13.1.3.2 prescrit que les donneurs allogéniques, y compris ceux de sang de cordon, qui ne sont pas des parents au premier degré du receveur doivent être évalués conformément aux critères spécifiés à l'annexe E de la norme générale.

Les exemples de maladies neurologiques d'étiologie non établie énumérées comme critères d'exclusion de l'article 13.1.3 de la norme générale comprennent, entre autres, les maladies suivantes : la sclérose en plaques, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, et la sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Lou-Gehrig.

Les exemples de maladies à prion énumérées comme critères d'exclusion à l'article 13.1.3 de la norme générale comprennent, mais ne se limitent pas aux maladies suivantes : la maladie de Creutzfeldt-Jacob, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob, le syndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker et d'autres encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Conformément à l'article 13.1.3.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques, une unité de sang de cordon ne doit pas être acceptée pour une utilisation allogénique non apparentée s'il y a des antécédents familiaux connus d'une maladie génétique qui pourrait affecter le receveur sauf si le risque de transmission a été exclu par un test ou un suivi effectué chez le donneur.

Lorsqu'on se renseigne sur les antécédents familiaux de maladie génétique, il est recommandé de formuler les questions à la mère génétique en ajoutant une expression telle que « au meilleur de vos connaissances » afin de tenir compte du fait qu'il faut s'attendre à un certain degré d'incertitude lorsqu'on demande des renseignements médicaux

qui s'étendent sur des générations.

Dans le cas où les antécédents génétiques ou médicaux d'un parent ~~au~~ de premier degré du donneur sont complètement inconnus ou inaccessibles, y compris les cas où le donneur a été conçu à partir d'un don de sperme ou d'ovule, l'unité de sang de cordon ombilical ne devrait pas être considérée comme sécuritaire aux fins de transplantation. Toutefois, ces unités pourraient être recueillies et stockées pour une distribution exceptionnelle.

Dans le cas où les antécédents génétiques ou médicaux d'un parent de deuxième degré du donneur sont inconnus ou inaccessibles, il est recommandé que l'établissement central ait un processus de communication de ce manque de renseignements au programme de transplantation, au moment de la mise en circulation de l'unité. Cette situation peut se produire lorsque l'un des parents du donneur a été adopté et que l'accès aux antécédents médicaux et génétiques de sa famille biologique n'est pas disponible par les dossiers d'adoption ou d'autres moyens.

Pour les dons allogéniques qui sont effectués à l'extérieur du Canada, les donneurs seront évalués et acceptés par l'établissement de prélèvement et les documents relatifs à l'admissibilité seront fournis à l'établissement de transplantation. Un donneur de l'extérieur du Canada sera exclu s'il est infecté par le VIH, le VHB ou le VHC.

Examen physique

Tous les donneurs doivent faire l'objet d'un examen physique qui devrait évaluer les manifestations de certains comportements à haut risque (comme la présence de marques de piqûres d'aiguille ou d'autres signes d'utilisation de drogues par injection), des signes d'une infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale d'importance clinique et des signes de malignité.

Santé Canada recommande que les examens physiques soient effectués à la date la plus proche possible du prélèvement dans la mesure du possible et que cela est réalisable. Dans des circonstances normales, les examens physiques devraient être réalisés dans les 30 jours précédant la date prévue du prélèvement des cellules. Si le prélèvement des cellules est remis, il reviendra à l'établissement central d'user de son jugement clinique pour déterminer s'il est nécessaire d'effectuer un nouvel examen physique, complet ou partiel. Ces décisions peuvent être déléguées au médecin du centre de prélèvement.

Si un examen physique du donneur a déjà été effectué pour d'autres raisons, comme pour évaluer si un don est sans danger pour le donneur, on peut examiner les conclusions de cet examen et les verser dans le dossier du donneur au lieu d'effectuer un nouvel examen physique, pourvu que l'examen ait été fait dans les délais recommandés. Ces décisions peuvent être déléguées au médecin du centre de prélèvement.

Dans le cas du don de sang de cordon, un examen physique de substitution chez la mère naturelle du donneur doit être effectué et les résultats doivent être consignés. Si un examen physique de la mère biologique a récemment été effectué pendant la grossesse, on peut examiner les résultats de cet examen physique et les verser dans le dossier du donneur plutôt que d'effectuer un examen physique additionnel, pourvu que l'examen ait été réalisé dans le délai recommandé.

Un établissement doit avoir des PON régissant le déroulement de l'examen physique d'un donneur.

Examen du donneur

Exigences générales

L'examen du donneur inclut, sans s'y limiter, les tests de laboratoire pour la détection des agents de maladies transmissibles (p. ex. le VIH, le VHB et le VHC); les tests effectués afin de déterminer le groupe sanguin du donneur (p. ex. le groupe ABO et le facteur rhésus); la classification HLA, et toute autre procédure effectuée afin d'évaluer les cellules lymphohématopoïétiques ou de fournir de l'information sur celles-ci. Les directives fournies ci-dessous mettent l'accent sur le typage HLA et les tests de laboratoire pour les différents agents de maladies

transmissibles applicables aux donneurs de cellules lymphohématopoïétiques

Les alinéas (e) et (f) de l'article 12.2.2.4.2 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques stipulent que le typage HLA du sang de cordon doit être effectué au moment de la mise en banque et avant la mise en circulation du sang de cordon allogénique pour un usage non apparenté, alors que le typage HLA du sang de cordon qui est réservé et limité à un usage allogénique potentiel chez un membre de la famille du donneur peut être fait avant la mise en circulation. Dans ce dernier cas, il n'est pas obligatoire d'effectuer un deuxième typage HLA pour confirmer l'identité de l'unité si le typage HLA initial a été effectué après qu'un receveur a été désigné et si la résolution du typage HLA est suffisante.

En ce qui concerne les unités pour lesquelles un typage HLA de confirmation a été effectué à l'aide d'un segment continu à un certain moment après la congélation, il n'est pas obligatoire d'effectuer un nouveau test de confirmation avant la mise en circulation à partir de la banque de sang de cordon.

Délais pour le prélèvement des échantillons

Les tests de dépistage des maladies infectieuses doivent être effectués sur des échantillons de sang prélevés dans un délai de 7 jours avant la collecte ou dans un délai de 7 jours suivant la collecte du sang de cordon et dans les 30 jours avant la collecte de tout autre don, soit des cellules lymphohématopoïétiques dérivées de la moelle osseuse et du sang périphérique (sous-section 12.2.2.4 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques).

Le prélèvement d'échantillon dans les 30 jours qui précèdent le don permet de déterminer l'admissibilité du donneur dans le délai requis afin que le receveur entreprenne une chimiothérapie à visée myéloablative. Dans le cas où les prélèvements chez un même donneur sont effectués à plus de 30 jours d'intervalle, le donneur doit subir d'autres tests de dépistage des marqueurs de maladies infectieuses, à moins que des résultats de tests positifs aient été antérieurement documentés.

Tableau 2 : Délais pour le prélèvement d'échantillons aux fins du dépistage des maladies ou de leurs agents tel que spécifié dans les exigences du sous-ensemble des normes applicables aux cellules lymphohématopoïétiques qui portent sur les tests de détection des maladies infectieuses

Type de CTO	Tests requis	Délais
Sang de cordon	tests sérologiques de dépistage et TAAN pour le VIH-1 et le VHC chez la mère biologique	dans les 7 jours précédant le prélèvement ou dans les 7 jours suivant le prélèvement
	TAAN pour le VNO chez la mère biologique	dans les 7 jours précédant le prélèvement ou dans les 7 jours suivant le prélèvement*
Cellules lymphohématopoïétiques (à l'exclusion du sang de cordon)	tests sérologiques de dépistage chez le donneur	dans les 30 jours précédant le prélèvement (12.2.2.4.1)
	TAAN pour le VNO chez le donneur	dans les 30 jours précédant le prélèvement (12.2.2.4.1)

*Étant donné la nature passagère de la virémie au VNO, Santé Canada recommande que les tests soient effectués à l'aide d'échantillons de sang prélevés le jour du don ou le plus près possible du moment du don, compte tenu des délais de traitement des tests de dépistage du VNO. Si cela n'est pas possible dans le cas des donneurs de sang de cordon et que les échantillons sont prélevés après le don, un test de détection des anticorps IgM contre le VNO devrait être effectué en plus du TAAN pour le VNO afin de détecter toute infection récente par le VNO chez les donneurs ayant obtenu des résultats négatifs au TAAN pour le VNO. Il est reconnu que, comme dans le cas d'autres maladies infectieuses, les donneurs pourraient être infectés par le VNO après le prélèvement des échantillons mais avant le don si les échantillons sont prélevés avant le don. On pourrait aborder ce problème en effectuant une évaluation supplémentaire et/ou en analysant des échantillons prélevés le jour même du don.

Les établissements doivent avoir des PON spécifiant les délais pour le prélèvement d'échantillons sanguins chez les donneurs de cellules lymphohématopoïétiques.

Tests de dépistage des maladies infectieuses

Tous les établissements centraux sont responsables des tests de dépistage de maladies infectieuses, y compris les tests effectués pour leur compte par un autre établissement. Ils doivent disposer des documents appropriés (p. ex. PON, ententes, contrats ou rapports de vérification) leur permettant de justifier que les tests de dépistage des maladies infectieuses sont effectués selon les critères suivants :

1) Les tests doivent être effectués par un laboratoire qui satisfait aux exigences applicables de l'autorité dont il relève.
2) Les tests de dépistage des maladies infectieuses ou de leurs agents qui pourraient mener à l'exclusion du donneur (c.-à-d. maladies ou leurs agents qui sont des critères d'exclusion en vertu du Règlement sur les CTO) doivent être effectués au moyen de trousses de test qui sont homologuées tel que l'exigent les articles 25 et 26 du Règlement sur les CTO. Les tests de dépistage de maladies infectieuses ou d'agents pathogènes qui ne peuvent pas mener à l'exclusion du donneur doivent être effectués à l'aide de trousses de test homologuées, comme l'exige l'article 25.
3) Les laboratoires qui effectuent les tests doivent respecter les directives du fabricant de la trousse de test relativement aux éléments suivants :
    a) le prélèvement, la manipulation et la conservation des échantillons sanguins;
    b) les délais dans lesquels les échantillons doivent être traités, s'il y a lieu;
    c) la procédure pour effectuer les tests;
    d) l'interprétation des résultats des tests.

Interprétation des résultats des tests de dépistage de maladies infectieuses

Les termes utilisés par les fabricants de trousses de test pour l'interprétation des résultats des tests sérologiques dépendent en partie des algorithmes d'analyse utilisés. En général, le test de dépistage sérologique initial est effectué à l'aide d'un seul échantillon de sang. Un échantillon non réactif est considéré comme un résultat négatif et ne nécessite aucun test supplémentaire. Par contre, un échantillon réactif est considéré comme un résultat initialement réactif et non comme un résultat positif parce que (1) l'échantillon doit être analysé en double à l'aide de tests identiques, mais ne provenant pas nécessairement du même lot; et (2) les résultats sont considérés comme des résultats réactifs à plusieurs reprises si l'un des deux échantillons est réactif. Ces deux étapes additionnelles sont nécessaires pour obtenir le résultat final (c.-à-d. « positif » ou « négatif ») de la trousse de test dans le cas où un échantillon est initialement réactif. Il est important de noter que cet algorithme d'analyse est destiné à servir uniquement d'exemple et que les établissements doivent toujours appliquer l'algorithme d'analyse spécifique proposé par chaque fabricant de trousse de test.

Il convient également de noter que certains fabricants de trousses de test peuvent seulement considérer qu'un échantillon est positif une fois que des tests confirmatoires ou supplémentaires ont été effectués avec une trousse de test différente afin de confirmer les résultats de la trousse de test primaire. Bien qu'un test confirmatoire soit nécessaire pour le diagnostic du patient, il ne devrait pas être pris en compte dans le cadre du dépistage des donneurs car des résultats de tests de confirmation faussement négatifs ne peuvent pas être exclus. Ainsi, dans ces

circonstances, les donneurs doivent toujours être exclus quels que soient les résultats des tests de confirmation.

Les établissements qui utilisent des laboratoires pour effectuer les tests en leur nom doivent s'assurer que, dans les cas où un test de confirmation est effectué pour le diagnostic du patient, ils reçoivent les résultats de la trousse du premier test afin de pouvoir déterminer l'admissibilité du donneur.

Aussi, certains fabricants de trousses de test n'utilisent pas le terme « réactif à plusieurs reprises » pour définir le résultat final d'un test de diagnostic ou de dépistage particulier; ils utilisent plutôt les termes « réactif » ou « positif » pour définir le résultat final de ces tests.

Dans la présente ligne directrice :

1) Un résultat **négatif** signifie que le **résultat final** du test auquel l'échantillon a été soumis permet de déterminer que l'échantillon est non réactif conformément aux directives fournies par le fabricant de la trousse de test.
2) Un résultat **positif** signifie que le **résultat final** du test auquel l'échantillon a été soumis permet de déterminer que l'échantillon est « réactif », « réactif à plusieurs reprises » ou « positif » conformément aux algorithmes d'analyse test proposés par le fabricant de la trousse de test.
3) Un résultat **positif confirmé** signifie que le résultat d'un test de confirmation ou complémentaire effectué à l'aide d'une **autre trousse de test** permet de déterminer que l'échantillon analysé est réactif.

La détermination de l'admissibilité du donneur doit être fondée sur l'interprétation des résultats des tests de dépistage des maladies infectieuses tel que décrit ci-après :

1) En ce qui concerne le VIH-1 et 2, le VHB, le VHC et le HTLV-I et II, les cellules lymphohématopoïétiques ne doivent pas être destinées à la transplantation si l'échantillon du donneur est positif pour tout marqueur d'une maladie infectieuse précisée dans le présent document. Si d'autres tests sont effectués pour confirmer ou compléter les résultats positifs (p. ex. dans le but d'informer le donneur ou ses proches), les CTO ne doivent pas être utilisés à des fins de transplantation, sauf si les dispositions permettant une distribution exceptionnelle sont respectées, même si les résultats des tests de confirmation ou complémentaires sont négatifs.
2) Concernant les tests pour la syphilis, on peut autoriser la mise en circulation des cellules lymphohématopoïétiques en vue d'une transplantation si l'échantillon de sang du donneur est positif à un test non tréponémique, mais négatif à un test de confirmation spécifique des tréponèmes. Il convient de noter que, si l'établissement décide d'utiliser un test tréponémique spécifique comme test de référence, les cellules lymphohématopoïétiques ne doivent pas être mises en circulation à des fins de transplantation si l'échantillon du donneur est positif, à moins que les dispositions permettant une distribution exceptionnelle soient respectées. Il en est ainsi parce qu'un résultat positif à un test tréponémique spécifique peut indiquer des infections à la syphilis récentes, de même que des infections à la syphilis éloignées ou traitées. Tandis qu'il est possible d'effectuer un test non tréponémique pour écarter la possibilité d'une infection récente, il est impossible d'exclure des résultats faussement négatifs. Par conséquent, des algorithmes d'analyse appropriés doivent être élaborés pour résoudre ce problème.
3) Si un établissement effectue des tests additionnels qui ne sont pas obligatoires (p. ex. TAAN pour le VIH-1 ou le VHC) ou obtient de tels résultats pour un donneur partagé avec un autre établissement, les résultats, s'ils sont disponibles, doivent être pris en compte lorsqu'on détermine l'admissibilité du donneur avant que la distribution des cellules lymphohématopoïétiques ne soit autorisée.
4) En ce qui concerne le cytomégalovirus (CMV) et le virus Epstein-Barr (VEB), on peut autoriser la distribution des cellules si l'échantillon sanguin du donneur est positif, ou si les résultats des tests ne sont pas encore disponibles. Il n'est pas nécessaire d'avoir recours à la distribution exceptionnelle dans ces circonstances. Les résultats des tests pour ces agents peuvent être importants dans le choix des cellules pour des patients précis, et peuvent influer sur les protocoles de surveillance des receveurs. Ces résultats doivent être communiqués aux médecins qui effectueront la transplantation.

Si un échantillon d'un donneur se révèle positif pour le VIH, le VHB ou le VHC à la suite d'un test sérologique obligatoire, mais négatif à un TAAN, les cellules ne peuvent être distribuées, à moins que cela se fasse dans le cadre

d'une distribution exceptionnelle.

Il convient de noter qu'il est possible, dans de rares cas, d'utiliser le processus de distribution exceptionnelle si l'échantillon du donneur présente une réactivité répétée ou est positif pour des marqueurs d'agents de maladies infectieuses. De l'information additionnelle sur la distribution exceptionnelle est disponible aux articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO.

Les résultats de tous les tests, y compris ceux qui sont facultatifs, doivent être inclus dans le dossier du donneur. Les établissements doivent posséder des PON pour l'interprétation et la manipulation de tous les résultats des tests, y compris la communication des résultats aux médecins transplanteurs ou aux établissements à qui l'on distribuera les cellules lymphohématopoïétiques. Des procédures doivent être établies pour traiter les résultats des tests qui sont disponibles lorsqu'on autorise la distribution des cellules lymphohématopoïétiques, et elles doivent comprendre un avis aux médecins transplanteurs ou à l'établissement à qui l'on distribuera les cellules lymphohématopoïétiques.

Échantillons archivés

Le Règlement sur les CTO n'exige pas la collecte d'échantillons à des fins d'archivage puisque cela n'a aucune incidence sur la sécurité des cellules lymphohématopoïétiques qui répondent aux exigences courantes de la réglementation. Toutefois, on recommande que des échantillons de cellules, tissus, plasma ou sérum de chaque donneur soient archivés pour effectuer des tests rétrospectifs sur les donneurs de cellules lymphohématopoïétiques qui sont encore en stock lorsqu'on adopte de nouveaux tests pour le dépistage chez les donneurs de pathogènes nouveaux ou existants. L'exigence concernant les tests rétrospectifs sera fondée sur le degré d'amélioration de la sécurité fourni par le test, et la disponibilité de tests validés ou approuvés de façon appropriée en vertu du RIM pour l'exécution de ces tests sur des échantillons congelés. Santé Canada informera les établissements de cellules lymphohématopoïétiques si de tels tests rétrospectifs sont nécessaires.

Si un établissement décide d'archiver des échantillons, il doit avoir des PON pour le prélèvement et la conservation d'échantillons à des fins d'archivage. Les échantillons doivent être congelés, et devraient être conservés pour une période minimum de cinq ans. Ces établissements doivent aussi posséder des documents prouvant que les échantillons sont gardés à une température adéquate tout au long de la période de conservation.

Tests qui sont jugés appropriés et efficaces

Tests obligatoires

Tous les donneurs de cellules lymphohématopoïétiques doivent être soumis à des tests de dépistage des agents infectieux énoncés dans l'article 14.2.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques, et les tests effectués doivent être appropriés et efficaces. Un test est jugé approprié et efficace si (i) il est homologué pour le dépistage des agents ou des marqueurs de maladies infectieuses conformément aux exigences d'homologation qui sont décrites dans les articles 25 et 26 du Règlement sur les CTO; (ii) il est utilisé selon les directives du fabricant de la trousse de test; (iii) il est utilisé pour le dépistage des marqueurs de maladies infectieuses pertinents au moment du test. Une liste de marqueurs appropriés de maladies infectieuses est fournie ci-dessous (voir également l'annexe 2 pour obtenir la liste complète de tous les tests obligatoires et recommandés). Cette liste peut être mise à jour si de nouveaux tests pour les maladies infectieuses sont homologués, ou encore si une modification est nécessaire pour tenir compte de nouveaux renseignements.

Santé Canada considère les tests suivants comme appropriés et efficaces pour l'examen des donneurs de cellules lymphohématopoïétiques afin d'être conforme à l'article 14.2.3 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques :

a) tests sérologiques de détection des anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine, de type 1 et de type 2 (anti-VIH-1 et anti-VIH-2);
b) tests sérologiques de détection des antigènes de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs);

c) tests sérologiques de détection des anticorps totaux contre l'antigène capsidique de l'hépatite B (anti-HBc, IgG et IgM);
d) tests sérologiques de détection des anticorps contre le virus de l'hépatite C (anti-VHC);
e) tests sérologiques de détection des anticorps contre le virus humain T- lymphotrope de type I et de type II (anti-HTLV-I et HTLV-II);
f) tests sérologiques de détection des anticorps IgG contre le cytomégalovirus (IgG anti-CMV ou anti-CMV [totaux]);
g) tests sérologiques non tréponémiques ou spécifiques des tréponèmes pour la détection de la syphilis;
h) tests de détection des acides nucléiques du virus du Nil occidental (VNO) (si le don coïncide avec la période durant laquelle il convient de réaliser ces tests de détection ou s'il y a d'autres circonstances qui justifient la réalisation de ces tests en dehors de cette période, par exemple le donneur a séjourné dans une zone où le VNO sévit à l'état endémique);
i) tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection du VIH-1 dans le cas de dons de cellules lymphohématopoïétiques mises en banque (p. ex. dons de sang de cordon);
j) tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection du VHC dans le cas de dons de cellules lymphohématopoïétiques mises en banque (p. ex. dons de sang de cordon).

Dans le cas des nourrissons donneurs, la mère biologique doit être soumise à des tests de détection d'agents infectieux, afin de réduire le problème de la transmission verticale des agents infectieux de la mère biologique à un donneur âgé de moins de 18 mois ou à un donneur qui a été allaité à un moment ou à un autre durant les 12 mois précédant le don (article 14.2.6.2 de la norme générale).

La mère d'un nourrisson donneur qui est âgé de 29 jours ou plus n'est cependant pas obligée de passer des tests de détection des agents de maladies infectieuses, si les tests subis par le nourrisson donneur comportent les tests sérologiques énumérés ci-dessus de même qu'un TAAN pour le VIH-1 et le VHC.

Dans le cas d'un don de sang de cordon, des tests par substitution chez la mère biologique suffisent.

Les établissements doivent avoir des PON décrivant les tests de détection de maladies infectieuses qui doivent être effectués, et le moment où un test doit être réalisé sur la mère biologique lorsqu'il s'agit de dons provenant de nourrissons.

Les donneurs de cellules lymphohématopoïétiques devront être testés pour le VNO à l'aide d'une trousse de test ayant été homologuée pour le dépistage des acides nucléiques viraux. Les tests peuvent être effectués sur une base saisonnière si des procédures spécifiques sont mises en place afin de déterminer les délais pour les tests saisonniers et afin de déterminer s'il existe d'autres circonstances où un test pour la détection du VNO serait nécessaire à l'extérieur de ces délais (p. ex. lorsqu'un donneur a voyagé dans une région endémique).

Une trousse de test a été homologuée par Santé Canada pour la détection des acides ribonucléiques du VNO dans les échantillons de plasma provenant de donneurs vivants et décédés.

Les exigences minimales pour les essais de laboratoire des donneurs de cellules lymphohématopoïétiques mentionnées à l'article 12.2.2.4 de la norme sur les cellules lymphohématopoïétiques doivent être satisfaites avant la transplantation.

Tests recommandés

Il est recommandé que les donneurs de cellules lymphohématopoïétiques non mises en banque subissent également des tests de détection du VIH-1 et du VHC par TAAN, si cela est possible. Un TAAN devrait particulièrement être utilisé lorsqu'il est cliniquement nécessaire, comme dans le cas d'un donneur ayant des antécédents de comportements à risques élevés et des résultats négatifs aux tests sérologiques pour le VIH et le VHC.

Le Bureau des matériels médicaux de la Direction des produits thérapeutiques est l'organisme de réglementation fédéral responsable de l'homologation, conformément au RAD et au RIM. La Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL), une base de données contenant tous les instruments médicaux de classes II, III et IV en vente au Canada, peut être consultée sur le site Web de Santé Canada.
Sur la page de la Liste des instruments médicaux homologués en vigueur, sélectionnez Recherche des homologations en vigueur pour trouver un instrument par le nom ou l'identifiant de l'entreprise, le nom ou le numéro de l'homologation, ou encore le nom de l'instrument.

Tissus — période maximale
24. L'établissement qui prélève des tissus sur un donneur décédé le fait dans la période maximale scientifiquement fondée après l'asystole cardiaque.

La période maximale entre l'asystole cardiaque du donneur et le prélèvement du tissu est considérée scientifiquement fondée si elle satisfait à l'un ou plusieurs des critères suivants:

a) la période maximale entre l'asystolie cardiaque du donneur et le prélèvement du tissu a été établie dans des normes élaborées par des organisations professionnelles reconnues, à partir de la pratique établie;
b) des données sont disponibles dans la littérature scientifique afin de corroborer la période maximale entre l'asystole cardiaque du donneur et le prélèvement du tissu;
c) la période maximale entre l'asystole cardiaque du donneur et le prélèvement du tissu a été validée par l'établissement.

Instruments diagnostiques homologués
25. (1) L'établissement qui effectue, en vertu du présent règlement, des essais sur des échantillons sanguins du donneur aux fins de dépistage d'agents ou de marqueurs de maladie transmissible utilise, sous réserve du paragraphe (2), des instruments diagnostiques in vitro qui sont homologués :
a) soit au Canada, dans le cas d'essais effectués dans ce pays;
b) soit au Canada ou aux États-Unis, dans le cas d'essais effectués à l'étranger.
Exception — cellules lymphohématopoïétiques
(2) Dans le cas de cellules lymphohématopoïétiques importées et destinées à la transplantation sur un receveur particulier, les instruments diagnostiques in vitro peuvent être homologués au Canada ou à l'étranger.

Selon le paragraphe 25(1) du Règlement sur les CTO, les instruments diagnostiques in vitro utilisés par un établissement aux fins de l'examen des donneurs de CTO pour la détection des maladies transmissibles ou leurs agents doivent être homologués au Canada si les essais (tests) sont effectués au Canada. Si les tests sont effectués à l'extérieur du Canada, les instruments de diagnostic in vitro doivent être homologués au Canada ou aux États-Unis. Une exception est faite au paragraphe 25(2) pour les cellules lymphohématopoïétiques importées : les instruments diagnostiques in vitro peuvent être homologués au Canada ou dans tout autre pays.

Le Bureau des matériels médicaux, de la Direction des produits thérapeutiques est l'organisme de réglementation fédéral responsable de l'homologation des instruments médicaux, conformément au RAD et au RIM.

La Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL), une base de données contenant tous les instruments médicaux de classes II, III et IV en vente au Canada, peut être consultée sur le site Web de Santé Canada.

Instruments diagnostiques in vitro — cellules et tissus

26. (1) Dans le cas de cellules et de tissus, l'établissement qui effectue, en vertu du présent règlement, des essais sur des échantillons sanguins du donneur aux fins de dépistage d'agents ou de marqueurs de maladie transmissible utilise des instruments diagnostiques in vitro homologués pour l'évaluation préliminaire de donneurs.

Exception — syphilis

(2) Malgré le paragraphe (1), l'établissement peut, à des fins de dépistage de la syphilis, utiliser des instruments diagnostiques in vitro homologués pour l'évaluation préliminaire de donneurs ou à des fins diagnostiques.

Les trousses de test pour l'évaluation préliminaire de donneurs sont homologuées sur la foi d'essais expérimentaux auprès d'une population qui affiche une faible prévalence pour les maladies (p. ex. donneurs de sang en santé), l'accent étant mis sur la sensibilité de l'essai. Les essais expérimentaux des trousses de test de diagnostic sont effectués par contre au sein d'une population symptomatique, en mettant l'accent sur la spécificité de l'essai. Ainsi, les trousses de test qui sont homologuées aux fins de l'évaluation préliminaire d'un donneur sont jugées davantage appropriées pour l'évaluation préliminaire de donneurs de CTO.

Santé Canada a déterminé que les exigences relatives à l'utilisation de tests homologués pour l'évaluation préliminaire des donneurs (par opposition aux tests homologués à des fins diagnostiques) ne s'appliquent pas nécessairement dans le cas des tests visant à détecter chez un donneur la présence d'une maladie ou de son agent qui ne sont pas considérés comme une contre-indication du don (p. ex. dépistage du cytomégalovirus [CMV] chez les donneurs de cellules lymphohématopoïétiques).

Santé Canada a donc l'intention de modifier le paragraphe 26 (1) afin d'exiger l'utilisation–d'essais (tests) homologués pour le dépistage chez les donneurs en ce qui concerne le dépistage de maladies ou leurs agents qui constituent des critères d'exclusion au don en vertu du Règlement sur les CTO. Les établissements pourront ainsi utiliser les tests qui sont homologués soit à des fins diagnostiques ou à des fins d'évaluation préliminaire des donneurs lorsqu'ils effectuent chez les donneurs le dépistage de maladies ou de leurs agents qui ne constituent pas des critères d'exclusion en vertu du Règlement sur les CTO.

Entre-temps, Santé Canada attribuera une priorité moindre aux mesures visant à faire respecter la conformité des établissements qui utilisent des tests homologués à des fins diagnostiques lorsqu'ils veulent dépister chez des donneurs des maladies ou leurs agents qui ne constituent pas des critères d'exclusion en vertu du Règlement sur les CTO. Par ailleurs, les établissements ne seront pas tenus d'avoir recours à la distribution exceptionnelle dans ces cas.

Dans le cas des tissus et des cellules, à l'exception des îlots de Langerhans, les instruments diagnostiques qui sont utilisés par l'établissement pour détecter des maladies ou leurs agents qui constituent des critères d'exclusion en vertu du Règlement sur les CTO doivent être homologués pour l'évaluation préliminaire de donneurs. Les trousses de test de dépistage des maladies infectieuses qui sont utilisées dans le cas de donneurs d'organes peuvent être homologuées soit pour l'évaluation préliminaire de donneurs, soit à des fins de diagnostic, car les délais pour ce type de transplantation ne permettent pas toujours l'usage de trousses de test pour l'évaluation préliminaire des donneurs. Le Règlement sur les CTO permet aussi l'utilisation de trousses de test homologuées à des fins diagnostiques dans le cas du dépistage de la syphilis.

Les tests de détection des maladies infectieuses sont aussi homologués pour différents types d'échantillons, et le fabricant d'une trousse de test fournit des instructions pour l'usage de chaque type de trousse de test dans l'encart

informatif. Dans le contexte du don de CTO, un test peut être homologué pour l'analyse d'échantillons sanguins provenant de donneurs vivants (c. à. d. des échantillons sanguins prélevés lorsque le cœur du donneur bat), ou pour des donneurs décédés (c.-à-d. des échantillons sanguins sont obtenus après que le cœur a cessé de battre). Pour les échantillons obtenus après que le cœur du donneur a cessé de battre, les établissements devraient utiliser un test homologué pour les échantillons décédés, si de tels tests sont disponibles dans la province ou le territoire où le test est effectué.

Tissus — essais bactériologiques

27. L'établissement qui prélève des tissus, à l'exception des tissus oculaires, effectue des essais bactériologiques conformément à l'article 14.3 de la norme sur les tissus, à l'exception de l'article 14.3.2.8.

Exigences s'appliquant à l'établissement central :

L'établissement central doit s'assurer que les laboratoires qui effectuent des tests microbiens répondent aux exigences applicables des autorités dont ils relèvent. Une copie du plus récent certificat d'agrément du laboratoire permettrait de remplir cette exigence.

Exigences s'appliquant à l'établissement responsable des tests :

Les laboratoires doivent s'assurer que les tests microbiens sont effectués conformément aux procédures validées par du personnel qualifié et que les résultats des tests sont documentés dans les dossiers des donneurs. En outre, toutes les méthodes, le matériel et l'équipement doivent convenir à l'usage prévu, et les numéros de lots, les dates de péremption et autres renseignements pertinents devraient être consignés.

On peut utiliser des méthodes de prélèvement directes ou indirectes pour obtenir les échantillons nécessaires aux tests de culture microbiens. Les échantillons peuvent être recueillis à partir de chaque tissu ou encore par le biais d'une stratégie d'échantillonnage représentant tous les tissus reçus d'un donneur particulier.
On peut réaliser un prélèvement indirect par une méthode d'écouvillonnage ou une méthode par extraction de liquide. Le prélèvement direct se fait habituellement par dépôt des échantillons de tissu directement dans le milieu de croissance.

Un essai de contrôle de la qualité (CQ) doit être effectué pour tout milieu de transport qui est préparé à l'interne afin de s'assurer de la viabilité des organismes aérobies et anaérobies-qui y sont ensemencés. De même, les milieux de croissance qui sont préparés à l'interne doivent faire l'objet d'un essai de CQ afin de vérifier leur stérilité et leur capacité d'assurer la croissance d'organismes aérobies et anaérobies.

Les méthodes de prélèvement de tissus et de tests doivent être évaluées pour ~~de~~ leur sensibilité et jugées appropriées et efficaces pour chaque type de tissu prélevé et traité.

Toutes les méthodes et tous les protocoles d'essai doivent être documentés dans les procédures d'opération normalisées (PON) de l'établissement.

Les établissements peuvent consulter l' AATB Guidance Document: Microbiological Process Validation & Surveillance Program (disponible en anglais seulement) et SCS Lignes directrices sur les pratiques exemplaires pour les activités suivantes: prélèvement des tissus, échantillonnage microbiologique, traitement des tissus musculosquelettiques, traitement des tissus cardiaques et traitement des tissus cutanés lors de la révision ou de la mise à jour des plans de prélèvement microbien établis et des méthodes de tests.

Emballage et étiquetage (articles 28 à 33 du Règlement sur les CTO)

Matériaux d'emballage

28. L'établissement qui emballe des cellules, tissus ou organes s'assure qu'il utilise des matériaux adéquats qui ne sont pas endommagés et qui permettent de maintenir l'intégrité des cellules, tissus ou organes.

Un établissement doit avoir des preuves documentées que les matériaux d'emballage utilisés permettent de maintenir l'intégrité des CTO. Les preuves documentées doivent pouvoir être consultées sur demande. Les preuves pourraient consister en des feuilles de spécifications, des certificats d'analyse ou des notices du fabricant décrivant les matériaux d'emballage.

Les matériaux d'emballage doivent aussi être compatibles avec les CTO afin de prévenir toute interaction qui pourrait causer la dégradation du contenu ou l'absorption de produits chimiques de l'emballage par les CTO. Seuls les matériaux d'emballage qui sont évalués et mis en circulation par le service de l'assurance de la qualité (AQ) ou par un remplaçant désigné devraient être utilisés pour l'emballage des CTO. Tout changement dans les matériaux d'emballage doit être approuvé avant leur utilisation par le personnel de l'AQ ou le remplaçant désigné. Les matériaux qui sont périmés ou rejetés devraient être mis à l'écart de façon adéquate jusqu'à ce qu'on décide de s'en départir, ce qui devrait être documenté. Tous les matériaux d'emballage doivent être inspectés visuellement avant leur utilisation afin d'y déceler un dommage.

Exigences linguistiques

29. Les renseignements qui doivent, conformément au présent règlement, figurer sur les étiquettes ou l'encart informatif doivent être en français ou en anglais.

Cellules, exception faite des îlots de Langerhans

30.(1) L'établissement qui distribue des cellules, exception faite des îlots de Langerhans, veille à ce que tous les renseignements mentionnés au tableau du présent paragraphe figurent sur l'étiquette intérieure, sur l'encart informatif ou sur l'étiquette extérieure, selon les indications figurant au tableau.

Îlots de Langerhans et pancréas

(2) L'établissement qui distribue des îlots de Langerhans ou des pancréas utilisés pour la transplantation de ses îlots de Langerhans veille à ce que tous les renseignements mentionnés au tableau du présent paragraphe figurent sur l'étiquette intérieure, sur l'encart informatif ou sur l'étiquette extérieure, selon les indications figurant au tableau.

L'étiquette intérieure est l'étiquette fixée à l'emballage intérieur, lequel est l'emballage le plus proche des cellules, tissus ou organes et dont la surface extérieure n'est pas stérilisée.

L'encart informatif est le document préparé par l'établissement central qui accompagne les cellules, tissus ou organes.

L'étiquette extérieure est l'étiquette fixée à l'emballage extérieur, lequel est l'emballage le plus externe, utilisé pour livrer, transporter ou expédier des cellules, tissus ou organes.

TABLEAU DU PARAGRAPHE 30(1)
RÈGLES D'ÉTIQUETAGE CONCERNANT LES CELLULES, EXCEPTION FAITE DES ÎLOTS DE LANGERHANS

	Colonne 1	Colonne 2			Colonne 3			Colonne 4		
		De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement où se fait la transplantation			De l'établissement où se fait le prélèvement à la banque de cellules			De la banque de cellules à tout autre établissement		
Article	Renseignements obligatoires	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
Renseignements concernant le donneur et les cellules										
1.	Nom des cellules	X	X		X	X		X	X	
2.	Description des cellules		X			X			X	
3.	Code d'identification du donneur, bien en évidence	X	X					X	X	
4.	Renseignements permettant d'identifier le donneur				X	X				
5.	Dossier de l'évaluation du donneur					X				
6.	Groupe sanguin ABO et facteur Rh du donneur, s'il y a lieu	X	X		X	X		X	X	
7.	Signal de danger « Matières infectieuses » pictogramme à l'annexe 3 du Règlement sur les produits dangereux contrôlés, s'il y a lieu.	X		X	X		X	X		X
Renseignements concernant le prélèvement										
8.	Date, heure et fuseau horaire du lieu du prélèvement		X			X				
9.	Renseignements concernant la procédure de prélèvement		X			X				
Renseignements concernant le traitement										
10.	Nom de l'anticoagulant ou de tout autre additif, s'il y a lieu		X			X			X	
11.	Mention « Utilisation autologue uniquement », s'il y a lieu	X	X		X	X		X	X	
Renseignements destinés à l'établissement où se fait la transplantation										
12.	Déclaration attestant que les cellules sont sécuritaires aux fins de transplantation								X	

	Colonne 1	Colonne 2			Colonne 3			Colonne 4		
		De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement où se fait la transplantation			De l'établissement où se fait le prélèvement à la banque de cellules			De la banque de cellules à tout autre établissement		
Article	Renseignements obligatoires	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
13.	Mention « Distribution exceptionnelle », s'il y a lieu		X						X	
14.	Raisons de la distribution exceptionnelle et énoncé des exigences du présent règlement non respectées, s'il y a lieu		X						X	
15.	Marche à suivre pour déclarer un accident, un manquement ou un effet indésirable								X	
16.	Date et heure limites de conservation, s'il y a lieu							X	X	
Renseignements concernant les établissements										
17.	Nom de l'établissement où se fait le prélèvement, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource		X	X		X	X			
18.	Nom de l'établissement central, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource		X	X		X	X		X	X
19.	Numéro d'enregistrement de l'établissement central, bien en évidence		X	X					X	X
20.	Nom de l'établissement où se fait la transplantation, s'il est connu, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource			X						X
Renseignements concernant la conservation										

	Colonne 1	Colonne 2			Colonne 3			Colonne 4		
		De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement où se fait la transplantation			De l'établissement où se fait le prélèvement à la banque de cellules			De la banque de cellules à tout autre établissement		
Article	Renseignements obligatoires	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
21.	Mention « Cellules humaines pour transplantation »			X			X			X
22.	Directives relatives à la conservation sur place et au cours du transport			X			X			X

Tableau DU PARAGRAPHE 30(2)
RÈGLES D'ÉTIQUETAGE CONCERNANT LES PANCRÉAS ET LES ÎLOTS DE LANGERHANS

	Colonne 1	Colonne 2			Colonne 3		
		PANCRÉAS : De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement central			ÎLOTS DE LANGERHANS : De l'établissement central à tout autre établissement		
Article	Renseignements obligatoires	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
Renseignements concernant le donneur, l'organe et les îlots de Langerhans							
1.	Nom de l'organe ou des îlots, selon le cas	X	X		X	X	
2.	Description de l'organe ou des îlots, selon le cas		X			X	
3.	Code d'identification du donneur, bien en évidence				X	X	
4.	Renseignements permettant d'identifier le donneur	X	X				
5.	Dossier de l'évaluation du donneur		X				
6.	Groupe sanguin ABO et facteur Rh du donneur, s'il y a lieu	X	X		X	X	
7.	Signal de danger « Matières infectieuses » pictogramme à l'annexe 3 du Règlement sur les produits dangereux contrôlés, s'il y a lieu.	X		X	X		X
Renseignements concernant le prélèvement							
8.	Date, heure et fuseau horaire du lieu de l'asystole ou du clampage aortique croisé, selon le cas		X				
9.	Date, heure et fuseau horaire du lieu du prélèvement		X				
10.	Renseignements concernant la procédure de prélèvement		X				
11.	Nom de la solution de perfusion		X				
Renseignements concernant le traitement							
12.	Nom de la solution de conservation		X				
13.	Nom de tout additif, s'il y a lieu					X	
Renseignements destinés aux établissements							
14.	Déclaration attestant que les cellules sont sécuritaires aux fins de transplantation					X	
15.	Mention « Distribution exceptionnelle », s'il y a lieu		X		X	X	

	Colonne 1	Colonne 2			Colonne 3		
		PANCRÉAS : De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement central			ÎLOTS DE LANGERHANS : De l'établissement central à tout autre établissement		
Article	Renseignements obligatoires	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
16.	Raisons de la distribution exceptionnelle et énoncé des exigences du présent règlement non respectées, s'il y a lieu		X			X	
17.	Marche à suivre pour déclarer un accident, un manquement ou un effet indésirable		X			X	
18.	Date et heure limites de conservation, s'il y a lieu				X	X	
Renseignements concernant les établissements							
19.	Nom de l'établissement où se fait le prélèvement, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource		X	X		X	X
20.	Nom de l'établissement central, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource		X	X		X	X
21.	Numéro d'enregistrement de l'établissement central, bien en évidence		X	X		X	X
22.	Nom de tout autre établissement, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource						X
Renseignements concernant la conservation							
23.	Mention « Organe humain pour transplantation » ou « Cellules humaines pour transplantation », selon le cas			X			X
24.	Directives relatives à la conservation sur place et au cours du transport			X			X

Le code d'identification du donneur doit être clairement indiqué sur l'étiquette du produit. Toutes les étiquettes du produit doivent inclure les renseignements permettant la traçabilité jusqu'au donneur.

Renseignements permettant d'identifier le donneur

Ce genre d'information fait référence à tout renseignement permettant à la banque de cellules ou à l'établissement compétent d'identifier le donneur. Cela inclut, mais ne se limite pas, au nom du donneur, sa date de naissance, son numéro d'identification à l'hôpital et son numéro d'assurance-maladie.

Renseignements concernant la procédure de prélèvement

Toute observation anormale ou notable chez le donneur qui est faite au moment du prélèvement doit figurer dans l'encart informatif lorsque les cellules sont distribuées par un établissement de prélèvement à un établissement de transplantation ou à une banque de cellules.

En ce qui concerne le sang de cordon, le type d'accouchement et tous les détails pertinents concernant celui-ci doivent être consignés, de même que la méthode de prélèvement du sang de cordon.

Les numéros de lots de toutes les solutions utilisées durant le transport des cellules devraient également être indiqués sur l'encart informatif.

Matières infectieuses dangereuses

Le pictogramme devant être utilisé pour l'identification des matières infectieuses dangereuses est le suivant :

Ce pictogramme doit apparaître sur les étiquettes intérieures et extérieures des CTO positifs pour tout agent de maladies infectieuses menant à l'exclusion d'un donneur. Si les analyses n'ont pas encore été effectuées ou les résultats ne sont pas encore connus, le pictogramme ne devrait pas être utilisé.

Si un encart informatif générique est préparé, toute information spécifique à un CTO pourrait être imprimée sur une étiquette accompagnant l'encart informatif « standard » des CTO.

Dans les cas où aucun emballage extérieur n'est utilisé, les renseignements devant obligatoirement figurer sur l'étiquette extérieure doivent figurer sur l'étiquette intérieure ou sur l'encart informatif.

Les CTO devraient être étiquetés avec la mention « sécuritaires aux fins de transplantation », ou « pour une distribution exceptionnelle », mais pas les deux.

Tissus

31. L'établissement qui distribue des tissus veille à ce que tous les renseignements mentionnés au tableau du présent article figurent sur l'étiquette intérieure, sur l'encart informatif ou sur l'étiquette extérieure, selon les indications figurant au tableau.

TABLEAU DE L'ARTICLE 31
RÈGLES D'ÉTIQUETAGE CONCERNANT LES TISSUS

	Colonne 1	**Colonne 2**			**Colonne 3**		
		De l'établissement où se fait le prélèvement à la banque de tissus			De la banque de tissus à tout autre établissement		
Article	Renseignements obligatoires	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
Renseignements concernant le donneur et les tissus							
1.	Nom du tissu et côté gauche ou droit, s'il y a lieu	X	X		X	X	
2.	Description du tissu		X			X	
3.	Code d'identification du donneur, bien en évidence				X	X	
4.	Renseignements permettant d'identifier le donneur	X	X				
5.	Dossier de l'évaluation du donneur		X				
6.	Signal de danger « Matières infectieuses » pictogramme à l'annexe 3 du Règlement sur les produits dangereux contrôlés, s'il y a lieu.	X		X	X		X
Renseignements concernant le prélèvement							
7.	Date, heure et fuseau horaire du lieu de l'asystole ou du clampage aortique croisé, selon le cas		X				
8.	Date, heure et fuseau horaire du lieu du prélèvement		X				
9.	Renseignements concernant la procédure de prélèvement		X				
Renseignements concernant le traitement							
10.	Nom de la solution de conservation, s'il y a lieu		X			X	
11.	Nom de l'anticoagulant ou de tout autre additif, s'il y a lieu					X	

	Colonne 1	Colonne 2			Colonne 3		
		De l'établissement où se fait le prélèvement à la banque de tissus			De la banque de tissus à tout autre établissement		
Article	Renseignements obligatoires	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
12.	Mention de l'irradiation du tissu, s'il y a lieu				X	X	
13.	Description des procédés utilisés pour la désinfection et la stérilisation, s'il y a lieu					X	
14.	Mention «Utilisation autologue uniquement», s'il y a lieu	X	X		X	X	
Renseignements destinés à l'établissement où se fait la transplantation							
15.	Directives de préparation du tissu en vue de son utilisation, s'il y a lieu					X	
16.	Déclaration attestant que le tissu est sécuritaire aux fins de transplantation					X	
17.	Mention «Distribution exceptionnelle», s'il y a lieu				X	X	
18.	Raisons de la distribution exceptionnelle et énoncé des exigences du présent règlement non respectées, s'il y a lieu					X	
19.	Marche à suivre pour déclarer un accident, un manquement ou un effet indésirable					X	
20.	Date et heure limites de conservation, s'il y a lieu				X	X	
Renseignements concernant les établissements							
21.	Nom de l'établissement où se fait le prélèvement, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource		X	X			
22.	Nom de l'établissement central, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource		X	X		X	X
23.	Numéro d'enregistrement de l'établissement central, bien en évidence					X	X
24.	Nom de l'établissement où se fait la transplantation, s'il est connu, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource						X
Renseignements concernant la conservation							
25.	Mention « Tissus humains pour transplantation »			X			X
26.	Directives relatives à la conservation sur place et au cours du transport			X			X

Le code d'identification du donneur doit être clairement indiqué sur l'étiquette du produit. Toutes les étiquettes du produit doivent inclure les renseignements permettant la traçabilité jusqu'au donneur.

Renseignements permettant d'identifier le donneur

Ce genre d'information fait référence à tout renseignement permettant à la banque de tissus d'identifier le donneur. Cela inclut, entre autres, le nom du donneur, sa date de naissance, son numéro d'identification assigné par l'hôpital et son numéro d'assurance-maladie.

Renseignements concernant la procédure de prélèvement

Toute observation anormale ou notable chez le donneur qui est faite au moment du prélèvement devrait figurer dans l'encart informatif lorsque le tissu est distribué par un établissement de prélèvement à une banque de tissus. Les numéros de lot des solutions utilisées durant le transport du tissu devraient également être indiqués dans l'encart informatif.

Matières infectieuses dangereuses

Le pictogramme devant être utilisé pour l'identification des matières infectieuses dangereuses est le suivant :

Ce pictogramme doit apparaître sur les étiquettes intérieures et extérieures des CTO positifs pour tout agent de maladies infectieuses menant à l'exclusion d'un donneur. Si les analyses n'ont pas encore été effectuées ou les résultats ne sont pas encore connus, le pictogramme ne devrait pas être utilisé.

Si un encart informatif générique est préparé, toute information spécifique à un CTO pourrait être imprimée sur une étiquette accompagnant l'encart informatif « standard » des CTO.

Dans les cas où aucun emballage extérieur n'est utilisé, les renseignements requis pour l'étiquette extérieure doivent être inclus sur l'étiquette intérieure ou sur l'encart informatif.

Les CTO devraient être étiquetés avec la mention « sécuritaires aux fins de transplantation », ou « pour une distribution exceptionnelle », mais pas les deux.

Lors du transport de tissus de l'établissement où se fait le prélèvement à une banque de tissus, l'établissement peut ajouter, sous l'énoncé obligatoire « Tissus humains pour transplantation » prévu au point 25, un énoncé tel que « Traitement supplémentaire requis ». Cet énoncé supplémentaire, ou tout autre énoncé similaire, aidera à indiquer qu'il n'a pas encore été déterminé que les tissus sont sécuritaires aux fins de la transplantation. Santé Canada recommande aux établissements d'éviter d'ajouter sur l'étiquette des énoncés indiquant que l'emballage contient des tissus humains qui **ne** sont **pas** destinés à une transplantation, à moins que des précisions soient fournies afin de réduire le risque de confusion quant à l'utilisation finale prévue des tissus.

Organes

32. L'établissement qui distribue des organes veille à ce que tous les renseignements mentionnés au tableau du présent article figurent sur l'étiquette intérieure, sur l'encart informatif ou sur l'étiquette extérieure, selon les indications figurant au tableau.

TABLEAU DE L'ARTICLE 32
RÈGLES D'ÉTIQUETAGE CONCERNANT LES ORGANES

	Colonne 1	Colonne 2 DONNEUR DÉCÉDÉ : De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement où se fait la transplantation			Colonne 3 DONNEUR VIVANT : De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement où se fait la transplantation		
Article	Renseignements obligatoires	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
Renseignements concernant le donneur et l'organe							
1.	Nom de l'organe et côté gauche ou droit, s'il y a lieu	X	X	X	X	X	
2.	Description de l'organe		X			X	
3.	Code d'identification du donneur, bien en évidence	X	X		X	X	
4.	Renseignements au dossier de l'évaluation du donneur, sauf ceux qui permettraient d'identifier le donneur		X				
5.	Groupe sanguin ABO et facteur Rh du donneur	X	X		X	X	

Article	Colonne 1 Renseignements obligatoires	Colonne 2 DONNEUR DÉCÉDÉ : De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement où se fait la transplantation			Colonne 3 DONNEUR VIVANT : De l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement où se fait la transplantation		
		Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure	Étiquette intérieure	Encart informatif	Étiquette extérieure
6.	Signal de danger « Matières infectieuses » pictogramme à l'annexe 3 du Règlement sur les produits dangereux contrôlés, s'il y a lieu.	X		X	X		X
Renseignements concernant le prélèvement							
7.	Date, heure et fuseau horaire du lieu de l'asystole ou du clampage aortique croisé, selon le cas		X				
8.	Date, heure et fuseau horaire du lieu du prélèvement		X			X	
9.	Renseignements concernant la procédure de prélèvement		X			X	
10.	Nom de la solution de perfusion		X			X	
Renseignements concernant le traitement							
11.	Nom de la solution de conservation		X			X	
Renseignements destinés à l'établissement où se fait la transplantation							
12.	Déclaration attestant que l'organe est sécuritaire aux fins de transplantation		X				
13.	Mention « Distribution exceptionnelle », s'il y a lieu	X	X		X	X	
14.	Raisons de la distribution exceptionnelle et énoncé des exigences du présent règlement non respectées, s'il y a lieu		X			X	
15.	Marche à suivre pour déclarer un accident, un manquement ou un effet indésirable		X			X	
Renseignements concernant les établissements							
16.	Nom de l'établissement où se fait le prélèvement, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource		X	X		X	X
17.	Nom de l'établissement central, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource		X	X		X	X
18.	Numéro d'enregistrement de l'établissement central, bien en évidence		X	X		X	X
19.	Nom de l'établissement où se fait la transplantation, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource			X			X
Renseignements concernant la conservation							
20	Mention « Organe humain pour transplantation »			X			X
21.	Directives relatives à la conservation sur place et au cours du transport			X			X

Le code d'identification du donneur doit être clairement indiqué sur l'étiquette du produit. Toutes les étiquettes du produit doivent inclure les renseignements permettant la traçabilité jusqu'au donneur.

Renseignements au dossier d'évaluation du donneur ne permettant pas son identification

Le dossier d'évaluation du donneur ne devrait contenir aucun renseignement permettant d'identifier précisément le donneur. En raison de questions relatives à la protection des renseignements personnels, aucun renseignement permettant d'identifier directement le donneur ne doit être inclus dans le dossier du receveur et, par conséquent, aucun de ces renseignements ne doit figurer sur les étiquettes qui accompagnent l'organe lors du transport de

l'établissement où se fait le prélèvement à l'établissement où se fait la transplantation.

Renseignements concernant le prélèvement

Les renseignements suivants, qui portent sur l'état du donneur durant le prélèvement d'organe (dont certains ne s'appliquent pas aux donneurs vivants), devraient figurer dans l'encart informatif lorsqu'un organe est distribué par un établissement de prélèvement à un établissement de transplantation :

- stabilité hémodynamique (signes vitaux)
- produits sanguins ou liquides administrés
- niveaux d'oxygénation
- résultats des analyses sanguines pertinentes
- toute observation anormale ou notable chez le donneur qui est faite au moment du prélèvement
- les numéros de lots de toutes les solutions, de perfusion ou autres, utilisées durant le transport de l'organe devraient également figurer sur l'encart informatif.

Il est reconnu que certains renseignements supplémentaires pourraient être connus une fois seulement que l'organe a été prélevé; par conséquent, il est acceptable de transférer par voie électronique (p. ex. télécopieur ou courriel) tout renseignement supplémentaire pertinent pendant que l'organe est transporté.

Déclaration attestant que l'organe est sécuritaire aux fins de transplantation

Les CTO devraient être étiquetés avec la mention « sécuritaires aux fins de transplantation », ou « pour une distribution exceptionnelle », mais pas les deux.

Au lieu de dire directement sur l'étiquette que « l'organe a été déclaré sécuritaire aux fins de transplantation », Santé Canada acceptera un autre libellé qui indique que l'organe a été traité conformément au Règlement sur les CTO et qu'il n'existe aucune contre-indication au don.

Matières infectieuses dangereuses

Le pictogramme devant être utilisé pour l'identification des matières infectieuses dangereuses est le suivant :

Ce pictogramme doit apparaître sur les étiquettes intérieures et extérieures des CTO positifs pour tout agent de maladies infectieuses menant à l'exclusion d'un donneur. Il ne faut pas utiliser le pictogramme si les analyses n'ont pas encore été effectuées ou les résultats ne sont pas encore connus.

Si un encart informatif générique est préparé, toute information spécifique à un CTO pourrait être imprimée sur une étiquette accompagnant l'encart informatif « standard » des CTO.

Dans les cas où les CTO ne sont pas emballés, par exemple lorsque le prélèvement et la transplantation d'un organe sont effectués simultanément ou de façon séquentielle dans la même salle d'opération ou dans une salle adjacente, les renseignements qui autrement doivent figurer sur l'étiquette intérieure, l'encart informatif et l'étiquette extérieure doivent être consignés ailleurs. On pourrait ainsi consigner l'information dans un document qui accompagne l'organe.

Renseignements supplémentaires obligatoires

33. L'établissement enregistré qui fait l'importation et la distribution ou uniquement la distribution de cellules ou tissus veille à ce que les renseignements ci-après soient ajoutés à ceux exigés aux articles 30 et 31 :
a) son nom, son adresse municipale ainsi que les coordonnées de la personne-ressource, sur l'encart informatif et l'étiquette extérieure;
b) son numéro d'enregistrement, sur l'encart informatif et l'étiquette extérieure.

Si l'établissement qui importe et distribue ne prend pas physiquement possession des cellules ou des tissus à quelque moment que ce soit (c.-à-d. que les cellules ou les tissus sont directement envoyés de l'établissement central à l'établissement où s'effectue la transplantation), il n'est pas obligatoire que le nom de l'établissement et son numéro d'enregistrement figurent sur l'étiquette extérieure. L'établissement qui importe et distribue doit cependant veiller à ce que son nom et son numéro d'enregistrement soient fournis à l'établissement chargé de la transplantation afin que les dossiers de ce dernier soient complets.

Mise en quarantaine (article 34 du Règlement sur les CTO)

Mise en quarantaine — cellules et tissus

34. (1) L'établissement central veille à ce que les tissus et les cellules, exception faite des îlots de Langerhans, soient mis en quarantaine jusqu'à ce que les activités ci-après relatives au traitement soient terminées :
a) le donneur, au terme de l'évaluation de son admissibilité, est jugé admissible;
b) s'il y a lieu, les résultats des essais bactériologiques, sauf ceux effectués sur de la peau fraîche, sont examinés et jugés acceptables;
c) les données concernant le traitement sont examinées et jugées complètes ainsi que conformes aux procédures d'opération normalisées de l'établissement.

Exigence supplémentaire — donneur vivant de tissus

(2) L'établissement central, outre les exigences prévues au paragraphe (1), met en quarantaine les tissus prélevés sur un donneur vivant conformément à l'article 17.2 de la norme sur les tissus.

Le terme « mise en quarantaine » fait référence à l'identification de cellules et de tissus qui ne répondent pas ou n'ont pas encore répondu aux exigences concernant l'évaluation préliminaire et l'examen prévues dans le Règlement sur les CTO, et aux mesures de prévention utilisées pour s'assurer qu'ils ne sont pas distribués ou utilisés aux fins d'une transplantation. De plus, les cellules et les tissus impliqués dans une enquête relative à un manquement, à un accident ou à des effets indésirables doivent également être mis en quarantaine jusqu'à ce que les résultats de l'enquête indiquent qu'ils peuvent être utilisés à des fins de transplantation.

La mise en quarantaine comprend la conservation de ces cellules ou de ces tissus dans un endroit clairement identifié dans ce but, ou les autres procédures visant à prévenir la mise en circulation de ces produits à des fins de transplantation (p. ex., on peut les isoler en les séparant physiquement ou en utilisant des systèmes d'identification et de contrôle électroniques). La mise en quarantaine n'exige pas que ces produits soient séparés physiquement si le risque de contamination croisée et de mise en circulation inappropriée est pris en charge efficacement.

Les greffons de peau fraîche ou autres tissus frais sont exemptés de l'obligation de mise en quarantaine jusqu'à ce que les résultats des tests bactériologiques soient examinés et jugés acceptables, en raison de la courte durée de conservation de la plupart des greffons frais. Les greffons de peau fraîche ne sont pas visés par cette exigence afin de tenir compte du fait que leurs délais de conservation pourraient ne pas être suffisamment longs pour qu'il soit possible d'examiner les résultats des tests bactériologiques avant la mise en circulation des greffons en vue d'une transplantation. De la même façon, étant donné que les cellules lymphohématopoïétiques ne doivent pas obligatoirement être soumises à des tests bactériologiques aux termes du Règlement sur les CTO, un établissement qui effectue volontairement des tests bactériologiques sur des cellules lymphohématopoïétiques n'est pas tenu de se

conformer à l'alinéa 43(1)(b) du Règlement sur les CTO.

Dans les cas où les tissus qui ont été donnés par des donneurs vivants sont conservés, ces derniers doivent être mis en quarantaine pendant au moins 180 jours, après quoi on effectuera de nouveaux tests sur les donneurs pour dépister les marqueurs de maladies infectieuses suivants avant que les tissus ne soient distribués (article 17.2.2 de la norme sur les tissus) :

i) anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2;
ii) anticorps anti-HBc, IgG et IgM;
iii) anticorps contre le virus de l'hépatite C (anti-VHC);
iv) anticorps anti-HTLV-I et anti-HTLV-II pour les tissus viables et riches en leucocytes.

Les tissus qui ne sont pas considérés comme riches en leucocytes comprennent, entres autres, les os, le cartilage, les cornées, les ligaments, la sclérotique, la peau, les tendons et la tissue amniotique.

Si les tests initiaux qui ont été effectués au moyen d'un échantillon sanguin provenant d'un donneur vivant comprennent un TAAN pour dépister le VIH-1 et le VHC, les 180 jours de quarantaine et les tests sur un échantillon sanguin additionnel ne sont nécessaires pour aucun des agents infectieux précisés à l'article 17.2.1 de la norme sur les tissus, conformément à l'article 17.2.2 de cette même norme.

Conservation (articles 35 à 39 du Règlement sur les CTO)

Temps de conservation
35. L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes et qui conserve des cellules, tissus ou vaisseaux prélevés avec un organe, mais qui ne sont pas transplantés simultanément avec celui-ci, le fait pendant les périodes maximales scientifiquement fondées.

Une période de conservation maximale doit être déterminée pour chaque type de CTO afin de garantir que son intégrité, sa fonction et sa stérilité soit maintenues tout au long de sa période de conservation. Les facteurs qui devraient être considérés lors de l'instauration d'une date de péremption pour chaque CTO comprennent ce qui suit, s'il y a lieu :

a) la méthode de conservation (p. ex. la cryopréservation, la lyophilisation ou la déshydratation);
b) les conditions de conservation (p. ex. la température ambiante, la réfrigération, la congélation);
c) l'emballage (p. ex. la capacité de maintenir la stérilité et la teneur en humidité)

La période maximale de conservation est considérée scientifiquement fondée si elle satisfait à un ou plusieurs des critères suivants:

a) la période maximale pour les conditions spécifiques de conservation a été établie dans des normes élaborées par des organisations professionnelles reconnues, à partir de la pratique établie;
b) des données sont disponibles dans la littérature scientifique afin de corroborer la période maximale pour les conditions spécifiques de conservation;
c) la période maximale pour les conditions spécifiques de conservation a été validée par l'établissement.

Les établissements devraient fournir des instructions quant aux mesures correctives qui doivent être mises en place lorsque les températures ne se situent pas dans les limites de température acceptables.

Lieu de conservation
36. L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes les conserve dans un lieu dont les conditions ambiantes et matérielles maintiennent leur sécurité et dont l'accès est restreint aux personnes autorisées.

Tous les CTO doivent être conservés dans des conditions environnementales définies et contrôlées. Les conditions environnementales appropriées pour la conservation des CTO doivent être définies dans une PON. La documentation concernant le maintien des CTO dans des conditions environnementales appropriées doit être gardée et être disponible sur demande.

Les paramètres environnementaux relatifs à la conservation, tels que la température et l'humidité, doivent être contrôlés et ils devraient être surveillés au moyen d'instruments de surveillance étalonnés. Les preuves documentées de la surveillance de ces paramètres doivent être tenues à jour. Les instruments ou les sondes de surveillance de la température devraient être situés à des endroits qui représentent des zones de température extrême, tel que déterminé par une étude cartographique de la température, s'il y a lieu. Si l'endroit de conservation possède un système d'alarme avec des signaux sonores, les points d'activation de l'alarme devraient être établis à des températures qui permettent de prendre les mesures correctives appropriées avant que les CTO n'atteignent des températures inacceptables. Le système d'alarme devrait émettre un signal dans un endroit qui est continuellement surveillé ou qui est occupé de manière régulière par des employés afin que des mesures correctives puissent être prises immédiatement.

Il doit y avoir des procédures écrites décrivant les mesures à prendre dans le cas de déviation aux critères de conservation établis. Un tel événement doit être examiné et documenté de manière appropriée.

L'accès aux endroits de conservation doit être restreint au personnel autorisé uniquement. Là où il existe des endroits physiques de mise en quarantaine, ceux-ci doivent être désignés de manière appropriée et l'accès doit en être limité au personnel autorisé. Lorsque la mise en quarantaine est électronique, l'accès électronique doit être restreint au personnel autorisé.

Conservation pendant le transport

37. L'établissement qui expédie des cellules, tissus ou organes veille à ce qu'ils soient conservés dans des conditions ambiantes et matérielles adéquates pendant leur transport.

La présente section s'applique à tous les établissements qui expédient des CTO.

Les conditions environnementales appropriées pour l'expédition des CTO doivent être définies dans une procédure. Les contrôles pour la température, la lumière, etc., lorsque précisés, doivent être en place. Les documents prouvant que les CTO ont été gardés dans des conditions environnementales appropriées doivent être conservés et être fournis sur demande.

Si un établissement accepte un retour de CTO et prévoit replacer les produits dans son inventaire, un processus comprenant toutes les procédures documentées nécessaires ainsi que les critères définis d'acceptabilité doit être établi; ainsi, l'établissement sera sûr que les CTO ont été gardés dans des conditions de conservation appropriées et que leur intégrité n'a pas été compromise. Ce processus doit être défini dans les PON de l'établissement et doit comprendre les preuves documentées suivantes : des preuves que les CTO ont été gardés dans des conditions appropriées, que l'intégrité du matériel d'emballage et des étiquettes n'a pas été compromise, qu'il n'y a aucun signe de contamination ou d'altération et que l'emballage non ouvert des CTO est exempt de dommages. Les CTO sans étiquetage ne peuvent être envoyés ou acceptés par un établissement.

Mise à l'écart — tissus

38. L'établissement qui conserve des tissus met ceux destinés à une transplantation autologue à l'écart de ceux destinés à une transplantation allogénique.

Les tissus destinés à une transplantation autologue doivent être tenus à l'écart des tissus destinés à une

transplantation allogénique au cours de la conservation afin de prévenir une distribution non voulue de tissus destinés à une transplantation autologue pour un usage allogénique. Cette mise à l'écart contribue aussi à augmenter les probabilités que les tissus destinés à une transplantation autologue fassent l'objet de la manipulation et du suivi particuliers requis, puisque les tissus destinés à la transplantation autologue peuvent ne pas avoir été traités selon les mêmes normes que les tissus qui sont destinés à une transplantation allogénique.

Les tissus destinés à une transplantation autologue doivent être clairement étiquetés et conservés à l'écart dans un endroit à accès restreint qui assure leur séparation des tissus allogéniques.

La séparation peut être réalisée de manière efficace en conservant les tissus destinés à la transplantation autologue et allogénique dans du matériel de conservation différent. Dans le cas où les tissus destinés à la transplantation autologue et allogénique doivent être conservés dans le même matériel de conservation, l'endroit de conservation pour chacun d'eux, dans l'unité de conservation, doit être séparé physiquement et clairement étiqueté comme tel, afin d'établir une distinction entre les tissus destinés à la transplantation autologue et les tissus destinés à la transplantation allogénique.

Mise à l'écart — agents et marqueurs de maladie transmissible

39. L'établissement qui conserve des cellules, tissus ou organes met à l'écart ceux qui n'ont pas encore fait l'objet d'essais et ceux dont les résultats des essais effectués sur des échantillons sanguins du donneur soit ne sont pas encore connus, soit se sont révélés positifs ou réactifs à des agents ou à des marqueurs de maladie transmissible.

Tous les CTO doivent être clairement étiquetés et conservés séparément dans des endroits à accès restreint ou contrôlés par un système qui garantit que les CTO qui ont été testés et jugés adéquats pour leur mise en circulation/distribution restent à l'écart de tous les autres CTO, comme :

- les CTO n'ayant pas été testés ou qui sont mis en quarantaine avant que les tests de dépistage de marqueurs ou d'agents de maladies transmissibles aient été complétés;
- les CTO qui sont inadéquats pour une transplantation, qui ne sont pas sécuritaires, qui font l'objet d'un rappel et/ou sont positifs ou réactifs pour les agents ou les marqueurs de maladies transmissibles.

Les mesures prises et le statut final liés à chaque CTO doivent être consignés.

Distribution exceptionnelle (articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO)

Conditions

40. L'établissement central peut distribuer des cellules, tissus ou organes qui n'ont pas été jugés sécuritaires aux fins de transplantation si les exigences ci-après sont respectées :
a) des cellules, tissus ou organes sécuritaires ne sont pas immédiatement disponibles;
b) le médecin ou le dentiste qui effectue la transplantation autorise, en se fondant sur son jugement clinique, la distribution exceptionnelle;
c) l'établissement où se fait la transplantation obtient le consentement éclairé du receveur.

Étant donné la nature urgente et l'importance vitale des transplantations, on reconnaît que, dans des circonstances exceptionnelles, des CTO peuvent être nécessaires pour une transplantation, et que des CTO compatibles sont disponibles mais n'ont pas encore été jugés sécuritaires aux fins de transplantation selon le Règlement sur les CTO. C'est pourquoi le Règlement prévoit un mécanisme, connu sous le nom de « distribution exceptionnelle », afin de permettre la distribution des CTO qui ne répondent peut-être pas à toutes les exigences du Règlement sur les CTO lorsque des CTO conformes ne sont pas disponibles.

Le Règlement sur les CTO vise à maximiser la sécurité des CTO qui sont destinés à la transplantation, et non à

déterminer l'admissibilité des CTO pour un receveur spécifique. Afin que les CTO puissent être considérés comme « sécuritaires » en vertu du Règlement, il faut qu'ils satisfassent à toutes les exigences du Règlement. Il existe des circonstances, par exemple l'utilisation de CTO porteurs de l'hépatite C chez un receveur qui est lui-même positif pour cette maladie, où les CTO peuvent être jugés convenables, même si en vertu du Règlement, ces CTO ne sont pas considérés comme « sécuritaires ». D'autres situations semblables peuvent survenir lorsque, par exemple, il manque de l'information sur le questionnaire d'évaluation préliminaire du donneur, mais que l'utilisation des CTO est acceptable en raison de la situation très grave dans laquelle se trouve le receveur. Dans ces situations, l'admissibilité des CTO relève de la discrétion et/ou du jugement clinique. Une distribution exceptionnelle par un établissement central n'est possible que si le médecin qui effectue la transplantation autorise l'utilisation des CTO et que si le receveur donne son consentement éclairé. Le consentement du receveur devrait être obtenu conformément aux lois et normes de pratique provinciales applicables.

Avis — dossiers tenus par l'établissement central

41. (1) L'établissement central qui distribue des cellules, tissus ou organes en vertu de l'article 40 verse à ses dossiers une copie de l'avis de distribution exceptionnelle.

Avis — dossiers tenus par l'établissement de transplantation

(2) L'établissement où se fait la transplantation verse à ses dossiers une copie de l'avis de distribution exceptionnelle.

Contenu de l'avis

(3) L'avis contient les renseignements suivants :

a) le nom des cellules, tissus ou organes transplantés;

b) les exigences du présent règlement qui ne sont pas respectées au regard des cellules, tissus ou organes au moment de la distribution exceptionnelle;

c) les raisons ayant justifié la décision du médecin ou du dentiste d'autoriser la distribution;

d) le nom de l'établissement central qui a distribué les cellules, tissus ou organes;

e) le nom de l'établissement où se fait la transplantation, les nom et prénom du médecin ou du dentiste ayant autorisé la distribution et ayant effectué la transplantation;

f) la date et l'heure de l'autorisation de la distribution ainsi qu'une copie de l'autorisation signée par le médecin ou le dentiste.

L'article ci-dessus stipule que l'établissement central doit verser à ses dossiers un avis de distribution exceptionnelle dans ses dossiers lorsque les CTO distribués respectent une ou des contre-indications ou critères d'exclusion ou exigences relatives aux tests de dépistage des maladies transmissibles du Règlement sur les CTO. De même, ce Règlement exige que l'établissement de transplantation verse un avis de distribution exceptionnelle dans ses dossiers. Un avis de distribution exceptionnelle doit comprendre les renseignements énoncés au paragraphe 41(3) du présent Règlement.

Bien que l'avis doive indiquer les dispositions de ces règlements qui n'ont pas été respectées, l'établissement central doit également s'assurer que tous les renseignements ont été fournis à l'établissement transplanteur lui permettant d'obtenir un consentement éclairé du receveur.

Suivi

42. L'établissement central qui distribue des cellules, tissus ou organes en vertu de l'article 40 avant que l'évaluation de l'admissibilité du donneur ne soit terminée veille, après la distribution, à terminer l'évaluation, à effectuer les essais de suivi appropriés et à communiquer les résultats à l'établissement où se fait la transplantation.

Il est à noter qu'en vertu de l'article 42, un établissement central qui n'a pas rempli l'évaluation d'admissibilité d'un

donneur et qui distribue des CTO conformément aux conditions de distribution exceptionnelle, doit terminer cette évaluation et il doit aussi effectuer tout autre test de suivi après avoir distribué les CTO. Le Règlement sur les CTO exige aussi que l'établissement central avise l'établissement de transplantation approprié des résultats obtenus.

S'il n'a pas été possible d'examiner les résultats des tests de détection de maladies infectieuses avant la distribution exceptionnelle et la transplantation et que, au moment de la réception des résultats, on constate la présence non soupçonnée d'agents infectieux chez le donneur, l'établissement doit déclarer cette situation en tant qu'accident et doit prendre les mesures prévues aux articles 44 et 51 du Règlement sur les CTO.

Enquêtes et rapports concernant les accidents, manquements et effets indésirables (articles 43 à 54 du Règlement sur les CTO)

Mesures à prendre

43. (1) Sous réserve du paragraphe (2), l'établissement qui n'est pas un établissement central et qui a des motifs raisonnables de croire que la sécurité des cellules, tissus ou organes, qu'il possède ou a possédés, a été compromise par un accident ou un manquement pendant leur traitement prend immédiatement les mesures suivantes :

a) il relève les codes d'identification des donneurs des cellules, tissus ou organes en cause;

b) il repère et met en quarantaine les autres cellules, tissus ou organes en cause qu'il a en sa possession;

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 n'a qu'à aviser l'établissement central.

Contenu de l'avis

(3) L'avis contient les renseignements suivants :

a) les raisons qui amènent l'établissement à croire que la sécurité des cellules, tissus ou organes a été compromise;

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.

Avis écrit

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

Ces exigences s'appliquent aux établissements autres que les établissements centraux qui découvrent ou soupçonnent qu'il s'est produit un manquement ou un accident lors du traitement.

Le Règlement sur les CTO exige que ces établissements déclarent à l'établissement central et à l'importateur (s'il y a lieu) et ce, sans délai, tout manquement ou accident connu ou soupçonné lié aux CTO qui sont ou étaient en leur possession, s'il s'est produit durant le traitement. Ils doivent identifier et mettre en quarantaine les CTO en cause. Tous les CTO en cause doivent être mis en quarantaine afin d'empêcher leur transplantation ou leur distribution subséquente. L'établissement central et l'importateur sont identifiés sur l'étiquette extérieure, tel que requis en vertu de l'article 33 du présent Règlement.

Ces exigences s'appliquent aux importateurs.

À la réception d'un avis en vertu du paragraphe 43(1), si l'importateur croit, selon toutes les informations disponibles, qu'il existe des motifs valables de présumer que la sécurité des CTO en cause, qui sont ou ont été en sa possession, a été compromise par un manquement ou un accident au cours du traitement, il doit mettre en quarantaine tous ces CTO (s'ils sont encore en sa possession). L'importateur doit aussi aviser l'établissement central

conformément à l'article 43. L'avis écrit doit être envoyé avant la fin de la prochaine journée ouvrable.

Mesures à prendre par l'établissement central

44. (1) L'établissement central qui a des motifs raisonnables de croire que la sécurité des cellules, tissus ou organes a été compromise par un accident ou un manquement pendant le traitement de ceux-ci, pour lequel il est responsable, 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 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) tout 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 à l'enquête sur l'accident ou le manquement soupçonné.

Avis

(2) L'avis contient les renseignements suivants :
a) les raisons amenant l'établissement central à croire que la sécurité des cellules, tissus ou organes en sa possession a été compromise;
b) l'explication de la manière dont la sécurité des cellules, tissus ou organes visés 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.

Ces exigences s'appliquent aux établissements centraux.

Un établissement central **qui a des motifs raisonnables de croire**, selon ses propres renseignements et ceux reçus en vertu de l'article 43, que la sécurité des CTO qu'il est chargé de traiter (traitement effectué par lui-même ou par un autre établissement en son nom), a été compromise en raison d'un manquement ou d'un accident au cours du traitement, doit aussitôt prendre les mesures qui sont décrites dans le paragraphe (1). Le traitement, en ce qui concerne les CTO, comprend les activités suivantes : l'évaluation préliminaire du donneur; l'examen du donneur; l'évaluation de l'admissibilité du donneur; le prélèvement, à l'exception des organes et des cellules des îlots de Langerhans; la prise de mensurations effectuée sur les CTO à la suite de leur prélèvement; leur préparation à des fins de transplantation, à l'exception des organes; la préservation; la mise quarantaine; la mise en banque; l'emballage et l'étiquetage.

On s'attend à ce qu'un établissement central avise tous les établissements connus qui ont reçu lesdits CTO, et ce, au cours de la même journée ouvrable, par téléphone, si cet établissement possède des motifs de croire que ces CTO posent un danger à tout receveur éventuel. Les avis écrits doivent être envoyés par courriel ou par télécopieur avant la fin de la prochaine journée ouvrable. L'établissement central doit mettre en quarantaine lesdits CTO conformément à l'article 39, et les séparer des autres CTO qui sont conformes.

Enquête non justifiée

45. L'établissement central qui, malgré la réception de l'avis prévu au paragraphe 43(1), n'a pas de motifs raisonnables de croire qu'une enquête est nécessaire en avise par écrit l'établissement et lui fournit les raisons justifiant sa décision de ne pas procéder à une enquête.

Dans le cas où un établissement central, selon l'avis reçu en vertu de l'article 43 et tous les renseignements disponibles, **ne possède pas de motifs raisonnables de croire** que la sécurité des CTO qu'il est chargé de traiter a

été compromise par un manquement ou un accident lors du traitement, il doit inclure dans ses dossiers la raison détaillée qui justifie cette décision conformément au paragraphe 59 h) du Règlement sur les CTO. Un suivi doit être effectué auprès de tous les établissements qui ont communiqué avec l'établissement central relativement au manquement ou à l'accident soupçonné afin de les informer de la décision qui a été prise et des mesures appropriées à prendre en ce qui concerne les CTO qui ont été mis en quarantaine.

Mesures à prendre sur réception d'un avis

46. L'établissement qui n'est pas un établissement central et qui reçoit l'avis prévu à l'article 44 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.

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.

Les établissements autres que les établissements centraux qui découvrent ou soupçonnent qu'un effet indésirable imprévu est survenu doivent signaler sans délai à l'établissement central et à l'importateur (s'il y a lieu) tous les effets indésirables connus ou soupçonnés associés à des CTO. Pour se conformer à cette exigence, l'établissement doit clairement identifier les CTO en question. En outre, si d'autres CTO qui sont en cause (par exemple CTO du même donneur) sont entre les mains de l'établissement, ils doivent être identifiés et mis en quarantaine.

Après avoir reçu l'avis en vertu du paragraphe 47(1), un **importateur** de CTO est tenu d'aviser l'établissement central de l'effet indésirable.

Un effet indésirable **imprévu** après la transplantation de CTO englobe la transmission **accidentelle** et **inattendue** de toute infection bactérienne, virale, fongique ou parasitaire (maladies infectieuses ou leurs agents), de même que toute affection maligne ou toute autre maladie ou tout autre trouble (p. ex. allergie, maladie génétique, trouble immunitaire, etc.) que l'on soupçonne de provenir du donneur. Ces effets indésirables doivent être signalés à l'établissement central et à l'importateur, s'il y a lieu.

Le paragraphe 47(3) du Règlement sur les CTO prescrit que l'avis doit contenir une description de l'effet

indésirable. Cette description devrait être la plus détaillée possible, afin de faciliter l'enquête sur cet effet indésirable. Les codes d'identification du donneur des CTO en cause et, s'il y a lieu, le nom de la maladie ou de l'agent pathogène soupçonné d'avoir été transmis doivent être aussi mentionnés dans l'avis.

Comme la déclaration des effets indésirables imprévus soupçonnés d'être associés à des CTO doit se faire rapidement, il est acceptable de transmettre l'avis initial verbalement. Par la suite, un avis écrit doit être transmis le plus tôt possible, de préférence avant la fin du prochain jour ouvrable.

Il convient de noter qu'il n'est pas nécessaire d'envoyer un rapport lorsque la transmission d'une maladie ou d'un trouble est attendue (c.-à-d. lorsqu'on savait que la maladie infectieuse ou l'agent pathogène étaient présents chez le donneur avant la transplantation). Par exemple si un receveur de transplantation pulmonaire bilatérale contracte une pneumonie à Mycoplasma hominis et qu'il était connu que le prélèvement par aspiration trachéo-bronchique du donneur contenait du Mycoplasma hominis. Dans ce cas, Mycoplasma hominis était un commensal respiratoire connu chez le donneur; par conséquent, la pneumonie due à cette bactérie, chez le receveur immunodéprimé, n'est pas une réaction indésirable imprévue. Si le prélèvement par aspiration trachéo-bronchique chez le donneur n'avait pas été analysé ou s'il ne contenait pas de Mycoplasma hominis (il s'agit d'un organisme difficile à cultiver), alors il s'agirait d'une réaction indésirable imprévue à déclarer et à enquêter.

Il est également approprié de déclarer les effets indésirables dans le cas de tous les CTO, y compris les CTO distribués par le biais du processus de distribution exceptionnelle. Dans ce cas, l'exigence de déclarer un effet indésirable dépendra du fait que l'on s'attende ou non à un effet indésirable en raison de la distribution exceptionnelle (c.-à-d. l'effet peut-il être considéré comme un effet indésirable imprévu).

Pour des détails plus précis sur les rapports d'effets indésirables graves imprévus qui doivent être signalés à Santé Canada par l'établissement central, veuillez consulter l'article 51 du Règlement sur les CTO.

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.

Les établissements centraux qui découvrent ou soupçonnent qu'un effet indésirable imprévu est associé à des CTO doivent prendre les mesures mentionnées à l'article 48 du Règlement. Tous les CTO en cause qui sont sous l'autorité de l'établissement central doivent être mis en quarantaine. Un avis, décrit au paragraphe 48(2) du Règlement, doit être envoyé à toutes les parties énumérées. La description de l'effet indésirable imprévu devrait inclure une

explication détaillée indiquant les conséquences et les effets subis par le patient.

L'établissement central doit amorcer une enquête sur l'effet indésirable imprévu. Cette enquête devrait permettre de recueillir à tout le moins les renseignements exigés dans l'avis. L'article 51 du Règlement décrit plus en détail l'enquête.

Un effet indésirable **imprévu** après la transplantation de CTO englobe la transmission **accidentelle** et **inattendue** de toute infection bactérienne, virale, fongique ou parasitaire (maladies infectieuses ou leurs agents), de même que toute affection maligne, toute autre maladie ou tout autre trouble (p. ex. allergie, maladie génétique, trouble immunitaire, etc.) soupçonné de provenir du donneur.

Un tel effet n'inclut pas la transmission d'une maladie infectieuse ou son agent lorsqu'une telle transmission est prévue. Par exemple, la transmission du VHC d'un donneur positif pour le VHC avant la transplantation à un receveur négatif pour le VHC ne constituerait pas un effet indésirable imprévu, car cet effet serait attendu après l'utilisation d'un organe qu'on savait être positif pour le VHC. Dans le cas où le receveur développe une hépatite C après la transplantation d'un organe dont on ignorait la positivité à l'égard du VHC, un tel effet serait considéré comme un effet indésirable imprévu.

Le paragraphe 48(2) du Règlement sur les CTO exige que l'avis inclue une description de l'effet indésirable. Cette description devrait être la plus détaillée possible afin d'aider à l'enquête sur l'effet indésirable. Les codes d'identification du donneur des CTO impliqués et, le cas échéant, le nom de la maladie infectieuse ou de son agent soupçonné d'avoir été transmis doivent être inclus également dans l'avis.

Étant donné la nature urgente de la déclaration des effets indésirables soupçonnés d'être associés aux CTO, il est acceptable de fournir l'avis initial verbalement. Par la suite, un avis écrit doit être envoyé le plus tôt possible, de préférence avant le prochain jour ouvrable.

Pour des détails plus précis sur les rapports d'effets indésirables graves imprévus qui doivent être signalés à Santé Canada par l'établissement central, veuillez consulter l'article 51 du Règlement sur les CTO.

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.

Ces dispositions s'appliquent aux établissements autres que les établissements centraux qui reçoivent un avis en vertu de l'article 48 du Règlement sur les CTO. L'article 49 du Règlement prescrit qu'un établissement qui n'est pas un établissement central et qui reçoit un avis en vertu de l'article 48 doit mettre en quarantaine tous les CTO en cause dont il est responsable. Il doit également envoyer une copie de l'avis reçu à tous les établissements auxquels il a expédié les CTO 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.

Tous les établissements avec lesquels l'établissement central qui effectue l'enquête a communiqué doivent

collaborer à l'enquête et fournir tout renseignement pertinent à l'établissement central, sans délai. Ces renseignements comprennent, sans s'y limiter, un inventaire des CTO en cause avec leur usage (quantité et type de CTO traité, distribué, transplanté, mis en quarantaine et détruit), le nom des établissements auxquels on a distribué les CTO en cause et les détails concernant l'effet indésirable. Les demandes de renseignements faites à l'établissement par l'établissement central reflètent souvent les demandes transmises à l'établissement central par Santé Canada.

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.

Déclaration de manquements, d'accidents et d'effet indésirable

Dans le contexte du présent Règlement, le ministre est représenté par le Programme de la conformité des produits biologiques (PCPB) sous la direction générale des opérations réglementaires et des régions (DGORR) de Santé Canada en ce qui concerne les rapports sur un manquement ou un accident soupçonné, et par la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) pour les rapports sur les effets indésirables graves imprévus qui ont trait à la transmission d'une maladie infectieuse ou son agent.

Lorsqu'un établissement central a des motifs de soupçonner qu'un effet indésirable grave imprévu est associé à la transmission d'une maladie infectieuse ou son agent par des CTO transplantés, l'établissement central doit communiquer à Santé Canada dans les 24 heures tous les renseignements disponibles concernant l'effet indésirable grave imprévu.

Lorsqu'un établissement central a des raisons de soupçonner qu'une erreur ou un accident est survenu et pourrait résulter en un effet indésirable grave associé à la transmission d'une maladie infectieuse ou d'un agent pathogène, l'établissement central doit communiquer dans les 24 heures avec Santé Canada tous les renseignements disponibles concernant l'erreur ou l'accident soupçonné. Seuls ces erreurs et accidents identifiés après la distribution des CTO en cause doivent être signalés à Santé Canada au courriel suivant: hc.bpcp-pcpb.sc@canada.ca.

Les renseignements fournis dans ce rapport devraient comprendre, entre autres, le nom de la maladie infectieuse ou de l'agent pathogène soupçonné, la description des CTO, le nombre de receveurs potentiellement touchés et le code d'identification des donneurs (s'il est alors disponible).

Cette obligation de faire rapport à Santé Canada n'a pas préséance sur l'obligation faite à l'établissement de signaler les maladies infectieuses désignées aux autorités provinciales-territoriales de la santé publique.

Si l'établissement central a signalé un effet indésirable et qu'au cours de l'enquête il découvre que l'effet indésirable

est causé par un manquement ou un accident, il doit signaler également le manquement ou l'accident au PCPB. De même, si l'établissement central a signalé un manquement ou un accident et qu'au cours de l'enquête il découvre que le manquement ou l'accident entraîne un effet indésirable grave imprévu, il doit signaler également l'effet indésirable grave imprévu à la DPSC.

Clarification concernant les rapports sur les accidents :

Clarification des circonstances dans lesquelles certains résultats de tests reçus après une transplantation doivent être signalés comme un accident à Santé Canada :

- Dans le cas des hémocultures, les établissements centraux doivent signaler à Santé Canada les cas d'hémoculture positive indiquant une infection active/aiguë d'intérêt clinique. Par exemple, une septicémie est une contre-indication claire au don et un établissement central ne pourrait distribuer les organes d'un donneur atteint d'une septicémie que dans le cadre d'une distribution exceptionnelle si les résultats sont disponibles avant la distribution. Un résultat d'hémoculture positif reçu après une transplantation qui indique la présence d'une septicémie serait considéré comme un résultat imprévu, ce qui répondrait à la définition d'un accident. Ou encore certaines infections localisées détectées par des cultures d'urine et d'expectorations positives pourraient être considérées comme « attendues » et il ne serait donc pas nécessaire de signaler ces résultats positifs reçus après la transplantation à Santé Canada comme des accidents.
- Pour ce qui est des rapports de résultats de tests positifs pour la toxoplasmose chez un donneur de cœur, les établissements centraux ne sont pas tenus de communiquer à Santé Canada les résultats positifs au test de détection de la toxoplasmose, que les résultats soient reçus ou non avant ou après la transplantation. L'obtention de résultats positifs n'est pas considérée comme imprévue compte tenu de la prévalence de la toxoplasmose dans la population générale. Des résultats positifs au test de détection de la toxoplasmose chez le donneur reçus après la transplantation ne constituent donc pas un accident en vertu du Règlement sur les CTO et ne doivent pas obligatoirement être signalés à Santé Canada. Il en va de même pour les résultats positifs aux tests de dépistage du CMV et du VEB chez le donneur.
- Tous les résultats de tests doivent être communiqués aux programmes de transplantation et à tous les autres établissements centraux responsables du traitement des autres cellules et tissus provenant du même donneur.

Clarification des circonstances dans lesquelles certains résultats de tests reçus après une transplantation devraient être signalés comme un accident à Santé Canada :

- La présence de bactéries ou de champignons dans le sang d'un donneur pourrait être significative du point de vue clinique pour l'état de santé du receveur. En l'absence d'un protocole pour déterminer l'importance clinique, toutes les hémocultures positives imprévues (c.-à-d., reçues après la greffe) devraient être signalées. Il est possible de réduire le nombre de rapports si l'établissement développe des protocoles, en concertation avec des experts en microbiologie et en maladies transmissibles par greffe, pour distinguer entre :

  a) cultures sanguines dont les résultats d'analyse positifs indiquent une bactériémie ou une fongémie, par rapport à celles qui révèlent probablement une contamination de l'échantillon de sang pendant sa manipulation

  (b) une bactériémie ou une fongémie significative du point de vue clinique comparativement àcelles qui ne le sont pas.
- Si les protocoles décrits en (a) ci-dessus étaient mis en œuvre, Santé Canada s'attendrait seulement à ce que l'établissement signale des hémocultures positives imprévues symptomatiques d'une bactériémie ou d'une fongémie.
- Si les protocoles décrits en (a) et (b) ci-dessus étaient mis en œuvre, Santé Canada s'attendrait seulement à ce que l'établissement signale des hémocultures positives imprévues symptomatiques d'une bactériémie ou d'une fongémie et considérées comme significatives du point de vue clinique.
- Quoi qu'il en soit, l'établissement devrait immédiatement signaler tous les résultats positifs d'hémocultures, reçus après une greffe, à l'établissement de transplantation. Cela permet à l'établissement de transplantation d'évaluer l'importance clinique pour le receveur d'organe et de fournir un traitement médical dans les plus brefs délais, si nécessaire.

Conformément à l'article 43, les établissements de transplantation de tissus qui effectuent des tests microbiens avant une transplantation doivent informer les établissements centraux si les résultats d'une culture indiquent la présence d'une infection active/aiguë d'intérêt clinique.

Ce ne sont pas toutes les situations qui doivent être signalées. Par exemple, dans le cas de tissus oculaires, si la banque d'yeux avait un rapport indiquant qu'un autre établissement central recevait ~~a~~ détecté des bactéries chez un donneur particulier, mais que les bactéries seraient considérées comme acceptables (pas une infection active d'importance clinique pour le tissu oculaire), il ne serait pas nécessaire de signaler cela à Santé Canada.

Rapport sur les manquements et les accidents (à l'intention du PCPB)

Tous les établissements doivent envoyer leurs rapports à: hc.bpcp-pcpb.sc@canada.ca.

Un lien au formulaire de rapport sur les manquements et les accidents « Cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation - Formulaire de rapport préliminaire d'enquête concernant un accident ou un manquement (FRM-0172) » se trouve sur le site Web de Santé Canada. Ce formulaire de rapport devrait être utilisé pour la présentation de rapports au PCPB.

Enquête

Au cours d'une enquête, l'établissement central doit déterminer si d'autres CTO sont en cause, ainsi que la situation des CTO en cause (le nombre de CTO traités, distribués, mis en quarantaine, transplantés et détruits et le nombre d'établissements contactés). Les établissements centraux doivent considérer si des tests supplémentaires sont requis (p. ex. l'examen du donneur, des tests sur les échantillons de sérum archivés, des tests bactériologiques). Les résultats des tests doivent répondre aux exigences du Règlement sur les CTO. Un protocole doit être élaboré pour décrire l'interprétation des résultats de laboratoire. Des critères doivent être élaborés pour les mesures à prendre face à des résultats positifs (réactifs).

Tout document concernant l'enquête doit être disponible, sur demande, à des fins d'examen par Santé Canada.

Rapports

L'établissement central doit fournir au PCPB, tous les 15 jours civils après le début de l'enquête et ce, jusqu'à ce que le rapport final soit soumis, une mise à jour de toute nouvelle information relativement au manquement ou à l'accident, des progrès qui ont été réalisés dans l'enquête depuis ces 15 jours, et des étapes entreprises pour atténuer d'autres risques. Les mises à jour doivent comprendre de l'information relativement au nombre de CTO qui ont été traités, distribués, mis en quarantaine, transplantés et détruits ainsi que le nombre d'établissements contactés.

Le ministre peut exiger un rappel à la lumière de l'information qu'il reçoit. Un rappel est une suite de mesures instituées par un établissement pour retirer du marché un produit (CTO) qui représente un risque pour la santé des Canadiennes et des Canadiens ou qui n'est pas conforme à la LAD.

Santé Canada peut, à tout moment au cours de l'enquête, demander des renseignements supplémentaires, conformément à l'article 14 de ce Règlement.

Si un établissement central peut déterminer avant le début d'une enquête que des CTO touchés par le manquement ou l'accident n'ont pas été exportés au Canada, il n'a pas besoin de le signaler au ministre. Il est toutefois recommandé que l'établissement informe le ministre qu'un manquement, un accident ou un effet indésirable impliquant des CTO non exportés au Canada a eu lieu, de façon à éviter tout malentendu.

S'il est déterminé au cours de l'enquête que des CTO mis en cause dans le manquement ou l'accident ont été exportés au Canada, l'établissement doit fournir au ministre tous les rapports décrits aux articles 51 et 54 du Règlement sur

les CTO.

Rapport sur les effets indésirables graves imprévus

Lorsqu'un établissement central a des motifs raisonnables de croire qu'un effet indésirable grave imprévu s'est produit (c'est-à-dire, la transmission du donneur au receveur d'une maladie infectieuse ou de son agent), mettant en cause des CTO transplantés, l'établissement central doit déclarer à Santé Canada dans les 24 h suivant le début de l'enquête tous les renseignements disponibles concernant l'effet indésirable imprévu.

Les établissements centraux sont encouragés à signaler volontairement d'autres effets indésirables graves imprévus tels que la transmission de tumeurs malignes ou toute autre maladie ou tout autre trouble (allergie, trouble génétique, trouble immunitaire, etc.) qui proviendraient du donneur des CTO transplantés.

Informations sur les rapports préliminaires (initiaux), de suivi et finaux

Le Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie peut être consulté sur le site Web de Santé Canada à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-obligatoire-effets-indesirables-industrie.html. Ce formulaire devrait être utilisé pour le rapport préliminaire (initial) ainsi que tout rapport de suivi à la DPSC.

Rapport préliminaire (initial)

Conformément au paragraphe 51(2)(a) du Règlement sur les CTO, dans les 24 heures suivant le début de l'enquête, l'établissement central doit déclarer à la DPSC toutes les mesures d'atténuation des risques nécessaires qu'il a prises concernant les effets indésirables graves imprévus, ainsi que tous les autres renseignements pertinents disponibles. Ces renseignements devraient inclure, sans s'y limiter :

- le code d'identification des donneurs (si connu);
- la date de prélèvement des CTO du donneur;
- la date de transplantation;
- la date et la description de l'effet indésirable;
- la maladie infectieuse ou l'agent pathogène soupçonné;
- les CTO en cause;
- la distribution des CTO du donneur impliqué.

Il faut remplir un formulaire de déclaration distinct pour chaque receveur touché s'il y en a plusieurs qui sont associés à un seul donneur. Chaque receveur touché devrait être associé à un numéro unique de rapport d'établissement central.

Rapports de mise à jour de 15 jours (rapports de suivi)

Conformément au paragraphe 51(2)(b) du Règlement sur les CTO , dans les 15 jours suivant le début de l'enquête et tous les 15 jours jusqu'à la présentation du rapport final, l'établissement central doit fournir à la DPSC une mise à jour sur l'état de l'enquête. Cette mise à jour doit également inclure toute autre mesure d'atténuation des risques prise et devrait inclure des renseignements cliniques pertinents (p. ex., progrès ou résultats du patient et d'autres receveurs concernés, résultats des enquêtes en laboratoire) ainsi que des renseignements concernant l'identification de la cause principale de l'infection (p. ex., le lien causal avec le donneur ou comment ł la transmission par le donneur a été exclue, les mesures prises).

Toutes les mises à jour devraient être clairement indiquées sur le formulaire de déclaration et les mesures prises devraient être présentées en ordre chronologique. Toute information supplémentaire peut être annexée au formulaire, s'il y a lieu.

En tout temps après la réception d'un rapport d'effet indésirable, la DPSC peut exiger des renseignements

additionnels, conformément à l'article 14 du Règlement sur les CTO. Si cette information est entre les mains d'un autre établissement que l'établissement central, cet autre établissement est tenu de collaborer, conformément à l'article 50 du Règlement sur les CTO.

Coordonnées

Les rapports sur les effets indésirables visés par cette ligne directrice devraient être envoyés par l'établissement central au ministre, adressés au Programme Canada Vigilance de la DPSC. La méthode préférée pour envoyer des rapports sur les effets indésirables est par **télécopieur** :

Programme Canada vigilance
Direction générale des produits de santé et des aliments
Direction des produits de santé commercialisés
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Bureau national de Canada Vigilance
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
Télécopieur: 613-957-0335
Courriel pour les demandes de renseignements: HC.canadavigilance.cto.SC@canada.ca

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) en envoie copie à tout établissement auquel il a distribué des cellules, tissus ou organes en cause.

Lorsqu'on juge que les CTO en cause ne sont pas contaminés, ceux-ci peuvent être distribués. L'établissement central doit dresser une liste où sont indiqués les codes d'identification de tous les CTO qui ont été jugés non contaminés. L'établissement central doit ensuite aviser, par écrit, tous les établissements qui ont reçu auparavant un avis en vertu de l'article 44 ou 48 du Règlement sur les CTO, leur indiquant que les CTO portant les codes d'identification mentionnés dans la liste peuvent être distribués. L'établissement central peut distribuer les CTO en sa possession qui portent les codes d'identification mentionnés sur la liste.

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) en envoie copie à tout établissement auquel il a distribué les cellules, tissus ou organes en cause.

Lorsqu'on détermine que les CTO sont contaminés ou que les résultats sont non concluants, les CTO en cause doivent être détruits ou réservés à des fins de distribution dans le cadre d'une distribution exceptionnelle telle que

définie à l'article 40 du Règlement sur les CTO. L'établissement central doit préparer une liste contenant les codes d'identification des CTO qui sont contaminés ou pour lesquels les résultats de l'enquête sont non concluants. Il doit aussi aviser par écrit tous les établissements qui ont été avisés antérieurement en vertu de l'article 44 ou 48 que tous les CTO en cause dont les codes d'identification figurent sur la liste doivent être mis en quarantaine et sont considérés comme n'étant pas sécuritaires aux fins de transplantation. L'établissement central doit détruire les CTO en cause en sa possession, sauf s'ils sont réservés à des fins de distribution dans le cadre d'une distribution exceptionnelle. Tous les établissements qui ont reçu un avis doivent suivre les directives sur la manipulation des CTO 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) en envoie copie à tout établissement auquel il a distribué les cellules, tissus ou organes en cause.

Au terme de l'enquête, l'établissement central doit aviser et fournir un rapport final au PCBP ou à la DPSC, selon le cas. Le rapport final doit être détaillé et indiquer les résultats de l'enquête. Il devrait comprendre les conclusions, préciser tout agent infectieux, indiquer les résultats des tests effectués, le suivi et les mesures correctives qui ont été prises et les renseignements sur la conciliation des CTO et leur usage final (nombre de CTO traités, distribués, transplantés, mis en quarantaine et détruits).

Autres exigences

Tous les manquements et accidents ainsi que les effets indésirables doivent faire l'objet d'une enquête et être documentés par les établissements centraux, peu importe l'obligation de déclaration à Santé Canada.

En vertu de l'alinéa 59 h), l'établissement central doit garder des dossiers relativement à tout manquement, accident ou effet indésirable impliquant des CTO qu'il a traités ou transplantés ainsi que toute mesure corrective qui a été prise. De plus, l'établissement central doit garder les dossiers de l'enquête, de l'évaluation et de la surveillance conformément au paragraphe 59 h).

En vertu de l'alinéa 60 f), l'établissement de transplantation doit garder des dossiers relativement à tout manquement, accident ou effet indésirable impliquant des CTO qu'il a transplantés ainsi que toute mesure corrective qui a été prise.

De plus, les établissements doivent, en vertu du paragraphe 74(2), examiner toute PON fondée sur la réception d'un rapport sommaire de l'établissement central, relativement à un manquement, un accident ou à un effet indésirable qui a permis de révéler une lacune.

Dossiers (articles 55 à 63 du Règlement sur les CTO)

Caractéristiques du contenu des dossiers
55. Le contenu des dossiers tenus par l'établissement est complet, exact, lisible et indélébile.

Les dossiers (à l'exception des dossiers de distribution) doivent identifier la personne qui exécute les activités et les dates des diverses entrées. Les établissements doivent avoir un système en place afin d'assurer la précision de leurs dossiers, incluant la transcription manuelle des résultats des tests où aucune donnée-source n'est disponible. Les données transcrites doivent être vérifiées de façon indépendante.

Les dossiers doivent être gardés sous forme compréhensible et accessible et toute entrée manuelle de l'information doit être effectuée au moyen d'une encre indélébile. Toute correction d'un texte sur un document papier doit être effectuée par une rayure. Toute correction, entrée d'information ou note faite à la suite de la date originale de l'achèvement du dossier doit être paraphée ou signée, et datée de manière à permettre au lecteur de différencier l'information originale de celle qui a été modifiée.

Un mode de présentation normalisé pour les dates (p. ex. AAAA/MM/JJ ou MM/JJ/AA) devrait être utilisé pour tous les dossiers.

Les dossiers doivent être conservés de manière à préserver leur intégrité et leur exactitude au fil du temps et doivent être accessibles, au besoin. Les établissements peuvent décider d'utiliser des microfiches, des microfilms ou tout autre moyen de conserver des dossiers permanents. Les dossiers doivent être accessibles en tout temps. L'établissement doit vérifier le transfert de l'information dans une microfiche, un microfilm ou tout autre média qui est utilisé pour conserver de l'information. L'exactitude du transfert de l'information doit être vérifiée par une personne autre que celle qui effectue le transfert de l'information.

Principes directeurs pour le transfert vers un support secondaire et destruction des dossiers originaux

Transfert
Le processus de transfert **devrait** être validé et documenté dans des procédures appropriées, et devrait garantir que :

a. Des mesures sont en place pour vérifier que le transfert est exact et effectué par des personnes dûment formées (p. ex., attestation ou certification des copies par une personne non impliquée dans le transfert);
b. Les corrections apportées aux données d'origine peuvent être saisies avec précision dans le support secondaire;
c. Le processus suit les normes existantes dans la mesure du possible (c.-à-d., Office des normes générales du Canada).

Lorsque des dossiers sont copiés hors site, un contrat signé par l'établissement et le fournisseur des services doit préciser les exigences spécifiques, telles que le transport vers le site, la qualité des copies, les conditions d'entreposage et, le cas échéant, la destruction des documents originaux.

Système électronique ou autre

Le format et le système de conservation des documents **devraient** également être validés pour l'usage prévu et inclure les éléments suivants :

a. Conception qui assure la traçabilité-de toutes les modifications et mises à jour, si autorisées, telles que la source, la date et le contenu (c.-à-d. piste de vérification);
b. Sauvegardes à intervalles réguliers;
c. Mesures de sécurité en place et documentées pour protéger contre la corruption de données, que ce soit par une suppression accidentelle, des pannes d'équipement, une détérioration matérielle ou une variété d'autres problèmes de matériels et logiciels;
d. Accès contrôlé aux personnes appropriées (p. ex., par l'utilisation de mots de passe);

e. Plan en place pour l'accessibilité future (à la lumière des changements au fil du temps dans la technologie, le personnel ou les entrepreneurs tiers);
f. Emplacement des dossiers y permettant un accès immédiat.

Destruction des documents originaux

La destruction des documents originaux sur papier après leur transfert sur un support secondaire peut être acceptable en respectant les principes discutés dans ce document. En outre, le processus de description de la destruction des documents originaux **devrait** être documenté dans les procédures appropriées. Il faudrait aussi tenir compte des exigences supplémentaires pouvant s'appliquer à la destruction de renseignements personnels ou confidentiels.

Autres considérations

D'autres exigences pourraient s'appliquer au transfert, à la conservation et à la destruction des documents, notamment :

a. Provinciales (par exemple, dossiers médicaux)
b. Institutionnelles
c. Juridiques (p. ex., le transfert vers un format électronique pourrait ne pas être acceptable lorsque le document contient un filigrane ou un sceau officiel)

Code d'identification du donneur — établissement central
56. (1) L'établissement central attribue un code d'identification du donneur à chaque donneur de cellules, tissus ou organes pour lesquels il est responsable.
Code d'identification du donneur — tout établissement
(2) Chaque établissement enregistré et chaque établissement où se fait la transplantation intègre dans son système de dossiers le code d'identification du donneur.

Le code d'identification du donneur est un identificateur qui est assigné par l'établissement central et qui correspond uniquement aux CTO provenant d'un donneur que cet établissement a traités ou qu'un autre établissement a traités en son nom. Le code d'identification du donneur fera un lien entre le CTO et l'information relativement au donneur d'origine. Selon le nombre de CTO prélevés, un donneur peut avoir plus d'un code d'identification du donneur. Cela s'explique par le fait que l'établissement central peut être différent pour chaque type de CTO prélevé chez le donneur, et que tous les établissements centraux doivent assigner un code d'identification de donneur à chaque donneur dont il est responsable.

Par exemple, dans le cas d'un donneur de multiples tissus ou organes, dont les os, les tissus oculaires, les reins et le foie doivent être prélevés, une ODO serait l'établissement central chargé du traitement et de la sécurité des organes et assignerait ainsi un code d'identification du donneur aux organes. De même, les tissus peuvent être envoyés à une banque générale de tissus à des fins de traitement et cette banque de tissus assignerait un code d'identification du donneur aux tissus du donneur qui sont traités. Ainsi, le donneur est associé à deux codes d'identification du donneur. Si toutefois les os et les tissus oculaires sont envoyés à une banque d'os et d'yeux, respectivement, au lieu d'une banque générale de tissus, alors chacun de ces établissements et l'ODO assigneraient un code d'identification du donneur et le donneur aurait trois codes d'identification différents.

Santé Canada reconnaît le fait que d'avoir un seul code d'identification du donneur est préférable. Toutefois, puisqu'il existe généralement divers établissements centraux pour chacun des divers types de CTO, qui peuvent être situés dans divers pays, provinces et régions, il serait extrêmement difficile sur le plan logistique d'avoir un code d'identification du donneur unique; cela exigerait la collaboration de tous les programmes individuels afin d'établir un système unique de codes de donneurs, ou la mise en place d'une organisation nationale unique de don d'organes et de tissus.

Bien qu'il ne soit pas possible, à l'heure actuelle, d'avoir un code d'identification unique pour chaque donneur de CTO, il est encore nécessaire que chaque CTO soit associé à l'information sur le donneur d'origine et sur toute activité de traitement subie. Pour cette raison, le paragraphe 56(2) du Règlement sur les CTO exige que le code d'identification du donneur soit un élément du système de conservation des dossiers qui est utilisé par tous les établissements enregistrés et de transplantation.

Un établissement central peut assigner d'autres numéros ou codes aux CTO en plus du code d'identification du donneur, aux fins de la tenue de ses propres dossiers. Cependant, tous les numéros ou codes doivent permettre la traçabilité jusqu'au donneur. De même, les autres établissements qui participent au processus de traitement des CTO peuvent aussi assigner leurs propres numéros ou codes à ces CTO pour leurs dossiers. C'est pourquoi, en vertu des articles 30 à 32 du présent Règlement, le code d'identification du donneur doit être clairement étiqueté comme tel. Ainsi, chaque personne qui manipule les CTO sera en mesure de déterminer et de consigner le code d'identification du donneur qui a été assigné par l'établissement central.

Exigence

57. Les dossiers de l'établissement contiennent, relativement aux cellules, tissus et organes que celui-ci traite, distribue, importe ou transplante, les renseignements et les documents qui permettent d'identifier les établissements suivants :

a) celui duquel il reçoit les cellules, tissus ou organes;
b) celui auquel il les distribue.

Les dossiers doivent comprendre l'information concernant l'établissement de provenance des CTO et les établissements auxquels les CTO sont distribués. Cette exigence fait en sorte que chaque établissement, en consignant cette information dans ses dossiers, maintient une traçabilité tout au long de la chaîne de distribution. Les dossiers devraient comprendre les renseignements suivants, en plus du nom de chaque établissement :

- l'identité de tous les CTO reçus ou distribués, selon le code d'identification du donneur et d'autres attributs ainsi que la date correspondante;
- l'information provenant de l'établissement de prélèvement permettant d'identifier le donneur;
- l'adresse de l'établissement;
- les numéros de téléphone et de télécopieur de l'établissement;
- le nom de la personne-ressource en cas d'urgence;
- un numéro de téléphone en cas d'urgence;
- le numéro d'enregistrement de l'établissement, si applicable.

Documents de transport

58. Les dossiers de l'établissement contiennent tous les documents d'expédition de ses cellules, tissus et organes.

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 :
a) le code d'identification du donneur;
b) les documents démontrant que l'évaluation de l'admissibilité du donneur est terminée;
c) la description des cellules, tissus ou organes prélevés sur le donneur;
d) le nom de l'établissement central qui l'a informé de la disponibilité du donneur ou de celui qu'il a informé de la disponibilité du donneur, s'il y a lieu;
e) le nom de l'établissement où se fait le prélèvement;
f) les documents relatifs aux activités liées au traitement;
g) l'avis de distribution exceptionnelle, s'il y a lieu;
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.

Il n'est pas nécessaire que les renseignements de traçabilité soient contenus dans le dossier du donneur, mais ils doivent être présents dans les dossiers de l'établissement central.

Les dossiers constituent un élément essentiel de tout système d'AQ. Ils sont des preuves documentées de la conformité, et doivent être gardés à jour en y indiquant toute étape importante effectuée en matière de traitement, d'importation, de conservation, de distribution (incluant la distribution exceptionnelle), de transplantation et d'enquête et de rapport sur les manquements et accidents pour chaque CTO afin que toutes les étapes puissent clairement correspondre à la personne, à l'heure ou à la date et aux endroits liés à ces activités.

À part d'autres exigences en matière de dossiers abordées dans différentes sections du présent document, les exigences suivantes sont spécifiques aux activités de traitement.

Dossiers relativement à l'équipement de traitement

Les dossiers doivent être mis à jour pour toute pièce d'équipement qui pourrait influer sur la qualité et la sécurité des CTO. Ces dossiers doivent comprendre, sans s'y limiter, les renseignements suivants :

- l'identification de l'équipement;
- le numéro de série ou tout autre identificateur unique;
- le nom du fabricant et l'information concernant la personne-ressource;
- la date à laquelle l'équipement a été reçu, mis en service et, selon le cas, hors service;
- les directives du fabricant, si disponibles, ou une référence quant à leur conservation;
- les dossiers relatifs au rendement de l'équipement qui confirment la pertinence de l'équipement aux fins d'utilisation (qualification de l'équipement), y compris l'étalonnage et/ou les dossiers de vérification (qui devraient comprendre des renseignements tels que les dates des tests, les résultats des tests, les ajustements effectués, les critères d'admissibilité et la fréquence des vérifications);
- le calendrier des activités d'entretien prévues ou terminées;
- tout dommage, défectuosité, modification ou réparation de l'équipement;
- la feuille d'utilisation; et
- les dossiers de rappel.

Ces dossiers devraient être facilement accessibles pendant toute la durée de vie de l'équipement. Chaque article d'équipement devrait être clairement étiqueté, marqué ou identifié.

Dossiers relatifs aux tests

Les établissements centraux doivent avoir des dossiers indiquant que tous les tests de laboratoire pour les marqueurs de maladies transmissibles sont effectués conformément aux directives du fabricant des trousses de test correspondantes.

Selon le cas, les dossiers de l'entente écrite entre l'établissement central et tout laboratoire de dépistage devraient être mise en place afin de fournir des renseignements pertinents, y compris les suivants :

- les tests pertinents effectués pour chaque échantillon;
- une clause spécifiant que le laboratoire suivra les directives du fabricant et effectuera les tests dans les limites et les délais suggérés par le fabricant;
- une clause à l'effet que les trousses de test utilisées pour l'examen des donneurs afin de dépister les agents de maladies transmissibles sont conformes à ce Règlement;
- une liste actuelle de trousses de test et un avis lorsqu'une trousse de test est modifiée;
- les données de validation des tests; et
- la méthode pour déclarer les résultats auprès des établissements centraux et une interprétation des résultats.

Dans le cas des laboratoires qui effectuent des tests, l'établissement central devrait avoir accès aux dossiers, registres et autre documentation, au besoin, et les renseignements suivants devraient y être consignés :

- le nom de la trousse de test;
- le numéro de lot;
- le nom, le numéro de lot et la date de péremption des solutions et des réactifs utilisés;
- la date de péremption;
- le nom du fabricant;
- les données de validation des tests; et
- les dossiers de rappel, s'il y a lieu.

Dossiers de matériaux critiques (p. ex. appareils, instruments, réactifs, contenants) :

Des dossiers doivent être conservés pour le matériel critique utilisé durant le traitement et qui pourrait influencer la qualité et la sécurité des produits. Ces dossiers doivent comprendre, sans s'y limiter, les renseignements suivants :

- l'identité du matériel, y compris le type et le numéro de lot;
- le nom du fabricant;
  la date de péremption, s'il y a lieu (obtenir des précisions du fabricant dans les cas où la date n'est pas claire)
- les directives du fabricant, s'il y a lieu;
- les dossiers qui prouvent que les instruments non jetables qui sont utilisés lors du traitement sont nettoyés, désinfectés et/ou stérilisés pour prévenir la contamination et la contamination croisée selon des procédures écrites.

Selon le cas, les dossiers d'entente écrite entre l'établissement central et l'établissement de prélèvement doivent être conservés afin de fournir des renseignements pertinents, tels que les rôles et responsabilités des parties intéressées. L'entente écrite devrait aussi comprendre une attestation de la conformité des établissements impliqués au Règlement sur les CTO.

Dans le cas d'un manquement, d'un accident ou d'un effet indésirable, un rapport écrit décrivant l'incident, l'enquête, les mesures correctives prises et toute activité de suivi doit être tenu.

En plus du code d'identification du donneur, la description des CTO doit être unique afin d'éviter toute confusion éventuelle au sujet de leur identité (p. ex. le tendon d'Achille G et le tendon d'Achille D).

Un établissement central doit avoir en dossier les documents relativement à un avis de distribution exceptionnelle, tel que décrit au paragraphe 41(3) du Règlement sur les CTO. De même, l'évaluation de suivi et les résultats des tests chez le donneur doivent être disponibles dans les dossiers de l'établissement central.

Dossiers de l'établissement où se fait la transplantation

60. L'établissement où se fait la transplantation tient des dossiers qui concernent les cellules, tissus et organes qu'il transplante et qui contiennent, entre autres, les renseignements et les documents suivants :
a) la description des cellules, tissus ou organes transplantés;
b) le code d'identification du donneur;
c) le numéro d'enregistrement de l'établissement central;
d) s'il y a lieu, l'avis de distribution exceptionnelle et tout document confirmant que l'évaluation de l'admissibilité du donneur a été terminée aux termes de l'article 42;
e) les renseignements permettant d'identifier le receveur;
f) tout renseignement ou document sur tout accident, manquement ou effet indésirable lié aux 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.

Il n'est pas nécessaire que les renseignements de traçabilité soient contenus dans le dossier du receveur, mais ils doivent être versés dans les dossiers de l'établissement de transplantation.

Les dossiers constituent un élément essentiel de tout système d'AQ. Ils sont des preuves documentées de la conformité, et doivent être gardés à jour en y indiquant toute étape importante effectuée en matière de traitement, d'importation, de conservation, de distribution (incluant la distribution exceptionnelle) et de transplantation pour chaque CTO afin que toutes les étapes puissent clairement être associées à la personne, à l'heure ou à la date et à l'endroit de ces activités.

En plus du code d'identification du donneur, la description des CTO doit être unique afin d'éviter toute confusion éventuelle au sujet de leur identité (p. ex. le tendon d'Achille G et le tendon d'Achille D).

Dans les cas de distribution exceptionnelle, une copie de l'avis de distribution exceptionnelle doit être versée dans les dossiers de l'établissement de transplantation. Les documents de l'évaluation de suivi et des résultats des tests du donneur doivent aussi être disponibles dans les dossiers de l'établissement de transplantation.

Coopération des établissements

61. L'établissement fournit les renseignements et les documents mentionnés aux articles 59 et 60 qu'il a en sa possession à l'établissement central et à l'établissement où se fait la transplantation, selon le cas, afin que ceux-ci puissent compléter leurs dossiers.

Lorsque deux établissements interviennent dans des activités concernant des CTO, la relation et la responsabilité des établissements doivent être délimitées par écrit, et ces documents doivent être conservés dans chaque établissement.

En outre, les établissements avec lesquels l'établissement central ou l'établissement de transplantation communique pour obtenir toute information, conformément aux articles 59 et 60 du Règlement sur les CTO, doivent fournir à cet établissement tous les renseignements demandés.

Archivage — 10 ans après transplantation

62. (1) L'établissement conserve les dossiers contenant les renseignements et documents ci-après pendant une période de dix ans suivant la date de transplantation des cellules, tissus ou organes, si elle est connue, ou suivant la date de leur distribution, la date limite de leur conservation ou la date de la décision quant à leur sort, la date la plus tardive étant retenue :

a) les renseignements et documents prévus à l'article 57;

b) ceux prévus à l'article 59, à l'exception de l'alinéa h);

c) ceux prévus à l'article 60, à l'exception de l'alinéa f);

d) tout document faisant état du sort réservé aux cellules, tissus et organes, notamment leur destruction, s'il y a lieu.

Archivage — 10 ans après création

(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 59h) et 60f);

b) les rapports des vérifications prévues à l'article 76, s'il y a lieu.

Archivage — documents concernant les employés

(3) L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes conserve des dossiers qui contiennent les renseignements et documents concernant les qualifications, la formation et les compétences de tout employé pendant une période de dix ans à compter du jour où celui-ci cesse d'y travailler.

Archivage — procédures d'opération normalisées

(4) L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes conserve chaque version de ses procédures d'opération normalisées pendant une période de dix ans suivant le remplacement de celle-ci par une nouvelle version.

À l'exception des alinéas 59 h) et 60(f), tous les dossiers concernant les activités reliées au traitement, de même que les dossiers relatifs à l'importation, à la distribution et à la transplantation des CTO que l'établissement a en sa possession, doivent être gardés selon les modalités suivantes :

- Si l'établissement connaît la date de transplantation : les dossiers doivent être gardés pendant au moins 10 ans après la date de transplantation.
- Si l'établissement ne connaît pas la date de transplantation : les dossiers doivent être gardés pendant au moins 10 ans suivant la date de péremption, la date de la dernière utilisation ou la date de la distribution finale des CTO, selon le cas et selon ce qui survient en dernier.

Les dossiers tenus selon les alinéas 59 h) et 60 f) doivent être gardés 10 ans suivant la date de leur création. Les autres dossiers décrits dans l'article 62 du Règlement doivent être gardés 10 ans suivant la date du départ de l'employé de l'établissement (paragraphe 3) ou la date à laquelle la version de la PON a été remplacée par une nouvelle version (paragraphe 4).

Entreposage des dossiers

63. L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes entrepose ses dossiers dans un lieu où les conditions ambiantes et matérielles sont adéquates et dont l'accès est restreint aux personnes autorisées.

L'endroit où les dossiers sont conservés doit préserver l'intégrité de ces derniers L'accès aux endroits d'entreposage doit être restreint au personnel autorisé.

Lorsque des dossiers ne sont pas entreposés sur place, une PON doit préciser les exigences spécifiques, telles que celles relatives au transport vers le lieu d'entreposage, à la qualité de la copie, aux conditions d'entreposage, à la récupération des documents et, le cas échéant, à la destruction des documents originaux.

Personnel, installations, équipement et produits (articles 64 à 69 du Règlement sur les CTO)

Nombre suffisant et qualification

64. (1) L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes doit, afin d'exercer ses activités, avoir du personnel, en nombre suffisant, dont les membres sont qualifiés de par leurs études, leur formation ou leur expérience, pour accomplir les tâches qui leur sont confiées.

Compétence

(2) L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes offre un programme continu d'orientation et de formation à son personnel et est doté d'un mécanisme d'évaluation des compétences.

Le manque de personnel ou l'embauche d'employés non qualifiés augmente le risque de manquements et d'accidents. Un nombre suffisant de membres du personnel qualifiés doit être disponible afin d'effectuer les tâches requises.

Un établissement devrait préparer et garder un organigramme à jour où les responsabilités de chacun sont clairement délimitées. Les descriptions de poste doivent préciser les qualifications et les tâches des membres du personnel, correspondant à chaque poste.

Les membres du personnel doivent recevoir une formation initiale appropriée et continue qui correspond à leurs fonctions. Des programmes de formation doivent être offerts et inclure une évaluation des compétences. L'évaluation des compétences peut comprendre les éléments suivants :

- observation directe du rendement;
- surveillance des dossiers et des rapports;
- examens écrits pour évaluer les compétences en matière de résolution de problèmes;
- évaluation des connaissances relativement aux procédures d'opération et des théories;
- évaluation du rendement au moyen d'un test de compétences pour le personnel qui effectue normalement~~,~~ des tests de routine.

Le personnel dont le travail est visé par une PON révisée ou nouvelle doit recevoir une formation concernant la PON révisée ou nouvelle. Les dossiers de formation doivent contenir les renseignements nécessaires pour vérifier que les employés ont été formés. Il pourrait s'agir de la signature de l'employé et de la date de la formation. Les employés doivent suivre la formation nécessaire avant d'accomplir toute tâche visée par une nouvelle PON ou une PON révisée et la confirmation de la formation doit être documentée. Si une formation technique ou une vérification de la compétence sont nécessaires, les dossiers de formation doivent en faire état.

Les dossiers relativement aux qualifications, à la formation et aux compétences continues des personnes doivent être conservés.

Exigences

65. Les installations de l'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes sont construites et entretenues de manière à permettre les fins suivantes :

a) l'exécution des activités de l'établissement;

b) leur nettoyage, leur entretien et leur désinfection efficaces de façon à éviter toute contamination directe ou croisée;

c) la surveillance et le contrôle appropriés des conditions ambiantes, matérielles et microbiologiques dans toutes les zones d'activité;

d) l'accès contrôlé aux zones d'activités.

Les locaux doivent être situés, conçus, construits et adaptés de manière à permettre l'exécution des activités. Leur

conception et aménagement doivent être effectués de manière à réduire au minimum les risques de manquements et d'accidents ainsi que la contamination microbiologique. Les installations devraient être conçues de manière à permettre l'exécution normale des activités.

Les installations doivent être conçues de manière à permettre une décontamination efficace et à prévenir la contamination croisée lors des déplacements du personnel et du matériel entre diverses zones.

Le programme sanitaire devrait comprendre ce qui suit :

- des exigences quant à la propreté qui sont applicables à tous les endroits en mettant l'accent dans les endroits de traitement qui nécessitent une attention particulière;
- la liste de tous les produits de nettoyage et de décontamination, ainsi que les directives du fabricant;
- les responsabilités de tout entrepreneur externe;
- les procédures d'élimination pour les déchets et les débris;
- les mesures de lutte contre les insectes et les animaux nuisibles.

Un accès restreint doit être en vigueur pour tous les endroits où l'on exerce des activités aseptiques et où des produits et des échantillons sont conservés.

Les établissements devraient disposer de procédures de surveillance microbiologique et environnementale qui prévoient des seuils d'alerte et d'action dans les zones où des activités aseptiques sont menées et où des produits à risque sont traités ou emballés.

Il ne doit y avoir aucun accès direct des zones de traitement à l'extérieur du bâtiment, excepté pour les urgences.

Équipement — exigences

66. L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes et qui utilise de l'équipement pour ses activités de traitement ou de conservation le nettoie, l'entretient et prend à son égard les mesures suivantes, s'il y a lieu :
a) il le qualifie en fonction de son utilisation prévue;
b) il l'étalonne;
c) il le désinfecte ou le stérilise avant chaque utilisation;
d) il le qualifie ou l'étalonne de nouveau, au besoin, à la suite de toute réparation ou modification qui change ses spécifications.

Tout l'équipement doit être situé de manière à faciliter le nettoyage et l'entretien. Le nettoyage doit être effectué selon un horaire établi afin de prévenir toute contamination, contamination croisée ou dissémination de maladies infectieuses. La procédure de nettoyage doit être validée afin de garantir le retrait de tout contaminant et résidu de produits de nettoyage qui pourrait interagir avec les CTO. Si possible, l'équipement doit être désinfecté ou stérilisé en utilisant des méthodes validées afin de réduire les risques de contamination et de contamination croisée.

S'il y a lieu, l'équipement doit être qualifié et/ou étalonné selon les instructions du fabricant afin de garantir qu'il fonctionne de façon constante à l'intérieur des limites de tolérance. L'entretien, le réétalonnage et la requalification de l'équipement doivent aussi être effectués selon les instructions du fabricant.

Pour plus de renseignements sur l'équipement, veuillez consulter l'article 5.3 de la norme générale.

Équipement de conservation — exigences

67. L'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes et qui utilise de l'équipement pour la conservation de cellules, de tissus ou de vaisseaux prélevés avec un organe, mais qui ne sont pas transplantés simultanément avec cet organe veille à ce que l'équipement maintienne des conditions ambiantes et matérielles adéquates.

Tous les CTO doivent être conservés dans les conditions décrites sur l'étiquette. Les contrôles qui régissent entre autres la température, l'humidité et la lumière, lorsqu'ils sont précisés sur l'étiquette, doivent être établis. Les documents qui attestent que les CTO ont été conservés conformément aux conditions environnementales appropriées doivent être conservés.

Les paramètres environnementaux pour la conservation, telles que la température et l'humidité, doivent être contrôlés et devraient être surveillés au moyen d'instruments de surveillance étalonnés. Les températures et/ou les niveaux d'azote liquide doivent être notées à intervalles définies et les dossiers qui documentent la surveillance de ces paramètres doivent être conservés. Les instruments ou les sondes de surveillance devraient être situés à des endroits qui représentent des températures extrêmes, tel que déterminé par une étude cartographique de la température, si nécessaire. Si l'endroit de conservation possède un système d'alarme audible, les points d'activation de l'alarme devraient être réglés à des températures qui permettent de prendre les mesures correctives appropriées avant que les CTO n'atteignent des températures inacceptables. L'avertisseur d'alarme devrait avoir un signal dans un endroit qui est continuellement surveillé ou qui est occupé de manière régulière par des employés afin que des mesures correctives soient prises immédiatement.

Des procédures décrivant les mesures à prendre en cas de dérogation à des critères établis doivent être écrites. De tels événements doivent être documentés et faire l'objet d'une enquête de manière appropriée.

Matériel et produits utilisés dans le traitement

68. L'établissement qui traite des cellules, tissus ou organes utilise du matériel qualifié pour toute activité pouvant compromettre leur sécurité et conserve les solutions, les réactifs ou tout autre produit dans des conditions ambiantes et matérielles adéquates.

La personne responsable de l'AQ (le directeur médical, le directeur scientifique ou leur représentant désigné) doit établir des critères d'acceptation pour le matériel utilisé dans le traitement des CTO.

Le matériel devrait être mis en quarantaine jusqu'à ce que la personne responsable de l'AQ conclue-que chaque lot est acceptable à des fins d'utilisation. Les conditions d'utilisation et de conservation de chaque produit doivent être appropriées conformément aux instructions du fabricant. Les dates de péremption des produits et les conditions relatives à la conservation continue doivent être strictement respectées.

Produits de nettoyage

69. L'établissement qui traite des cellules, tissus ou organes utilise, pour ses activités de nettoyage, d'entretien, de désinfection ou de stérilisation, des produits pour qui ne réagissent pas à leur contact ni ne peuvent être absorbés par eux.

Le choix des produits de nettoyage utilisés dans les endroits de traitement devrait être examiné afin de s'assurer qu'ils n'ont pas d'effets néfastes sur la qualité et la sécurité des CTO avec lesquels ils entrent en contact. Les produits de nettoyage doivent être de classe et de qualité appropriées.

Les produits de nettoyage pouvant compromettre la sécurité des CTO doivent être utilisés ou conservés selon les

directives du fabricant ou celles qui figurent sur l'étiquette. Ils ne doivent pas produire de vapeurs toxiques ou des produits de dégradation qui pourraient contaminer les CTO.

Le nom et le numéro de lot des produits qui sont utilisés pour nettoyer, désinfecter ou stériliser l'équipement et les instruments devraient être consignés et la date de péremption doit être respectée.

Système d'assurance de la qualité (articles 70 à 76 du Règlement sur les CTO)

Application
70. Les articles 71 à 76 ne s'appliquent qu'à l'établissement qui distribue des cellules, tissus ou organes.

En vertu du présent Règlement, tous les importateurs enregistrés, les établissements qui distribuent en tant qu'intermédiaires et les établissements centraux qui distribuent des CTO doivent avoir un système d'assurance de la qualité (SAQ) (veuillez consulter l'article 71 ci-dessous pour de plus amples renseignements). Cela comprend les établissements centraux qui sont aussi des établissements de transplantation dans le cas des cellules lymphohématopoïétiques non mises en banque et d'organes de donneurs vivants.

Obligation — système d'assurance de la qualité
71. L'établissement se dote d'un système d'assurance de la qualité conforme aux exigences du présent règlement à l'égard de toutes les activités qu'il exerce.

Un système AQ doit être implanté afin d'appuyer l'objectif d'assurer la qualité et la sécurité maximales des CTO qui sont distribués par les établissements. L'AQ comprend toutes les dispositions et mesures prises pour atteindre cet objectif.

Le Système AQ doit comprendre les éléments ci-après :

Exigences relatives à la gestion (articles 71 à 76)

- L'établissement possède un système AQ défini, documenté, mis en application, maintenu et mis à jour.
- L'établissement possède une structure organisationnelle qui définit et documente quel employé est chargé de chaque activité en vertu du présent Règlement.
- Des politiques, des processus et des procédures sont disponibles pour toutes les activités (articles 72 à 75 du Règlement sur les CTO).
- La haute direction est chargée de s'assurer que l'établissement atteint son objectif de qualité.
- Les politiques, les processus, les programmes, les procédures et les directives d'AQ doivent être documentés et communiqués à tout le personnel pertinent. La direction de l'établissement doit s'assurer que les documents sont compris et mis en application par le personnel.
- Les installations satellites doivent fonctionner conformément au système-AQ de l'établissement.

Système de documentation (y compris les articles 72 à 75)

- Contrôle des documents : l'établissement doit définir, documenter et conserver des procédures pour contrôler tous les documents et l'information qui constituent son système de la qualité de la documentation.
- Dossiers : l'établissement doit avoir un système qui garantit que tous les documents requis en vertu de la réglementation sur les CTO sont retenus et conservés conformément aux articles 62 et 63.
- Tous les documents pertinents au système AQ doivent être identifiés de manière unique et ils doivent être clairs, concis, et écrits dans un format uniforme conformément aux politiques de l'établissement.
- Tous les documents sont contrôlés afin que la version courante des PON et des politiques soit disponible et que les versions périmées ne soient pas en circulation.

Système pour employer du personnel qualifié et fournir une formation continue au personnel (veuillez consulter l'article 64)

Système ou programme pour la sécurité et l'entretien des installations de l'établissement (veuillez consulter l'article 65)

Équipement (veuillez consulter l'article 66)

Systèmes informatiques/Contrôle du traitement des données utilisées dans le traitement et la distribution des CTO et autres activités réglementées

- Des procédures doivent être en place pour l'autorisation et la documentation de modifications apportées au système informatique.
- Des politiques doivent définir le personnel autorisé à utiliser l'ordinateur, le personnel autorisé à accéder aux données concernant le receveur et le donneur, et le personnel autorisé pour l'entrée et la modification de résultats ou de données, ou pour la modification du programme informatique. Des procédures et des processus devraient être mis en place pour soutenir l'entretien et la sécurité des systèmes informatiques.

Contrôle des processus

- L'établissement doit s'assurer que les processus soient exécutés conformément à des conditions contrôlées, selon les procédures écrites préparées par du personnel qualifié (articles 72-75).
- Contrôle des changements : tout changement aux processus, au matériel, à l'équipement et aux installations qui pourrait avoir des répercussions sur la qualité et la sécurité des CTO doit apparaître dans les procédures écrites et être approuvé avant d'être mis en application.
- Les modifications apportées aux PON qui correspondent à l'article 72 doivent être approuvées en vertu du paragraphe 73 d) du Règlement sur les CTO.

Contrôle de la qualité

- L'établissement doit avoir des processus et des procédures pour surveiller et contrôler la qualité et la sécurité des CTO, selon le cas.

Fournisseurs des matériaux et des services critiques (veuillez consulter l'article 68)

- Les établissements doivent avoir des politiques, des processus et des procédures (telles que des ententes et des vérifications) pour évaluer la capacité des fournisseurs des produits et services critiques afin de satisfaire, de manière constante, aux exigences spécifiées.

Enquêtes et rapports des manquements, des accidents et des effets indésirables (description aux articles 43 à 54).

- Il doit y avoir un système de gestion pour les manquements, les accidents et les effets indésirables afin de s'assurer qu'ils soient ~~sont~~ identifiés, enregistrés, déclarés, évalués, enquêtés et suivis.
- Les mesures correctives doivent être approuvées et mises en application, si nécessaire.
- Chaque établissement doit maintenir à jour un système de contrôle qui permet d'effectuer un rappel rapide et complet de tous les CTO qui ont été distribués, au besoin.

Programme de vérification (veuillez consulter l'article 76).

Le Système AQ devrait comprendre les éléments ci-après :

Mesures préventives

- Les procédures relatives aux mesures préventives devraient inclure l'analyse de données, y compris les analyses des tendances et des risques ainsi que la surveillance de l'efficacité. Si des mesures préventives sont nécessaires, des plans d'action devraient être élaborés, mis en application et surveillés afin de réduire les probabilités de non-conformité et de profiter de ces occasions pour apporter des améliorations.

Plaintes des clients et mesures correctives

- L'établissement devrait avoir une politique et des procédures établies pour enquêter et traiter les plaintes.

Obligation — procédures d'opération normalisées

72. L'établissement se dote de procédures d'opération normalisées concernant la sécurité des cellules, tissus et organes utilisés dans le cadre de ses activités.

Toutes les activités qui pourraient influencer la sécurité et la qualité des CTO doivent être décrites dans les PON écrites qui ont été approuvées par le directeur médical, le directeur scientifique ou leur représentant désigné. Ces PON doivent être considérées comme faisant partie intégrante des dossiers de l'établissement concernant le traitement, la distribution et l'importation des CTO.

Par exemple, des PON pourraient être mises en place pour les activités suivantes :

- le traitement;
- le contrôle et la vérification de l'étiquetage;
- l'évaluation finale de la sécurité des CTO, leur conservation, leur distribution et leur importation;
- la tenue des dossiers, les rapports et avis sur les effets indésirables, les manquements et les accidents;
- les enquêtes sur les manquements, les accidents et les effets indésirables;
- les rappels;
- le nettoyage et l'entretien des installations ainsi que la surveillance des conditions environnementales;
- l'entretien, le nettoyage, l'étalonnage et la qualification de l'équipement et des instruments, s'il y a lieu;
- la distribution exceptionnelle;
- la formation du personnel.

Les PON fournissent au personnel des instructions ou des directives afin que les activités soient exécutées et documentées de manière constante et conformément aux exigences réglementaires.

Exigences

73. Les procédures d'opération normalisées répondent aux exigences suivantes :
a) elles sont dans un format type;
b) elles sont approuvées par le directeur médical ou le directeur scientifique;
c) elles sont accessibles à chaque endroit où l'établissement exerce les activités visées;
d) toute modification qui leur est apportée est approuvée par le directeur médical ou le directeur scientifique avant d'être mise en application;
e) elles sont mises à jour régulièrement.

Le mode de présentation de chaque PON doit indiquer, à tout le moins, ce qui suit :

- le type de procédure;
- le titre et l'objectif de la procédure;
- le numéro unique qui identifie le document;
- la date d'entrée en vigueur de la PON ainsi que la ou les dates de révision;
- la signature de la personne responsable (le directeur médical, le directeur scientifique ou leur remplaçant désigné) et la date de l'autorisation;
- le numéro de page sur chaque page (du nombre total de pages);
- un aperçu concis des étapes et des directives à suivre dans la procédure décrite qui doit concorder avec les renseignements dans les dossiers de traitement (p. ex. feuilles de travail, formulaires ou écrans

d'ordinateurs), s'il y a lieu;
- les catégories de personnel qui sont responsables d'une partie ou de toutes les étapes de la PON; et
- les références des publications qui sont citées à l'appui des procédures et des politiques.

L'émission des PON et tout changement apporté doivent être tenus à jour au moyen d'un système de contrôle des documents qui assure que les PON sont à jour et qu'elles sont autorisées par le directeur médical, le directeur scientifique ou leur représentant désigné. Lors d'une situation d'urgence, il est permis de modifier la version courante d'une PON si la modification est autorisée par le directeur médical ou le directeur scientifique et qu'elle est signée et datée. La raison de toute modification apportée à une PON doit être consignée. Les documents invalides ou périmés doivent être retirés de manière prompte, afin d'éviter leur usage par inadvertance.

Révision continue
74. (1) L'établissement révise ses procédures d'opération normalisées tous les deux ans ainsi qu'à la suite de toute modification au présent règlement.
Révision supplémentaire
(2) L'établissement qui reçoit soit le sommaire d'un rapport d'enquête final relativement à un accident, un manquement ou un effet indésirable, soit un rapport de vérification faisant état d'une lacune dans ses procédures d'opération normalisées révise celles-ci en conséquence.

Les PON doivent être examinées et/ou révisées tous les deux ans, à une période prédéterminée, par des personnes qualifiées. Les documents démontrant chaque examen/révision doivent être disponibles. Les PON doivent également être modifiées pour tenir compte des changements pertinents apportés par les modifications au Règlement sur les CTO. Toutes les révisions doivent être approuvées par le directeur médical, le directeur scientifique ou leur représentant désigné et les documents démontrant les révisions doivent être disponibles. La justification pour toute révision devrait être documentée.

Toutes les PON doivent être conservées à des fins de référence et d'inspection pour une période de dix ans après leur remplacement par une nouvelle version, conformément au paragraphe 62(4) du Règlement sur les CTO.

Preuves — mise en application
75. L'établissement conserve des documents démontrant que ses procédures d'opération normalisées ont été mises en application.

Les dossiers doivent indiquer les dates de mise en application initiale des PON, de même que le moment où leurs versions révisées ont été mises en application.

Vérification
76. L'établissement s'assure, au moyen de vérifications effectuées tous les deux ans par une personne qui n'est pas directement responsable des activités visées, que ses activités sont exercées conformément à ses procédures d'opération normalisées et au présent règlement.

Les vérifications visent à assurer que toutes les activités réglementées sont exécutées selon le présent Règlement et les PON de l'établissement. Les vérifications doivent être effectuées conformément à un programme établi et doivent porter sur les activités réglementées qui ont une incidence sur la sécurité des CTO. Toutes les activités qui ont besoin d'être vérifiées doivent faire l'objet d'une vérification au moins tous les deux ans. Une PON devrait être rédigée relativement à de telles activités de vérification. Les résultats des vérifications et des mesures de suivi doivent être documentés et examinés par la direction. Les mesures de suivi ou mesures correctives devraient être mises en œuvre en temps opportun.

Les vérifications devraient être effectuées par le personnel qui est chargé d'appliquer les exigences du système AQ. Le personnel qui effectue les vérifications doit être bien informé sur le sujet en question et le processus qui fait l'objet de la vérification. La direction de l'établissement doit définir les responsabilités et l'autorité de la vérification. De plus, le personnel qui effectue la vérification d'une activité ne doit pas être directement responsable de cette activité. Par exemple, un superviseur qui est responsable de l'évaluation préliminaire des donneurs **ne doit pas** effectuer la vérification des activités liées à l'évaluation des donneurs qui sont exécutées dans son propre établissement.

Tout établissement qui prend des dispositions avec un autre établissement pour que celui-ci effectue en son nom des activités réglementées est responsable de s'assurer, tous les deux ans, que ces activités sont faites correctement et sont conformes au Règlement sur les CTO.

Par exemple, l'établissement peut évaluer la conformité d'un entrepreneur en effectuant une vérification de l'entrepreneur ou en examinant les rapports de vérification fournis par l'entrepreneur ou une tierce partie qui a réalisé une vérification de l'entrepreneur.

Santé Canada recommande que les programmes de dons d'organes de donneurs vivants travaillent ensemble afin d'élaborer des PON et des questionnaires normalisés pour contribuer à assurer l'uniformité en ce qui concerne les pratiques relatives à l'évaluation préliminaire et à l'examen des donneurs au sein des divers organismes concernés. Ainsi, la responsabilité à l'égard des vérifications internes pourrait être partagée par les établissements dans le but de remplir les exigences concernant les vérifications prévues à l'article 76 lorsque l'évaluation du donneur est effectuée par un autre établissement pour le compte de l'établissement où a lieu la transplantation.

Bien que Santé Canada recommande que les établissements effectuent des vérification auprès de tous les établissements qui mènent des activités réglementées en leur nom, un établissement qui signe un contrat avec un autre établissement pour le dépistage de maladies transmissibles en son nom n'est pas obligé de vérifier le laboratoire qui effectue les tests si les critères suivants sont respectés :

- Ils ont conclu une entente stipulant que le laboratoire qui effectue les tests informera l'établissement central de tout changement concernant les méthodes utilisées pour exécuter les tests requis.
- L'établissement central maintient une liste à jour des tests effectués en son nom.
- L'établissement qui effectue les tests est agréé par un programme reconnu d'agrément des laboratoires et l'établissement central a une copie à jour du certificat d'agrément du laboratoire qui effectue les tests. Comme par exemple, des programmes provinciaux tels que l'institut pour la gestion de la qualité dans les soins de santé (Institute for Quality Management in Healthcare- IQMH) ou un programme international comme le Laboratory Accreditation Program du College of American Pathologists (CAP).
- Le laboratoire qui effectue les tests suit ce qui est indiqué dans tous les encarts informatifs des trousses de test appropriées, de même que ses propres PON, et si des déviations surviennent durant les tests, il en informe l'établissement central.

Pouvoirs des inspecteurs (article 77 du Règlement sur les CTO)

Photographies
77. L'inspecteur peut, pour l'application du présent règlement, prendre des photographies de ce qui suit :
a) tout article visé au paragraphe 23(2) de la Loi;
b) tout lieu dont il a des motifs raisonnables de croire qu'un article visé à l'alinéa a) y est traité;
c) toute chose dont il a des motifs raisonnables de croire qu'elle sert ou peut servir au traitement d'un article visé à l'alinéa a).

Un inspecteur est une personne désignée en vertu de l'article 22(1) LAD, aux fins de l'application de la Loi et Règlement sur les aliments et drogues. Lorsqu'un inspecteur est désigné par le ministre, cet inspecteur accomplira

ses responsabilités conformément aux principes directeurs de transparence et d'équité, tel que décrits dans la politique 001. Les pouvoirs réglementaires des inspecteurs sont décrits à l'article 23 de la LAD.

L'article 23 autorise les inspecteurs à examiner et à faire des copies de documents et de dossiers même s'ils contiennent des renseignements médicaux personnels. Ces documents seront examinés lors de la vérification de la conformité de l'établissement au Règlement sur les CTO. Santé Canada traite tout renseignement faisant l'objet d'une vérification conformément aux lois applicables sur la protection des renseignements personnels, la confidentialité et l'accès à l'information. Pour plus d'information, veuillez-vous référer au site internet de la Division de l'accès à l'information et de la protection des renseignements personnels de Santé Canada.

Disposition transitoire (article 78 du Règlement sur les CTO)

Traitement antérieur à la date d'enregistrement

78. (1) Sous réserve du paragraphe (2), les établissements ci-après peuvent importer, distribuer ou transplanter, selon le cas, des cellules et tissus qui ont été traités au cours des cinq années précédant la date d'enregistrement du présent règlement :

a) l'établissement enregistré;

b) l'établissement où se fait la transplantation et qui ne distribue pas de cellules et tissus.

Interdiction

(2) L'établissement ne peut importer, distribuer ou transplanter, selon le cas, de cellules ou tissus visés au paragraphe (1) qu'en conformité avec le paragraphe 56(2) et l'article 57.

Entrée en vigueur (article 79 du Règlement sur les CTO)

Six mois après l'enregistrement

79. (1) Le présent règlement, sauf le paragraphe 26(1), entre en vigueur six mois après la date de son enregistrement.

Exception

(2) Le paragraphe 26(1) entre en vigueur un an après la date d'enregistrement du présent règlement.

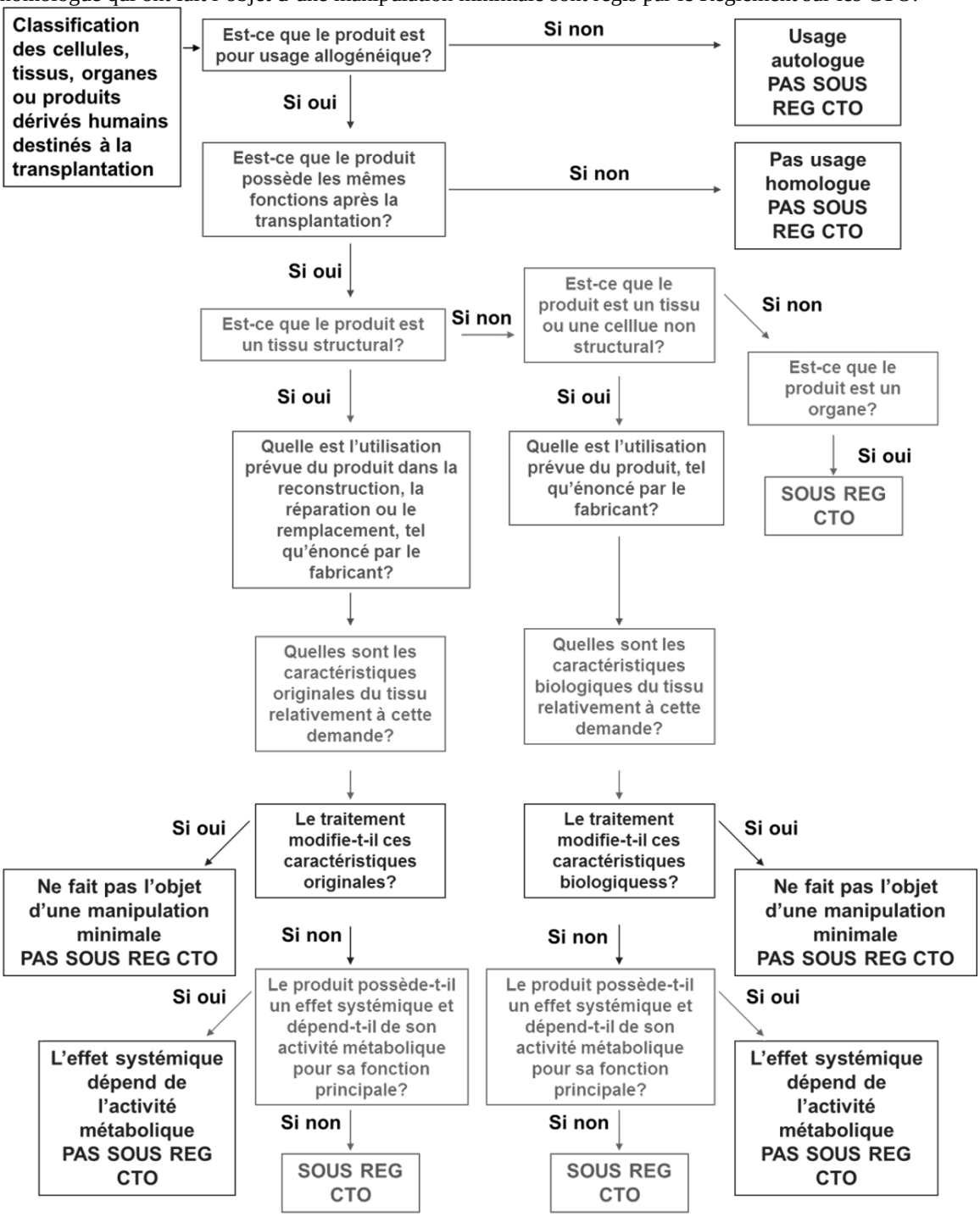
Disposition transitoire

(3) L'article 78 cesse d'avoir effet cinq ans après la date d'enregistrement du présent règlement.

Annexes

Annexe 1 Arbre décisionnel pour aider à la catégorisation des CTO

Il convient de noter que, malgré leur effet systémique et leur dépendance à l'égard de leur activité métabolique pour exercer leur fonction primaire, les cellules lymphohématopoïétiques et les îlots de Langerhans destinés à un usage homologue qui ont fait l'objet d'une manipulation minimale sont régis par le Règlement sur les CTO.



Annexe 2 : Tests jugés appropriés et efficaces pour la détection des maladies infectieuses

Ces tableaux sont inclus seulement à titre de référence; pour l'information complète concernant les tests à effectuer afin d'évaluer l'admissibilité des donneurs de CTO, incluant les délais requis, veuillez consulter les articles 18 à 23 de la présente ligne directrice.

Donneurs de tissus, à l'exception des tissus oculaires

Marqueurs de maladies infectieuses jugés appropriés et efficaces	Obligatoire	Recommandé
anti-VIH 1	X	-
anti-VIH 2	X	-
AgHBs	X	-
IgG anti-HBc	X	-
IgM anti-HBc	X	-
anti-VHC	X	-
anti-HTLV-I	X*	-
anti-HTLV-II	X*	-
syphilis	X	-
TAAN du VIH-1	X**	-
TAAN du VHC	X**	-
TAAN du VNO	-	X

* Obligatoire pour les donneurs de tissus riches en leucocytes et recommandé pour les donneurs de tissus n'étant pas considérés riches en leucocytes.
** Obligatoire dans le cas des tissus provenant de donneurs décédés. Non nécessaire dans le cas des tissus prélevés chez des donneurs vivants si les exigences concernant les 180 jours de mise en quarantaine et le protocole de reprise des tests chez le donneur sont respectées.

Donneurs de tissus oculaires

Marqueurs de maladies infectieuses jugés appropriés et efficaces	Obligatoire	Recommandé
anti-VIH 1	X	-
anti-VIH 2	X	-
AgHBs	X	-
IgG anti-HBc	X	-
IgM anti-HBc	X	-
anti-VHC	X	-
TAAN du VIH-1	X	-
TAAN du VHC	X	-
TAAN du VNO	-	X

Donneurs d'organes ou d'îlots de Langerhans

Marqueurs de maladies infectieuses jugés appropriés et efficaces	Obligatoire	Recommandé
anti-VIH 1	X	-
anti-VIH 2	X	-
AgHBs	X	-

IgG anti-HBc	X	-
IgM anti-HBc	X	-
anti-VHC	X	-
anti-HTLV-I	X	-
anti-HTLV-II	X	-
toxoplasmose	X*	-
syphilis	X	-
IgG anti-CMV	X	-
IgM anti-CMV	-	X
Virus Epstein-Barr	X	-
TAAN du VIH-1	-	X**
TAAN du VHC	-	X**
TAAN du VNO	-	X

*Pour les donneurs de cœur
**Le TAAN du VIH-1 et le TAAN du VHC ne sont recommandés que dans le cas des donneurs d'organes vivants et des donneurs d'organes décédés à risque élevé dont les organes feront l'objet d'une distribution exceptionnelle.

Donneurs de cellules lymphohématopoïétiques

Marqueurs de maladies infectieuses jugés appropriés et efficaces	Obligatoire	Recommandé
anti-VIH 1	X	-
anti-VIH 2	X	-
AgHBs	X	-
IgG anti-HBc	X	-
IgM anti-HBc	X	-
anti-VHC	X	-
anti-HTLV-I	X	-
anti-HTLV-II	X	-
IgG anti-CMV	X	-
IgM anti-CMV	-	X
syphilis	X	-
TAAN du VIH-1	X*	X
TAAN du VHC	X*	X
TAAN du VNO	X	

*Obligatoire seulement pour les cellules lymphohématopoïétiques mises en banque

Annexe 3 : Révision des mesures visant à traiter du risque potentiel de transmission du virus Zika par l'intermédiaire des cellules, des tissus et des organes humains

Parvenu : le 5 mai, 2016

Le but de cet avis est de fournir des renseignements sur la propagation de l'épidémie récente du virus Zika au Mexique, dans les Caraïbes, en Amérique centrale et en Amérique du Sud en plus d'offrir des lignes directrices aux programmes de greffes d'organes, de tissus et de cellules concernant les mesures visant à traiter lesrisques potentiels posés aux receveurs de cellules, de tissus et d'organes humains. Cet avis a pour but de remplacer celui qui a été émis le 9 février 2016.

Contexte

Le virus Zika est un flavivirus transmis par les moustiques Aedes, surtout l'espèce Aedes aegypti. Le moustique pique principalement pendant la journée et est du même type que celui qui transmet la dengue et le chikungunya[1].

On a identifié le virus Zika pour la première fois en Ouganda en 1947. En 2013, il y a eu une importante éclosion du virus en Polynésie française. Plus récemment, en 2015, on a détecté le virus Zika au Brésil et il s'est depuis propagé rapidement dans de nombreuses régions de l'Occident, y compris le Mexique, les Caraïbes, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud.

Pour obtenir des renseignements à jour sur les régions touchées par le virus Zika, consulter les sites http://www.phac-aspc.gc.ca/phn-asp/2016/zika-fra.php ou http://www.cdc.gov/zika/geo/.

Le 1er février 2016, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré la propagation du virus Zika comme une urgence de santé publique de portée internationale en raison de son association temporelle et géographique avec des groupes de cas d'anomalies congénitales, principalement la microcéphalie, en occident. Le 22 mars 2016, l'OMS a tenu une conférence de presse visant à présenter un rapport sur les réunions scientifiques de haut niveau et elle a conclu que la transmission par voie sexuelle du virus Zika était possible. À l'aide d'un nombre croissant de recherches préliminaires, il y a maintenant un consensus scientifique disant que le virus Zika est l'une des causes de la microcéphalie et du syndrome de Guillain-Barré[2,3]. On y a également associé d'autres troubles neurologiques, comme la myélite et la méningoencéphalite[4,5].

Dans sa phase symptomatique, l'infection par le virus Zika cause une légère maladie autolimitative fébrile accompagnée de symptômes comme de la fièvre, une éruption cutanée, des douleurs articulaires et musculaires, des maux de tête et une conjonctivite. Par contre, dans environ 80 % des cas, les personnes infectées ont une infection asymptômatique[6].

On a détecté la présence du virus Zika dans le sang de donneurs et l'on croit qu'il peut être transmis par transfusion sanguine, comme pour le virus de la dengue[7]. On l'a également détecté dans les échantillons de sperme et l'on a rapporté des cas de transmission par voie sexuelle[8,9,10].

Il y a également des préoccupations sur le fait que le virus a le potentiel de se transmettre par les greffes de cellules, de tissus et d'organes. On a détecté la présence de l'ARN du virus Zika dans des échantillons de cerveau, de foie, de rate, de rein, de poumon et de cœur provenant d'un cas mortel chez un homme adulte atteint de lupus érythémateux, d'arthrite rhumatoïde, de dépendance chronique aux corticostéroïdes et d'alcoolisme[11].

Selon les renseignements limités disponibles, on croit que le virus pourrait se transmettre par les tissus fœtaux, comme la membrane amniotique. On a signalé des cas de transmission entre la mère et le fœtus, très probablement par transmission transplacentaire ou pendant l'accouchement[12,13,14,15,16]. On a également détecté le virus dans le placenta et le liquide amniotique[17,18].

En ce moment, par contre, la gravité de l'infection par le virus Zika chez les receveurs d'une transplantation est inconnue. La répartition et l'infectiosité du virus dans les différents organes, tissus et cellules du corps ne sont également pas bien comprises.

En raison du grand nombre de Nord-Américains qui voyagent dans les régions touchées, plus particulièrement pendant les mois d'hiver, ainsi que des complications potentiellement graves, surtout chez les femmes enceintes, Santé Canada souhaiterait mettre l'accent sur l'importance d'obtenir des renseignements sur le donneur concernant ses déplacements récents dans des zones touchées par le virus Zika et de tenir compte de tout symptôme récent de maladie fébrile chez les donneurs.

Il est possible d'effectuer des tests de dépistage du virus Zika par l'intermédiaire d'une consultation auprès du Laboratoire national de microbiologie de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

https://www.cnphi-rcrsp.ca/gts/faces/public/index.xhtml?lang=fr

Par contre, comme il n'y a aucune trousse de dépistage commerciale homologuée disponible au Canada pour la détection du virus Zika, on ne recommande pas d'effectuer des tests de dépistage de routine chez les donneurs en ce moment.

Selon les données limitées disponibles, on croit que la période d'incubation est de 3 à 14 jours et l'on pense que la virémie va de quelques jours à une semaine après l'apparition des symptômes. La virémie la plus longue présentée dans la documentation publiée est de 11 jours[19]. Au Canada, on a actuellement mis en œuvre une période d'exclusion de dons de sang de 21 jours pour les personnes qui reviennent des zones touchées par le virus Zika. De plus, Santé Canada a distribué, le 18 mars 2016, un avis aux importateurs et aux établissements de traitement de sperme déclarant que les « donneurs de sperme doivent être considérés comme inadmissibles aux dons s'ils ont reçu un diagnostic d'infection par le virus Zika au cours des six derniers mois ou s'ils ont habité ou voyagé dans une zone de transmission active du virus au cours des six derniers mois. »

Mesures visant à traiter le risque potentiel de transmission du virus Zika

Organisations de dons d'organes (ODO)
En vertu des exigences du Règlement sur la sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation (Règlement sur les CTO), les ODO doivent obtenir des renseignements sur les déplacements des donneurs d'organes. Si ces renseignements indiquent que le donneur est revenu d'une zone touchée par le virus Zika au cours des 21 derniers jours, alors on doit communiquer ces renseignements aux équipes de transplantation afin qu'elles puissent évaluer les risques d'une transmission potentielle du virus Zika par rapport aux avantages de la greffe d'organes selon une approche du cas par cas. Dans ces cas, si l'équipe décide de distribuer les organes, cet acte devrait être effectué conformément aux dispositions de distribution exceptionnelles en vertu des articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO.

Il est également recommandé que cette approche soit adoptée lorsque le donneur a eu des relations sexuelles dans les 21 jours précédant un don avec un homme qui a reçu un diagnostic médical d'infection par le virus Zika dans les six mois précédant ladite relation ou qui a habité ou voyagé dans une zone de transmission active du virus au cours des six derniers mois.

Programmes de don d'organes provenant de donneurs vivants
On devrait avertir les donneurs d'organes vivants des risques liés au voyage dans des zones touchées par le virus Zika dans les semaines précédant le don et les conséquences sur la sécurité du receveur. Ces avertissements devraient comprendre une discussion sur les risques d'avoir des relations sexuelles dans les 21 jours précédant un don avec un homme qui a reçu un diagnostic médical d'infection par le virus Zika dans les six mois précédant ladite relation ou qui a habité ou voyagé dans une zone de transmission active du virus au cours des six derniers mois.

Lorsque le donneur d'organes vivant revient d'une zone touchée par le virus au cours des 21 derniers jours, on devrait étudier la possibilité, au cas par cas, de reporter le don pour une période d'au moins 21 jours à partir de la date de départ du donneur de la zone en question ou de la dernière relation sexuelle avec un homme que l'on sait avoir reçu un diagnostic médical d'infection à virus Zika au cours des six mois précédant ladite relation ou qui a habité, ou voyagé, dans une zone de transmission active du virus au cours des six derniers mois. Dans ces cas, le programme de transplantation est responsable d'évaluer les risques et les avantages de reporter le don.

S'il est impossible de reporter le don, on devrait effectuer la distribution des organes conformément aux dispositions de distribution exceptionnelles en vertu des articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO.

On devrait suivre le même processus pour les donneurs qui ont reçu un diagnostic d'infection par le virus Zika au cours des 21 jours précédents ou qui en ont manifesté des symptômes au cours des 21 derniers jours et qui surviennent dans les deux semaines suivant le départ d'une zone de transmission active de la maladie. Par contre, dans ces cas, on devrait étudier la possibilité de reporter le don pour une période d'au moins 21 jours à partir du moment de la disparition des symptômes chez le donneur.

Programmes de greffes de cellules lymphohématopoïétiques fraîches
On devrait avertir les donneurs de cellules lymphohématopoïétiques des risques de voyage dans des zones touchées par le virus Zika dans les semaines précédant le don et les conséquences sur la sécurité du receveur. Ces avertissements devraient comprendre une discussion sur les risques d'avoir des relations sexuelles dans les 21 jours précédant un don avec un homme qui a reçu un diagnostic médical d'infection à virus Zika dans les six mois précédant ladite relation ou qui a habité ou voyagé dans une zone de transmission active du virus au cours des six derniers mois.

Conformément aux exigences du Règlement sur les CTO, les programmes de greffes de cellules lymphohématopoïétiques doivent obtenir des renseignements sur les déplacements des donneurs. Si, pendant les jours précédant le début de la préparation du receveur au don, l'on apprend que le donneur est revenu d'une zone touchée par le virus Zika dans les 21 jours précédant le don prévu ou qu'il a eu des relations sexuelles au cours de cette même période avec un homme qui est connu pour avoir reçu un diagnostic médical d'infection par le virus Zika au cours des six mois précédant la relation, ou qui a habité, ou voyagé, dans une zone de transmission active de la maladie au cours des six derniers mois, alors on devrait étudier la possibilité, au cas par cas, de reporter la préparation du receveur au don et le don de cellules pour une période d'au moins 21 jours à partir de la date de départ du donneur de la zone en question ou de la dernière relation sexuelle avec un homme à risque. Dans ces cas, le programme de transplantation est responsable d'évaluer les risques et les avantages de reporter le don.

S'il est impossible de reporter le don, on devrait effectuer la distribution des cellules conformément aux dispositions de distribution exceptionnelles en vertu des articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO.

On devrait suivre le même processus pour les donneurs qui ont reçu un diagnostic d'infection par le virus Zika au cours des 21 jours précédents ou qui en ont manifesté des symptômes au cours des 21 derniers jours et qui surviennent dans les deux semaines suivant le départ d'une zone de transmission active de la maladie. Dans ces cas, par contre, on devrait étudier la possibilité, au cas par cas, de reporter la préparation du receveur au don et le don de cellules pour une période d'au moins 21 jours à partir de la disparition des symptômes chez le donneur.

Banques de sang de cordon et banques de tissus qui traitent les tissus fœtaux
Conformément aux exigences du Règlement sur les CTO, les banques de sang de cordon doivent obtenir des renseignements sur les déplacements des donneurs. Ces renseignements, en plus des autres, sont nécessaires afin de déterminer s'il y a des risques potentiels de transmission du virus Zika par le sang de cordon. Les banques de sang de cordon devraient considérer les donneurs comme inadmissibles en fonction des circonstances décrites ci-dessous. De plus, les banques de tissus qui traitent des tissus fœtaux ne devraient pas accepter de dons de ces tissus en aucune de ces circonstances.

1. La mère a reçu un diagnostic d'infection par le virus Zika au cours de sa grossesse.

2. La mère a habité, ou voyagé, dans une zone de transmission active du virus Zika au cours de sa grossesse.
3. La mère a eu des relations sexuelles au cours de sa grossesse avec un homme qui a reçu un diagnostic médical d'infection par le virus Zika dans les six mois précédant ladite relation ou qui a habité ou voyagé dans une zone de transmission active de la maladie au cours des six derniers mois.

Remarque : Il n'est pas interdit de prélever, d'entreposer et de libérer les dons de sang de cordon que l'on désigne comme inadmissibles à des fins de transplantation si on le fait conformément aux dispositions de distribution exceptionnelles en vertu des articles 40 à 42 du Règlement sur les CTO.

Banques de tissus
On recommande que les banques de tissus n'acceptent pas de don provenant de personnes ayant reçu un diagnostic médical d'infection par le virus Zika au cours des six derniers mois.

Remarque : Cet avis est basé sur les renseignements actuellement disponibles et peut être modifié au fur et à mesure que les renseignements seront disponibles.

On peut envoyer les questions ou les commentaires au Bureau de la Politique et de la collaboration internationale à l'adresse ci-dessous :

Bureau de la politique et de la collaboration internationale
Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
Santé Canda
100, promenade Eglantine, pré Tunney
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Canada
Arrêt postal 0601B
Télécopieur : 613-952-5364
Courriel : hc.bgtd.opic-bpci.dpbtg.sc@canada.ca.

Références

1. Schaffner F. et A. Mathis. « Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. » Lancet Infect Dis, 2014, vol. 14, p. 1271–1280. CrossRef PubMed

2. Organisation mondiale de la santé. Zika Virus Microcephaly and Guillain-Barré Syndrome Situation Report, le 7 avril 2016, http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/7-april-2016/en/

3. Sonja A. Rasmussen, M.D., Denise J. Jamieson, M.D., M.P.H., Margaret A. Honein, Ph. D., M.P.H. et Lyle R. Petersen, M.D., M.P.H., « Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality », N Engl J Med, le 13 avril 2016.

4. Mécharles S., C. Herrmann, P. Poullain, T. Tran, N. Deschamps, G. Mathon et coll. « Acute myelitis due to Zika virus infection. » Lancet, 2016, publication électronique.

5. Carteaux G., M. Maquart, A. Bedet, D. Contou, P. Brugières, S. Fourati et coll. « Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. » N Engl J Med, 2016.

6. Duffy M.R., T.H. Chen, W.T. Hancock, A.M. Powers, J.L. Kool, R.S. Lanciotti et coll. « Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. » N Engl J Med., le 11 juin 2016, vol. 360(24), p. 2536-2543.

7. Musso D., T. Nhan, E. Robin, C. Roche, D. Bierlaire, K. Zisou et coll. « Potential for Zika virus

transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. » Euro Surveill., 2014, vol. 19(14).

8. Musso D., C. Roche, E. Robin, T. Nhan, A. Teissier et V.M. Cao-Lormeau. « Potential sexual transmission of Zika virus. » Emerg Infect Dis., février 2015, vol. 21(2), p. 359-361.

9. Atkinson B., P. Hearn, B. Afrough et coll. « Detection of Zika virus in semen[letter]. » Emerg Infect Dis, 2016, vol. 22. Publication électronique, le 11 février 2016. CrossRef

10. Organisation panaméricaine de la santé et Organisation mondiale de la Santé. « Epidemiological Alert: Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infections. Implications for public health in the Americas, 1 December 2015. » Organisation panaméricaine de la santé et de Organisation mondiale de la Santé. Accessible à l'adresse : http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10898&Itemid=41443&lang=fr

11. Hills S.L., K. Russell, M. Hennessey, C. Williams, A.M. Oster, M. Fischer et P. Mead. « Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission — Continental United States, 2016. » MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016.

    http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6508e2er.htm?s_cid=mm6508e2er.htm_w

12. Schuler-Faccini L., E.M. Ribeiro, I.M. Feitosa, D.D. Horovitz, D.P. Cavalcanti, A. Pessoa, M.J. Doriqui, J.I. Neri, J.M. Neto, H.Y. Wanderley, M. Cernach, A.S. El-Husny, M.V. Pone, C.L. Serao, M.T. Sanseverino et F. Brazilian Medical Genetics Society-Zika Embryopathy Task. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. 65(3): p. 59-62.

13. Mlakar J., M. Korva, N. Tul, M. Popovic, M. Poljsak-Prijatelj, J. Mraz, M. Kolenc, K. Resman Rus, T. Vesnaver Vipotnik, V. Fabjan Vodusek, A. Vizjak, J. Pizem, M. Petrovec et T. Avsic Zupanc. Zika Virus Associated with Microcephaly. N Engl J Med, le 10 février 2016.

14. Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. Rapid risk assessment: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain–Barré syndrome, Second update. Accessible à l'adresse suivante : http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1434

15. Organisation panaméricaine de la santé et Organisation mondiale de la Santé. « Epidemiological Alert: Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infections. Implications for public health in the Americas, 1 December 2015. » Organisation panaméricaine de la santé et de Organisation mondiale de la Santé. Accessible à l'adresse : http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10898&Itemid=41443&lang=fr

16. Besnard M., S. Lastere, A. Teissier, V. Cao-Lormeau et D. Musso. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. Euro Surveill, 2014, p. 19(13).

17. Oliveira Melo A.S., G. Malinger, R. Ximenes, P.O. Szejnfeld, S. Alves Sampaio et A.M. Bispo de Filippis. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, vol 47(1): p. 6-7.

18. Martines R.B., J. Bhatnagar, M.K. Keating, L. Silva-Flannery, A. Muehlenbachs, J. Gary, C. Goldsmith, G. Hale, J. Ritter, D. Rollin, W.J. Shieh, K.G. Luz, A.M. Oliveira Ramos, H.P. Davi, W.K. Kleber de Oliveria, R. Lanciotti, A. Lambert et S. Zaki. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus

Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, vol. 65(6): p. 159–160. http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1.htm.

19. Petersen E.E., K.N. Polen, D. Meaney-Delman et coll. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure — United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, vol. 65, p. 315–322. DOI : http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6512e2