



Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine^{*} et Protocole

Paris, 15.XII.1958

Préambule

Les gouvernements signataires, membres du Conseil de l'Europe,

Considérant que les substances thérapeutiques d'origine humaine, de par leur nature même, proviennent d'un acte du donateur humain et ne sont donc disponibles qu'en quantité limitée ;

Estimant qu'il est hautement souhaitable que, dans un esprit de solidarité européenne, les pays membres se prêtent une assistance mutuelle en vue de la fourniture de ces substances thérapeutiques, si la nécessité s'en fait sentir ;

Considérant que cette assistance mutuelle n'est possible que si les propriétés et l'emploi de ces substances thérapeutiques sont soumis à des règles établies en commun par les pays membres et si l'importation de ces substances thérapeutiques bénéficie des facilités et exemptions nécessaires,

Sont convenus de ce qui suit :

Article 1

Aux fins d'application du présent Accord, les termes «substances thérapeutiques d'origine humaine» désignent le sang humain et ses dérivés.

Les dispositions du présent Accord peuvent être étendues à d'autres substances thérapeutiques d'origine humaine par échange de lettres entre deux ou plusieurs des Parties contractantes.

Article 2

Les Parties contractantes s'engagent, pour autant qu'elles disposent de réserves suffisantes pour leurs propres besoins, à mettre les substances thérapeutiques d'origine humaine à la disposition des autres Parties qui en ont un besoin urgent, sans autre rémunération que celle nécessaire au remboursement des frais de collecte, de préparation et de transport de ces substances.

(*) Texte amendé en application des dispositions du Protocole additionnel à l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine (STE n° 109) à compter de son entrée en vigueur, le 1er janvier 1985.

Le traité de Lisbonne modifiant le traité sur l'Union européenne et le traité instituant la Communauté européenne est entré en vigueur le 1er décembre 2009. Par conséquent, à partir de cette date, toute mention de la Communauté économique européenne doit être lue comme l'Union européenne.

Article 3

Les substances thérapeutiques d'origine humaine sont mises à la disposition des autres Parties contractantes sous les conditions expresses qu'elles ne donneront lieu à aucun bénéfice, qu'elles seront utilisées uniquement à des fins médicales et qu'elles ne seront remises qu'à des organismes désignés par les gouvernements intéressés.

Article 4

Les Parties contractantes garantissent le respect des spécifications minimum relatives aux propriétés des substances thérapeutiques, ainsi que des règles concernant leur étiquetage, emballage et expédition, telles qu'elles sont définies dans le Protocole au présent Accord.

Elles se conformeront en outre aux règles auxquelles elles ont adhéré en matière de standardisation internationale dans ce domaine.

Tout envoi de substances thérapeutiques sera accompagné d'un certificat attestant qu'il a été préparé en conformité avec les spécifications du Protocole. Ce certificat sera établi selon le modèle figurant à l'annexe 1 au Protocole.

Le Protocole et ses annexes pourront être modifiés ou complétés par les gouvernements des Parties au présent Accord.

Article 5

Les Parties contractantes prendront toutes mesures nécessaires en vue d'exempter de tous droits d'importation les substances thérapeutiques mises à leur disposition par les autres Parties.

Elles prendront également toutes mesures nécessaires pour assurer, par la voie la plus directe, la livraison rapide de ces substances aux destinataires visés à l'article 3 du présent Accord.

Article 6

Les Parties contractantes se communiqueront, par l'entremise du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, une liste des organismes habilités à établir le certificat prévu à l'article 4 du présent Accord.

Elles communiqueront également une liste des organismes habilités pour la distribution des substances thérapeutiques d'origine humaine importées.

Article 7

Le présent Accord est ouvert à la signature des membres du Conseil de l'Europe qui peuvent y devenir Parties par :

- a la signature sans réserve de ratification, ou
- b la signature sous réserve de ratification suivie de ratification.

Les instruments de ratification seront déposés près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

La Communauté économique européenne peut devenir Partie contractante à l'Accord par la signature de celui-ci. L'Accord entrera en vigueur à l'égard de la Communauté le premier jour du mois suivant la signature.⁽¹⁾

Article 8

Le présent Accord entrera en vigueur le premier jour du mois suivant la date à laquelle trois membres du Conseil, conformément aux dispositions de l'article 7, auront signé l'Accord sans réserve de ratification ou l'auront ratifié.

Pour tout membre qui le signera ultérieurement sans réserve de ratification ou le ratifiera, l'Accord entrera en vigueur le premier jour du mois suivant la signature ou le dépôt de l'instrument de ratification.

Article 9

Le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe peut inviter tout Etat non membre du Conseil à adhérer au présent Accord. L'adhésion prendra effet le premier jour du mois suivant le dépôt de l'instrument d'adhésion auprès du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 10

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux membres du Conseil et aux Etats adhérents :

- a la date de l'entrée en vigueur du présent Accord et les noms des membres l'ayant signé sans réserve de ratification ou l'ayant ratifié ;
- b le dépôt de tout instrument d'adhésion effectué en application des dispositions de l'article 9 ;
- c toute notification reçue en application des dispositions de l'article 11 et la date à laquelle celle-ci prendra effet ;
- d tout amendement apporté au Protocole et à ses annexes aux termes du quatrième alinéa de l'article 4.

Article 11

Le présent Accord demeurera en vigueur sans limitation de durée.

Toute Partie contractante pourra mettre fin, en ce qui la concerne, à l'application du présent Accord en donnant un préavis d'un an à cet effet au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

En foi de quoi, les soussignés, dûment autorisés à cet effet par leurs gouvernements respectifs, ont signé le présent Accord.

Fait à Paris, le 15 décembre 1958, en français et en anglais, les deux textes faisant également foi, en un seul exemplaire qui sera déposé dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général en communiquera copie certifiée conforme à chacun des gouvernements signataires et adhérents.

(*) Texte amendé en application des dispositions du Protocole additionnel à l'Accord (STE n° 109).

Protocole à l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine *

Première Partie

Conditions générales

A. Etiquetage

Chaque récipient ou accessoire sera muni, avant son expédition, d'une étiquette en langues anglaise et française, établie selon le modèle correspondant figurant aux annexes 2 à 10 au présent Protocole.

B. Emballage et expédition

Le Sang Humain Total sera toujours expédié dans un emballage qui maintiendra une température de 4° à 6° C durant toute la période du transport.

Cette condition n'est pas exigée pour les dérivés inclus dans le Protocole.

C. Produits et accessoires

Les produits et accessoires mentionnés dans la IIème partie du présent Protocole seront stériles, apyrogènes et non toxiques.

Il est recommandé de joindre aux envois les accessoires nécessaires à l'administration ainsi que les solvants pour les produits secs.

D. Innocuité des appareillages de transfusion sanguine en matière plastique

Les appareillages doivent être conformes aux dispositions prévues à l'Annexe 11 au présent Protocole.

Deuxième Partie

Conditions spéciales

I. Sang Humain Total

Le Sang Humain Total est le sang qui a été mélangé à un anticoagulant approprié après son prélèvement à un sujet humain normal.

Le sang n'est pas prélevé à un sujet :

- a) qui est connu comme atteint ou ayant été atteint de syphilis ou d'hépatite, ou
- b) dont les tests sanguins d'infection syphilitique n'ont pas été négatifs, ou

(*) Texte révisé tel qu'adopté par le Comité des Ministres lors de sa 318e réunion (28-30 avril 1980).

c) qui n'est pas indemne d'une maladie transmissible par la transfusion sanguine, autant que cela peut être assuré par son simple examen médical et par l'étude de ses antécédents.

Le sang est prélevé aseptiquement, à travers un dispositif tubulaire clos et stérile, dans un récipient stérile dans lequel la solution anticoagulante a été placée avant sa stérilisation. Le matériel utilisé doit être apyrogène. Lorsque le prélèvement est terminé, le flacon est immédiatement obturé et refroidi à la température de 4° à 6° C. Il ne sera pas ouvert ultérieurement jusqu'au moment de son administration.

Le sang est prélevé sur une solution citratée acide contenant du glucose. Aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Le volume de la solution anticoagulante ne doit pas excéder 220 ml par litre Sang Humain Total, et la concentration d'hémoglobine ne doit pas être inférieure à 97 grammes par litre.

Groupe sanguin – Le groupe sanguin du système ABO doit avoir été déterminé par l'examen des globules et du sérum, et le groupe du système Rh par l'examen des globules, en utilisant un échantillon séparé du sang du donneur. Lorsqu'il existe une technique nationale, standardisée ou recommandée, pour le groupage sanguin, elle doit être utilisée.

Le terme Rh négatif doit être seulement utilisé quand les épreuves spécifiques ont montré l'absence des antigènes C, D, Du et E. Tous les autres sangs doivent être étiquetés Rh positif.

Le sang échangé aux termes de cet accord ne sera transfusé qu'à des sujets appartenant au groupe ABO correspondant.

Conservation – Le Sang Humain Total est maintenu dans le récipient stérile scellé de telle façon qu'il soit à l'abri des micro-organismes, et conservé à la température de 4° à 6° C jusqu'à son administration, excepté pendant les périodes nécessaires à son examen et à son transport à une température plus élevée, de telles périodes n'excédant pas 30 minutes après lesquelles le sang doit être immédiatement refroidi à la température de 4° à 6° C.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 2). Le groupe Rh doit être écrit "Positif" ou "Négatif", ou en abrégé "POS" ou "NEG".

1bis. Concentrés de globules rouges humains

Le concentré de globules rouges humains est une unité de Sang Humain Total dont la plus grande partie du plasma a été soustraite.

Il contient tous les globules rouges de l'unité à partir de laquelle il a été préparé ; les autres éléments cellulaires peuvent être présents ou peuvent avoir été partiellement enlevés.

Le contenu liquide du concentré est constitué soit par le plasma résiduel, soit par un soluté artificiel isotonique adéquat ajouté après la soustraction du plasma. Le volume occupé par les globules rouges devrait être compris entre 65 et 75 % du volume total du produit mais en ce cas de concentration plus élevées des globules rouges, le pourcentage approximatif d'érythrocytes en volume (hématocrite) doit être mentionné sur l'étiquette.

Les manipulations nécessaires à la préparation doivent être conduites aseptiquement. Les décantations doivent être faites en circuit stérile, et toujours par compression. Aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

Groupe sanguin et conservation – sont les mêmes que pour le Sang Humain Total.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 2bis). Le groupe Rh doit être écrit "Positif" ou "Négatif", ou en abrégé "POS" ou "NEG". Si un soluté artificiel a été ajouté, l'étiquette doit indiquer en plus son volume et sa composition.

2. Plasma Humain Desséché

Le Plasma Humain Desséché est préparé par dessiccation du liquide surnageant obtenu par centrifugation ou sédimentation du Sang Humain Total.

Au cours de la préparation, aucune substance antiseptique, bactériostatique ou autre ne doit être ajoutée. Le Plasma Humain Desséché est obtenu par lyophilisation ou par toute autre méthode évitant la dénaturation des protéines. Le produit sec doit être facilement soluble dans une quantité d'eau égale au volume du liquide à partir duquel il a été préparé. La solution ainsi obtenue ne doit pas contenir moins que 45 grammes de protéines par litre, et ne doit montrer aucun signe visible de l'existence de produits d'hémolyse. Le titre des hémagglutinines ne doit pas excéder 1:32.

Plasma Humain Desséché préparé à partir d'un ou de deux prélèvements de sang

Les prélèvements reconnus comme contenant un taux dangereux d'iso-hémolysines (déterminé en utilisant un échantillon de sérum frais) ou une hémagglutinine immune, doivent être exclus. Excepté si le plasma est mélangé et congelé dans les 48 heures qui suivent le prélèvement du sang, la stérilité de chaque unité doit être vérifiée par la culture d'au moins 10 ml.

Plasma Humain Desséché préparé par mélange de plus de deux prélèvements

Les mélanges qui contiennent des taux dangereux d'émagglutinines immunes ou d'iso-hémolysines doivent être exclus. Pour éviter les effets nocifs des produits de la croissance bactérienne dans le plasma, aucun prélèvement individuel ne sera utilisé s'il présente des signes de contamination bactérienne, et la stérilité de chaque mélange sera contrôlée au moyen de cultures d'au moins 10 ml. Pour réduire le risque de transmission de l'hépatite d'inoculation, le plasma doit être préparé à partir de mélanges ne contenant pas plus de 12 prélèvements ou par toute autre méthode connue comme diminuant ce risque de façon comparable.

Solubilité dans l'eau – Ajouter une quantité d'eau égale au volume liquide à partir duquel l'échantillon a été préparé; la substance se dissout complètement en 10 minutes à la température de 15° à 20° C.

Identification – Dissoudre une quantité donnée du produit dans le volume d'eau égal au volume du liquide à partir duquel elle a été préparée; la solution est soumise aux essais suivants :

i) les tests de précipitation avec des antisérums spécifiques indiquent qu'elle contient seulement des protéines plasmatiques humaines;

ii) à 1 ml ajouter une quantité convenable de thrombine ou de chlorure de calcium; la coagulation se produit, ce qui peut être accéléré par incubation à 37° C.

Perte de masse par dessiccation – La dessiccation du Plasma Humain Desséché, en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5 %.

Stérilité – Le produit final, après reconstitution, doit être stérile, lorsqu'il est étudié par une méthode bactériologique convenable.

Conservation – Le Plasma Humain Desséché doit être placé dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un flacon stérile scellé de façon à exclure tout micro-organisme et, autant que possible, toute humidité; il est protégé de la lumière et conservé à une température inférieure à 20° C.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 3).

3. Albumine Humaine et Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines

L'Albumine Humaine et les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines sont des préparations de la protéine qui constitue environ 60 % de la masse des protéines totales du plasma du Sang Humain Total.

La méthode de préparation est telle que le produit final satisfasse aux conditions décrites plus loin. Que le produit final soit liquide ou sec, la préparation, après addition d'un stabilisateur convenable, doit avoir été chauffée, à l'état liquide et dans le récipient final, à 60° C \pm 0,5° C pendant dix heures, afin d'inactiver l'agent causal de l'hépatite d'inoculation. Durant la préparation aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée.

Dans les préparations d'Albumine Humaine, 95% au moins de la masse des protéines doit être constituée par de l'albumine. Dans les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines, 85% au moins de la masse des protéines doit être constituée par de l'albumine. Les deux formes de préparations ne doivent pas contenir plus de 10 milligrammes d'immunoglobuline G de gramme de produit.

Si le produit final est lyophilisé, il doit contenir au moins 950 milligrammes de protéines par gramme de produit.

Les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines doivent avoir une concentration de 45 à 50 grammes en protéines totales par litre. Si l'Albumine Humaine est préparée en solution, elle doit avoir une concentration d'au moins 45 grammes en protéines totales par litre.

Solubilité du produit sec – Complètement soluble après adjonction de la quantité d'eau indiquée.

Stabilité – Des mesures comparatives de viscosité et de turbidité, ainsi que l'ultracentrifugation et l'électrophorèse, effectuées sur les solutions avant et après le chauffage, ne doivent fournir aucun indice de dénaturation des protéines dissoutes. Après chauffage à 57°C et agitation mécanique pendant 6 heures à cette température, la solution doit être entièrement libre de particules visibles.

Identification –

i) Les tests de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques indiquent que les deux produits contiennent seulement des protéines plasmatiques humaines.

ii) L'électrophorèse, pratiquée en migration libre dans des conditions acceptables et appropriées, montre que la fraction des protéines qui ont la mobilité du composant albuminique du plasma humain normal est au moins 95% de la masse pour les préparations d'Albumine Humaine ou d'au moins 85% pour les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines.

Teneur et concentration de sodium – La teneur de sodium de l'Albumine Humaine pauvre en sel ne doit pas excéder 0,61 millimole de sodium par gramme d'albumine. Dans les autres préparations d'Albumine Humaine et dans les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines, la concentration en sodium ne doit pas dépasser 0,15 mole par litre de solution ou de produit sec reconstitué.

Concentration de potassium – La concentration de potassium ne doit pas dépasser, dans l'Albumine Humaine et dans les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines, 2 millimoles par litre de solution ou de produit desséché reconstitué.

Acidité – Mesurée à la température de 15 à 25°C dans une solution diluée à une concentration de 10 grammes de protéines et 0,15 mole en chlorure de sodium par litre, le pH doit être $6,8 \pm 0,2$.

Perte de masse par dessiccation – S'il s'agit d'une préparation desséchée, la dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant par 0,02 mm. de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5 %.

Stérilité – Le produit final doit être stérile lorsqu'il est étudié par une technique bactériologique convenable.

Conservation – L'Albumine Humaine Desséchée doit être placée dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile scellé de façon à exclure les micro-organismes et l'humidité. Elle est protégée de la lumière et conservée à une température inférieure à 20° C.

Les solutions d'Albumine Humaine et les Solutions Stables de Protéines Plasmatiques Humaines doivent être conservées dans des récipients stériles, scellés de façon à exclure les micro-organismes. Elles sont protégées de la lumière et conservées à la température de 4° à 6°C.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 4). Pour les solutions, la date de préparation est la date de chauffage dans le récipient final.

4. Immunoglobuline Humaine Normale

L'Immunoglobuline Humaine Normale est une préparation de protéines plasmatiques provenant de Sang Humain Total et contenant les anticorps des adultes normaux. Elle est obtenue à partir du mélange du plasma liquide d'au moins 1000 donneurs.

Le procédé de préparation doit être tel que le produit satisfasse aux conditions prescrites plus loin, et tel que le produit final ne transmette pas l'hépatite d'inoculation. De plus la méthode de préparation doit être telle que les anticorps contenus dans le produit initial soient concentrés en quantité adéquate dans le produit final. Le procédé utilisé doit être considéré comme satisfaisant à cet égard, pour chaque préparation, en titrant les anticorps correspondant au moins à un virus et à une toxine bactérienne, dans le produit initial et dans le produit final. On choisira des anticorps pour lesquels il existe des méthodes de titrage éprouvées.

Durant la préparation, aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée; afin de maintenir la stérilité bactérienne et la stabilité du produit final, on peut lui ajouter un agent conservateur et un stabilisant appropriés.

Le produit final est délivré sous forme de solution dont la concentration en immunoglobuline doit être de 100 à 170 grammes par litre.

Identification

i) Les tests de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques indiquent que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.

ii) L'électrophorèse, utilisée en migration libre dans des conditions acceptables et appropriées, doit montrer qu'au moins 90% de la masse des protéines ont la mobilité du composant gamma des globulines du plasma humain normal.

Stabilité – Aucun signe visible de précipitation ou de turbidité ne doit exister dans la solution finale, avant et après chauffage à 37° C pendant 7 jours. Il est recommandé aussi de faire des contrôles d'ultra-centrifugation pour déterminer l'importance de la dégradation du produit en composants de poids moléculaire plus petit. La méthode utilisée doit être choisie parmi celles qui ont l'approbation de l'autorité nationale de contrôle.

Acidité – Le pH de la solution finale, mesuré à une température de 15 à 25°C après dilution à une concentration de 10 grammes en protéines par litre dans une solution de 0,15 mole chlorure de sodium par litre, doit être de $6,8 \pm 0,4$.

Stérilité – Le produit final doit être stérile lorsqu'il est examiné selon une méthode bactériologique convenable.

Conservation – Les solutions d'Immunoglobuline Humaine seront conservées dans un récipient stérile scellé de façon à exclure les micro-organismes, à l'abri de la lumière et à une température de 4° à 6°C.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 5). La date de préparation correspond à celle de l'introduction dans le récipient final.

5. Immunoglobulines Humaines Spécifiques

Les Immunoglobulines Humaines Spécifiques renferment des anticorps correspondant à des agents viraux ou bactériens déterminés. C'est pourquoi ces produits sont préparés à partir de mélanges d'un nombre limité de prélèvements.

Les exigences ci-incluses s'appliquent aux immunoglobulines humaines spécifiques suivantes:

- Immuno-globuline Humaine Anti-Tétanos
- Immuno-globuline Humaine Anti-Vaccin.

D'autres Immunoglobulines Humaines Spécifiques pourront être préparées; si une norme internationale existe, elles devront être contrôlées en fonction de cette norme, et leur activité devra être exprimée en unités internationales.

L'Immunoglobuline Humaine Anti-Vaccin doit contenir au moins 500 UI par ml d'anticorps anti-vaccin, tels qu'ils sont déterminés par une épreuve de neutralisation sur membrane chorio-allantoïde ou sur culture de tissus. L'immunoglobuline Humaine Anti-Tétanique doit contenir au moins 50 UI par ml d'antitoxine tétanique telle qu'elle est déterminée par une épreuve de neutralisation chez l'animal.

Les Immunoglobulines Humaines Spécifiques doivent en outre satisfaire aux exigences décrites au paragraphe 4. Immunoglobuline Humaine Normale.

Suivant le taux d'anticorps, la concentration en immunoglobuline de la solution finale variera entre 100 et 170 grammes par litre.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 5). En outre, l'étiquette devra indiquer l'activité exprimée en unités internationales dans les mêmes termes que pour l'étalon international ou préparation internationale de référence appropriée.

6. Fibrinogène Humain Desséché

Le Fibrinogène Humain Desséché est une préparation sèche renfermant le constituant soluble du plasma humain liquide qui, après addition de thrombine, est transformé en fibrine. La méthode de préparation utilisée doit être telle que le produit final satisfasse aux conditions prescrites plus loin, et telle qu'elle réduise le risque de transmission de l'hépatite d'inoculation. Les mélanges de plasma utilisés dans la préparation du fibrinogène doivent provenir d'aussi peu de prélèvements que possible.

Durant la préparation aucune substance antiseptique ou bactériostatique ne doit être ajoutée. Le produit final doit être lyophilisé.

Solubilité – Le produit sec doit être complètement soluble après addition de la quantité d'eau prescrite. Aucun précipité ne doit apparaître dans les 60 minutes qui suivent la reconstitution.

Identification

- i) Les essais de précipitation au moyen d'antisérums spécifiques doivent indiquer que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.
- ii) Le produit qui vient d'être reconstitué a la propriété de coaguler par addition de thrombine. Après addition de thrombine à une solution de Fibrinogène Humain dont la concentration a été ramenée à celle du plasma normal frais, la coagulation doit apparaître en un temps n'excédant pas le double du temps de coagulation du plasma normal frais après addition de thrombine.
- iii) Protéine coagulable. Pas moins de 50% de la masse des protéines totales doit être coagulable par la thrombine.

Perte de masse par dessiccation – La dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures, ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 0,5%.

Stérilité – Le produit final après reconstitution doit être stérile lorsqu'il est étudié par une méthode bactériologique appropriée.

Conservation – Le Fibrinogène Humain est placé dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un récipient stérile, scellé de façon à exclure les micro-organismes et autant que possible l'humidité; il est protégé de la lumière et conservé à la température recommandée.

Étiquetage – L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 6). La date de préparation est la date de la dissolution finale avant la lyophilisation.

7. Facteur VIII de coagulation humain congelé ou desséché

I. Qualifications requises des donneurs

Le donneur doit être en bonne santé et en particulier exempt de toute maladie transmissible selon les critères adoptés pour le plasma humain sec.

II. Exigences requises des préparations

Stérilité et atoxité – Le produit final doit être stérile et apyrogène. En cas de cryoprécipitation en sac plastique, le produit ne peut contenir de solvants organiques ou d'autres substances étrangères présentes dans le mélange réfrigérant; on préviendra le passage de tels produits à travers la paroi du sac plastique en plaçant celui-ci dans une seconde enveloppe imperméable durant la durée de l'immersion. Les risques de déchirures au cours de la conservation à l'état congelé en sac plastique seront réduits en disposant chaque sac dans une boîte protectrice.

Erythrocytes, leucocytes et plaquettes – Les conditions de centrifugation seront telles que les éléments figurés du sang soient éliminés aussi précocement et complètement que possible après le prélèvement.

Solubilité – L'addition de la quantité indiquée du solvant approprié doit entraîner la dissolution complète du produit desséché en moins de 30 minutes à 37°C. Il peut persister de petits agrégats de fibrinogène aisément dissociables.

Stabilité – La préparation conservée à 20°C ne peut présenter aucun signe de précipitation durant les trois heures qui suivent la dissolution.

Activité – La préparation reconstituée approchera la quantité minimale de facteur VIII indiquée, une unité correspondant à l'activité de 1 ml de plasma frais normal moyen, activité mesurée par une méthode approuvée par l'autorité nationale compétente.

Absence d'anticorps irréguliers et, si la préparation est destinée à des patients de n'importe quel groupe ABO, titre d'anticorps anti-A et anti-B non supérieur à 32.

Identification – Les tests de précipitation avec des antisérums spécifiques indiquent que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.

Perte de masse par dessiccation – Si le produit final est lyophilisé, la dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 1,5 %.

Conservation – Le facteur VIII humain doit être conservé à une température inférieure à -30°C pour la préparation congelée, inférieure à 5°C pour la préparation lyophilisée et à l'abri de la lumière. La préparation desséchée doit être conservée dans une atmosphère d'azote ou dans le vide, dans un flacon stérile, obturé de façon à exclure tout microorganisme et, autant que possible, toute humidité. La période de conservation ne doit pas excéder six mois à l'état congelé, un an à l'état desséché, à moins d'avoir fait à nouveau la preuve de l'acuité minimum requise.

III. Présentation

L'étiquette de la préparation doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 7).

8. Facteur IX de coagulation humain desséché

I. Qualifications requises des donneurs

Le donneur doit être en bonne santé et en particulier exempt de toute maladie transmissible selon les critères adoptés pour le plasma humain sec.

II. Exigences requises du concentré

Stériorité et atoxité – Le produit final éprouvé selon des méthodes appropriées doit être stérile, apyrogène, dépourvu d'effet respiratoire indésirable. L'absence d'effet vaso-dépressif est à tester chez le chien ou le chat.

Solubilité – L'addition de la quantité indiquée du solvant approprié doit entraîner la dissolution complète en 10 minutes à 37°C.

Activité thromboplastinique et absence de thrombine libre – Le temps de recalcification d'un plasma normal mesuré à 37°C en présence d'un volume égal de diverses dilutions du produit reconstitué ne peut être inférieur à 40 secondes. Le produit reconstitué et additionné d'un volume égal de fibrinogène (3g/l), ne peut pas coaguler durant 6 heures à 37°C.

Activité – La préparation reconstituée approtera la quantité minimale indiquée de facteur IX, une unité correspondant à l'activité de 1 ml de plasma frais normal moyen, activité mesurée par une méthode approuvée par l'autorité nationale compétente.

Rendement et stabilité in vivo La méthode de préparation doit être telle que l'administration intraveineuse rapide d'une dose de 50 unités par kilogramme de poids corporel, de plusieurs lots de produit chez plusieurs sujets, déterminé en l'absence d'inhibiteur spécifique et dans des conditions basales, causera une élévation moyenne après 15 minutes d'au moins 300 unités par litre de plasma, et la persistance après 24 heures d'une élévation moyenne d'au moins 60 unités par litre de plasma.

Identification – Les tests de précipitation avec des antisérums spécifiques indiquent que le produit contient seulement des protéines plasmatiques humaines.

Perte de masse par dessiccation – La dessiccation en présence d'anhydride phosphorique sous une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures ne doit pas provoquer une perte de poids supérieure à 1,5 %.

Conservation – Les préparations doivent être conservées desséchées à une température en dessous de 5°C. La période de conservation ne doit pas excéder 2 ans, à moins d'avoir fait une nouvelle fois la preuve de l'activité de la préparation.

III. Présentation

L'étiquette de la préparation doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 8).