Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

Titre	Gestion des réactions indésirables et incidents thérapeutiques
Codification	MON_14 v02
Date d'approbation (jj-mmm-aaaa)	20/05/2026

Approbation du MON

Nom et titre (Inscrire en lettres moulées)	Version	Date (jj-mmm-aaaa)
Alex Battaglini Coordonnateur aux affaires universitaires	v01	08-fév-2016
Sylvie Bourassa Directrice générale adjointe	v01	11-fév-2016
Caroline Delisle Directrice des services multidisciplinaires de santé et de services sociaux, de la recherche et de l'enseignement	v02	20/05/2026
Julie Désailliers Présidente-directrice générale adjointe	v02	20/05/2026

1. OBJECTIF

Dans le cadre des principes inhérents aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) de la Conférence internationale d'harmonisation (CIH), ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les différents processus entourant la gestion, la documentation et le suivi des incidents thérapeutiques et des réactions indésirables, graves ou non, pouvant survenir pendant et après un essai clinique avec ou sans produit de recherche. Il définit également les exigences en matière de déclaration auprès du promoteur, des organismes réglementaires et du Comité d'éthique de la recherche (CÉR), s'il y a lieu.

2. PORTÉE

Ce MON s'applique à tout projet de recherche impliquant des sujets humains entrepris dans l'établissement et s'adresse à tout le personnel et aux médecins de l'établissement travaillant en recherche clinique chargé de la collecte, de la réception, de la révision, du traitement et de la soumission de déclarations sur les incidents thérapeutiques (IT) / incidents thérapeutiques graves (ITG) et les réactions indésirables (RI) / réactions indésirables graves (RIG). Dans la pratique courante, on utilise souvent les termes effet indésirable (EI) et effet indésirable grave (EIG) pour désigner les IT / ITG et RI / RIG. L'établissement fait référence à l'installation Hôpital de la Cité-de-la-Santé du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval.

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

3. RESPONSABILITÉS

L'investigateur principal / chercheur qualifié doit s'assurer que la déclaration des IT / ITG et des RI / RIG est conforme aux exigences de la réglementation, des BPC de la CIH et du promoteur, ainsi qu'aux exigences de l'établissement et du CÉR évaluateur.

L'investigateur principal / chercheur qualifié est l'ultime responsable de la conduite de son étude et des procédures décrites dans le présent MON. Il peut déléguer certaines responsabilités qui lui incombent relativement à la mise en application de ce MON, mais sa responsabilité demeure. Cette délégation doit être documentée (MON_03) et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude, tel que décrit dans le MON_02.

4. DÉFINITIONS

Selon les BPC de la CIH, section glossaire :

Incident thérapeutique (IT) ou réaction indésirable (RI)

Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical chez un participant à un essai clinique à qui on a administré un produit expérimental. Cet IT n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement.

Un incident thérapeutique ou réaction indésirable (RI) peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associée dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peuvent être liés ou non à l'utilisation de ce produit.

Incident thérapeutique grave (ITG) ou réaction indésirable grave (RIG)

Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical à une dose quelconque qui :

- entraîne le décès du participant;
- met sa vie en danger;
- nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation;
- entraîne une invalidité / incapacité permanente ou importante; ou
- se traduit par une anomalie / malformation congénitale.

On doit tenir compte de considérations d'ordre médical et scientifique pour justifier une déclaration rapide dans d'autres situations, comme des réactions importantes qui, dans l'immédiat, ne menacent pas le pronostic vital, n'entraînent pas la mort, ou n'exigent pas l'hospitalisation du sujet, mais qui peuvent le mettre en danger ou exiger une intervention dans le but d'éviter l'une ou l'autre des conséquences énumérées ci-dessus. En général, ces réactions doivent également être considérées comme sérieuses. (ICH thème E2A, 2B).

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

Réaction indésirable à un médicament (RIM)

Dans le cadre d'un essai clinique réalisé avec un produit expérimental, une RIM signifie toutes réactions indésirables et non intentionnelles, tels un signe (ex. : des résultats de laboratoire), un symptôme ou une maladie, liés à toute dose du médicament, lorsqu'un lien de causalité entre le médicament et l'événement indésirable est une possibilité raisonnable.

En ce qui concerne les produits médicaux commercialisés, il s'agit d'une réaction nocive et imprévue à un médicament qui se produit lorsque l'on utilise des doses normales pour les sujets humains afin de prévenir, de diagnostiquer ou de traiter une maladie ou, encore, afin de modifier une fonction physiologique.

Réaction indésirable et inattendue à un médicament

Réaction indésirable dont la nature ou la gravité ne correspond pas aux renseignements pertinents sur le produit (Brochure de l'investigateur pour un produit de recherche non approuvé ou feuillet d'information / sommaire faisant état des caractéristiques d'un produit approuvé).

Selon Santé Canada, C.05.001 :

Réaction indésirable grave à une drogue

Réaction indésirable à une drogue qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue

Réaction indésirable grave à une drogue dont la nature, la sévérité ou la fréquence ne sont pas mentionnées dans les renseignements sur les risques qui figurent dans la brochure du chercheur ou sur l'étiquette de la drogue.

Pour consulter la liste complète des acronymes et de la terminologie utilisés dans les MON, veuillez vous référer à la *Liste des acronymes et terminologie (CIH/BPC, section glossaire)*.

5. PROCÉDURES

5.1. Généralités

Afin d'être conforme avec les BPC de la CIH, il importe d'harmoniser le processus de collecte, d'évaluation et de communication des données sur les IT / ITG ou RI / RIG et de bien définir les rôles et responsabilités de l'investigateur principal / chercheur qualifié et du promoteur / promoteur-chercheur.

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

L'investigateur principal / chercheur qualifié doit :

5.1.1. pendant et après sa participation à l'essai, veiller à ce que des soins médicaux appropriés soient fournis au participant pour tout incident thérapeutique, incluant des résultats de laboratoire cliniquement significatifs, lié à l'essai (CIH/BPC 2.7.1(c));

5.1.2. tenir le participant informé des maladies intercurrentes dont il prend connaissance et nécessitant des soins médicaux (CIH/BPC 2.7.1(c));

5.1.3. informer rapidement le CÉR évaluateur de toute réaction indésirable à un médicament qui est grave et inattendue et également des nouveaux renseignements sur des éléments susceptibles de nuire à la sécurité des participants ou au déroulement de l'essai;

5.1.4. respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler, aux organismes de réglementation et au CÉR évaluateur, les réactions indésirables graves à un médicament;

5.1.5. en cas de décès, fournir au promoteur, promoteur-chercheur et au CÉR évaluateur toute information additionnelle requise (rapports d'autopsie, rapports médicaux, etc.) (CIH/BPC 2.7.2(c));

5.1.6. signaler au promoteur / promoteur-chercheur conformément au protocole les IT ou anomalies de laboratoire mentionnées dans le protocole comme étant fondamentaux pour l'évaluation de la sécurité (CIH/BPC 2.7.2(a));

5.1.7. signaler immédiatement au promoteur ou promoteur-chercheur tous les ITG sauf ceux qui, selon le protocole ou un autre document (brochure de l'investigateur, etc.), n'ont pas besoin d'être signalés de toute urgence. Ces rapports urgents doivent être suivis rapidement par des rapports détaillés écrits (CIH/BPC 2.7.2(b)). Lorsqu'un investigateur est informé de la survenu d'un ITG, il doit soumettre un rapport initial au promoteur dans les 24 heures suivant la prise de connaissance de l'ITG. Ce rapport initial doit inclure une évaluation du lien de causalité par l'investigateur. Les informations détaillées ou ultérieures devront être soumises dans un rapport de suivi dès que de nouvelles informations sont connues;

5.1.8. consigner, d'une façon précise et régulière, tous les IT / RI et ITG / RIG dans les documents de base et dans le formulaire d'exposé de cas (FEC);

5.1.9. dans le cas d'essais cliniques sans produit de recherche, il est recommandé que le promoteur-chercheur et l'investigateur principal / chercheur qualifié suivent les mêmes procédures de collecte de données cliniques reliées aux RI et RIG, d'évaluation des incidents et de déclaration à un CÉR et aux organismes de règlementation s'il y a lieu.

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

5.2. Collecte des données cliniques reliées aux IT / ITG ou RI / RIG

5.2.1. Le participant doit être informé qu'il est responsable de rapporter tout changement à son état physique, survenu pendant toute la durée de sa participation à l'essai et après la durée de l'essai selon la période précisée dans le protocole de l'étude. Les informations recueillies doivent être documentées dans les documents de base du participant.

5.2.2. La collecte des IT / ITG et RI / RIG débute dès la signature du formulaire d'information et de consentement par le participant ou dès le début du traitement à l'étude selon ce qui est précisé dans le protocole de l'étude.

5.2.3. Dans le cas d'un participant inapte ou mineur, l'investigateur principal / chercheur qualifié ou le personnel de recherche relié à l'essai clinique doit recueillir, auprès du représentant légal, toutes les informations entourant l'IT / ITG ou la RI / RIG.

5.2.4. Quel que soit l'IT ou RI rapporté par le participant, l'investigateur principal / chercheur qualifié devra en être informé. C'est à ce dernier ou à un investigateur secondaire, selon la délégation des tâches, que revient la responsabilité d'en déterminer la causalité.

5.2.5. Afin d'assurer le bien-être du participant et pour une meilleure évaluation de l'IT ou de la RI, toutes les informations (analyses de laboratoire, médication concomitante, etc.) devront être collectées et être disponibles.

5.2.6. Tout événement clinique ou toute aggravation ou détérioration d'une condition clinique survenue après que le participant ait été inclus dans un essai clinique doit être rapporté à l'investigateur principal / chercheur qualifié, répertorié dans les documents de base et le FEC à moins d'être spécifié autrement dans le protocole.

5.2.7. Toute anomalie de laboratoire doit être transmise à l'investigateur principal / chercheur qualifié ou à un investigateur secondaire pour évaluation. Les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives doivent être documentées et rapportés comme IT ou RI tel que défini dans le protocole. De façon générale, mais pas exclusivement, les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives sont celles nécessitant une intervention.

5.3. Évaluation des IT / ITG ou RI / RIG

5.3.1. En fonction des données recueillies, l'investigateur principal / chercheur qualifié devra procéder à l'évaluation clinique de l'événement et fournir au participant les soins médicaux appropriés. Ceci comprend l'évaluation de :

l'intensité : un événement peut être classé comme léger, modéré ou sévère ou selon un grade (ex. : grade 1, 2 etc.), selon des critères le plus souvent spécifiés au protocole (ex. : une hépatite légère ou une hépatite de grade 1). Cependant, l'importance médicale de l'événement en soi, par exemple une céphalée sévère, peut

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

être mineure – cet évènement ne demandant pas une déclaration immédiate au promoteur / promoteur-investigateur et agences réglementaires applicables s'il y a lieu. Les termes « grave » et « sévère » ne sont donc pas synonymes.

la gravité : l'événement est classé comme grave s'il est associé à des effets qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du participant. Le caractère grave d'un incident sert de guide pour définir s'il doit être signalé. La définition d'un évènement grave est présentée au point 4 du présent MON.

l'incidence : l'incident thérapeutique est classé comme imprévisible ou inattendu si, selon sa nature ou son intensité, celui-ci n'est pas rapporté dans la brochure de l'investigateur (pour un produit de recherche non approuvé) ou le feuillet d'information / sommaire (pour un produit approuvé). Le caractère grave et inattendu d'un incident sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux autorités réglementaires et au CÉR évaluateur. Il est de la responsabilité du promoteur / promoteur-chercheur de déterminer si l'évènement thérapeutique rapporté est imprévisible ou inattendu.

la causalité : dans le cas d'essais cliniques avec produit de recherche, l'investigateur détermine, en fonction de son jugement clinique, s'il y a un doute raisonnable de relation de cause à effet. L'imputabilité peut être certaine, probable, possible, ou improbable. D'autres expressions sont utilisées pour décrire le degré de causalité; il n'existe pas de nomenclature internationale à ce sujet. Parfois la causalité est difficile à déterminer avec certitude, mais si on interrompt le produit à l'étude pour le réintroduire par la suite, un lien de causalité pourrait se préciser selon la réapparition ou non des IT / ITG ou RI / RIG.

5.4. Déclaration et suivi des IT / ITG ou RI / RIG

L'investigateur principal / chercheur qualifié est responsable auprès du promoteur :

5.4.1. de rapporter l'IT / ITG ou la RI / RIG, selon son évaluation et les directives définies par la CIH, dans le document de base, dans le FEC et dans les autres formulaires spécifiques de déclaration s'il y a lieu;

5.4.2. de soumettre, lors de la prise de connaissance d'un ITG / RIG et selon les délais prescrits dans le protocole (habituellement dans les 24 heures de la prise de connaissance), cet ITG / RIG au promoteur / promoteur-chercheur. Toutes les informations connues au moment de la déclaration initiale (ex. : l'intensité, le critère de gravité, la chronologie des événements, etc.) doivent être indiquées sur le rapport initial. Il est possible que l'information complète sur l'événement ne soit pas disponible au moment du rapport initial. Néanmoins, la déclaration doit respecter le délai prescrit et inclure minimalement des informations sur le participant, le produit de recherche impliqué, une description de l'événement et un lien de causalité entre l'événement et le produit impliqué. Il est primordial que le lien de causalité entre l'évènement grave et

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

le produit de recherche soit indiqué sur la soumission initiale, même si l'information est partielle. Cette évaluation par l'investigateur principal / chercheur qualifié permettra au promoteur / promoteur-chercheur de respecter ses obligations réglementaires concernant les déclarations à caractère rapide tel que décrit aux points 5.4.7 et 5.4.8;

5.4.3. de faire le suivi de tous les IT / ITG ou RI / RIG survenus au cours de l'essai. Le suivi des ITG / RIG doit être communiqué au promoteur / promoteur-chercheur dès que de nouvelles informations deviennent disponibles;

5.4.4. d'aviser, selon les modalités décrites dans le protocole, le promoteur / promoteur-chercheur de tout ITG / RIG imprévisible / inattendu survenu après la fin de l'essai et ayant une relation causale raisonnable avec le produit de recherche. Dans ce cas, ces événements doivent également être soumis au CÉR évaluateur en tenant compte de ses exigences.

L'investigateur principal / chercheur qualifié est responsable auprès du CÉR évaluateur :

5.4.5. Pendant le déroulement du projet, le chercheur est responsable de transmettre au CÉR évaluateur, selon ses exigences, tous les rapports initiaux et de suivi des ITG / RIG à déclaration rapide envoyés par le promoteur / promoteur-investigateur, c'est-à-dire ceux qui ont été évalués inattendus / imprévus survenus dans d'autres sites et pour lesquels une relation de cause à effet entre le produit de recherche et l'ITG ne peut être éliminée. Les chercheurs qui réalisent le même projet dans les autres établissements transmettront au CÉR évaluateur les ITG / RIG survenus chez un participant dans leur propre établissement.

5.4.6. Si le comité scientifique et d'éthique de la recherche (CSÉR) du CISSS de Laval est le CÉR évaluateur, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit soumettre les rapports des ITG / RIG selon les exigences décrites à l'Annexe 16.

Le promoteur / promoteur-chercheur est responsable auprès de Santé Canada est responsable :

de respecter les exigences réglementaires de Santé Canada dans les cas d'essais cliniques concernant la déclaration rapide des ITG / RIG imprévisibles et pour lesquels un doute raisonnable de relation de cause à effet au produit de recherche ne peut être éliminé. Tous les IT ou RI qui sont à la fois sérieux et inattendus doivent faire l'objet d'une déclaration rapide. La déclaration rapide vise à faire connaître aux organismes de réglementation, aux chercheurs et autres personnes intéressées les éléments d'information nouveaux et importants et qui pourraient avoir un effet sur la poursuite d'un ou de plusieurs essais cliniques. En règle générale, les réactions graves ou sérieuses, mais prévisibles ou qui ne sont pas considérées comme liées au produit à l'étude ne feront pas l'objet d'une déclaration rapide. Seuls les IT ou RI qui sont à la fois graves et non prévisibles / inattendus feront l'objet d'une déclaration rapide auprès de Santé Canada (CIH, E2A).

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

5.4.7. Délais prescrits pour la déclaration des ITG / RIG **fatals et menaçant la vie** :

a. Dans le cas d'essais avec médicaments, le rapport doit être communiqué dans les sept jours civils qui suivent la prise de connaissance de l'événement (CIH, E2A, 3b.1).

b. Le promoteur / promoteur-chercheur doit faire un rapport exhaustif de l'ITG / RIG, dans les huit jours civils qui suivent la première communication à Santé Canada (CIH, E2A, 3b1).

c. Dans le cas d'essais avec instruments médicaux, le rapport doit être communiqué dans les dix jours qui suivent la prise de connaissance d'un incident qui s'est produit au Canada et qui a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un participant, utilisateur ou autre personne (Réf. : Règlement sur les instruments médicaux 60 (1) (a (i)).

5.4.8. Délais prescrits pour la déclaration des ITG / RIG **qui ne sont pas fatals** :

a. Dans le cas de médicaments, le rapport doit être communiqué dans les 15 jours civils qui suivent la prise de connaissance de l'événement (CIH E2A, 3b2).

b. Dans le cas d'instruments médicaux, le rapport doit être communiqué dans les 30 jours qui suivent la connaissance d'un incident qui s'est produit au Canada et qui n'a pas entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un participant, utilisateur ou autre personne mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait (Réf. : Règlement sur les instruments médicaux 60 (1) (a) (i) (ii)).

Dans les deux cas énumérés aux points 5.4.7 et 5.4.8, l'obligation de faire rapport à Santé Canada dans les plus brefs délais, d'un incident qui s'est produit à l'étranger ne s'applique que si le fabricant a avisé l'organisme de réglementation du pays en cause de son intention de prendre des mesures correctives ou si cet organisme lui a demandé de prendre de telles mesures (Réf. : Règlement sur les instruments médicaux 59 (2) et 60 (1 b)).

Si un protocole est assujetti à une réglementation autre que canadienne, celle-ci doit être respectée. Toutefois, les États-Unis, le Japon et l'Union Européenne adhèrent tous aux principes réglementaires et de BPC décrits dans ce MON en ce qui a trait aux produits de recherche.

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

6. RÉFÉRENCES

ICH Harmonised Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R3) [En ligne- en anglais seulement]. Disponibles à https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6(R3)_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf [Consulté le 31 mars 2026].

Santé Canada. Document d'orientation : Titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » (GUI-0100), 2 019, mis à jour 14 mars 2023. [En ligne]. Disponible à https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-cliniques/documents-orientation/guide-drogues-destinees-essais-cliniques-sujets-humains-gui-0100/document.html. [Consulté le 31 mars 2026].

Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide ICH thème E2A, 1995. [En ligne]. Disponible à http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e2a-fra.pdf [Consulté le 31 mars 2026].

7. HISTORIQUE DES VERSIONS VALIDÉES

Date	Versions	Description de la modification
11-fév-2016	v01	
20/05/2026	v02	Numérotation du MON changée de 15 à 14 suite à la fusion du MON_06, « Évaluation de la faisabilité d'une étude » au MON_05 dont le titre devient « Préparation et évaluation de la faisabilité d'une étude ». Titre du MON ajouté dans l'encadré supérieur droit. Terme « sujet » pour désigner un sujet de recherche remplacé par « participant » partout dans le texte, en conformité avec la nouvelle terminologie utilisée dans les BPC de la CIH E6(R3). Terme « promoteur-investigateur » modifié pour « promoteur-chercheur » partout dans le texte en conformité avec la terminologie utilisée dans les BPC de la CIH E6(R3). Ajout d'informations à plusieurs endroits dans le MON afin d'augmenter la clarté.

Docusign Envelope ID: B07F46D4-AAD4-43FE-9BC7-D7B1F0A85606

		Section 6 : mise à jour des références bibliographiques. Annexe 16, v02: vérifiée, non modifiée.