

MEMORIAL

Journal Officiel
du Grand-Duché de
Luxembourg



MEMORIAL

Amtsblatt
des Großherzogtums
Luxemburg

RECUEIL DE LEGISLATION

A – N° 50

22 juin 1982

SOMMAIRE

Règlement ministériel du 3 juin 1982 concernant les matières enseignées ainsi que les modalités de l'examen d'aptitude pour la délivrance du premier permis de chasse	page 1174
Règlement ministériel du 9 juin 1982 portant modification du règlement ministériel du 15 mars 1979 fixant les conditions et taxes d'accès et d'utilisation des réseaux publics de transmission de données	1175
Règlement grand-ducal du 16 juin 1982 concernant l'octroi d'une aide à la consommation de beurre	1175
Règlement grand-ducal du 21 juin 1982 fixant des prix maxima à la consommation pour le lait de consommation, la crème fraîche et le beurre	1176
Convention européenne sur la protection des animaux d'abattage, signée à Strasbourg, le 10 mai 1979 – Ratification de la Suède et de la Norvège	1177
Convention européenne relative à la protection sociale des agriculteurs, signée à Strasbourg, le 6 mai 1974 – Ratification de l'Italie ..	1177
Convention sur l'obtention des preuves à l'étranger en matière civile ou commerciale, signée à La Haye, le 18 mars 1970 – Déclaration de la Finlande	1178
Convention relative à la signification et la notification à l'étranger des actes judiciaires et extrajudiciaires en matière civile ou commerciale, faite à La Haye, le 15 novembre 1965 – Adhésion de la Tchécoslovaquie.....	1178
Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine, signé à Paris, le 15 décembre 1958 – Modifications à apporter au Protocole et à ses Annexes.....	1179

Règlement ministériel du 3 juin 1982 concernant les matières enseignées ainsi que les modalités de l'examen d'aptitude pour la délivrance du premier permis de chasse.

*Le Ministre de l'agriculture, de la viticulture
et des eaux et forêts,*

Vu l'article 2 de la loi du 25 mai 1972 ayant pour objet de modifier et de compléter la législation sur la chasse;

Vu le règlement grand-ducal du 15 juillet 1980 concernant les conditions et modalités de l'examen d'aptitude pour la délivrance du premier permis de chasse;

Arrête:

Art. 1^{er}. Les matières enseignées dans les cours préparant à l'examen d'aptitude pour la délivrance du premier permis de chasse sont les suivantes:

- 1) Les espèces de gibier de nos régions: connaissance de la biologie et de l'écologie du gibier, ses maladies;
- 2) L'aménagement des territoires de chasse: L'amélioration des terrains de chasse, le nourrissage du gibier, gagnages, agrainages, inventaires du gibier et possibilité cynégétique des districts de chasse, équilibre des populations, dégâts causés par le gibier;
- 3) l'éthique de la chasse, l'exploitation des chasses: les modes, procédés et engins de chasse, l'affût, la battue, la chasse sous terre, la recherche du gibier, les réactions du gibier touché, le traitement et la conservation du gibier tiré.
- 4) Les armes de chasse: manipulation et tir aux armes de chasse, les fusils et leurs munitions, les carabines et leurs munitions, l'entretien des armes, les appareils de visée, les accessoires, les mesures de sécurité.
- 5) Les chiens de chasse: notions d'élevage et de dressage des chiens de chasse, les principales catégories et races de chiens de chasse, leur utilisation.
- 6) Législation sur la chasse: l'exercice du droit de chasse, le permis, la location des districts de chasse, le syndicat de chasse, les restrictions à la pratique de la chasse, le dédommagement des dégâts causés par le gibier, les chasses de police, les lâchers de gibier.
- 7) Notions d'écologie et de conservation de la nature: la protection de la faune et de la flore, la protection des oiseaux.
- 8) Notions d'agriculture et de sylviculture: les activités agricoles et forestières, leur influence sur le milieu naturel et le gibier, les dégâts causés aux cultures.

Art. 2. Les matières de l'examen d'aptitude ainsi que leur importance relative sont arrêtées comme suit:

- | | |
|---|-----------|
| a) Examen écrit | |
| 1) Les espèces de gibier, l'aménagement des chasses, l'éthique de la chasse et l'exploitation des chasses, les armes de chasse; | 40 points |
| 2) La législation sur la chasse, la conservation de la nature, l'agriculture et la sylviculture, les chiens de chasse; | 20 points |
| b) Examen oral et pratique concernant les matières sub a) | 30 points |
| c) Pratique des armes et tir de chasse | 30 points |

Total:	120 points
--------	------------

Le candidat ayant échoué dans la seule partie définie sub c) pourra se présenter à une deuxième session de tir dans la même année. En cas d'échec à la deuxième session, le candidat a échoué à l'examen.

Art. 3. Le présent règlement est publié au Mémorial.

Luxembourg, le 3 juin 1982.

*Le Ministre de l'agriculture,
de la viticulture
et des eaux et forêts,*
Camille Ney

Règlement ministériel du 9 juin 1982 portant modification du règlement ministériel du 15 mars 1979 fixant les conditions et taxes d'accès et d'utilisation des réseaux publics de transmission de données.

Le Ministre des Transports, des Communications et de l'Informatique,

Sur proposition du Directeur de l'Administration des Postes et Télécommunications;

Arrête:

Art. 1^{er}. L'article 2 du règlement ministériel du 15 mars 1979 fixant les conditions et taxes d'accès et d'utilisation des réseaux publics de transmission de données est modifié comme suit:

Sont abrogées

- la phrase à la fin du paragraphe B. 1) b) relative à la réduction des taxes sub a) et b)
- la dernière phrase du paragraphe B. 2).

Art. 2. Le présent règlement ministériel sera publié au Mémorial et entrera en vigueur le 1^{er} juillet 1982.

Luxembourg, le 9 juin 1982.

*Le Ministre des Transports,
des Communications
et de l'Informatique,*
Josy Barthel

Règlement grand-ducal du 16 juin 1982 concernant l'octroi d'une aide à la consommation de beurre.

Nous JEAN, par la grâce de Dieu, Grand-Duc de Luxembourg, Duc de Nassau;

Vu le règlement (CEE) n° 1269/79 en ce qui concerne les conditions de l'écoulement à prix réduit de beurre destiné à la consommation directe tel qu'il a été modifié en dernier lieu par le règlement (CEE) n° 1186/82 du Conseil du 18 mai 1982;

Vu le règlement grand-ducal du 25 octobre 1977 concernant l'octroi d'une aide à la consommation du beurre;

Vu l'article 27 de la loi du 8 février 1961 portant organisation du Conseil d'État et considérant qu'il y a urgence;

Sur le rapport de Notre Ministre de l'Agriculture, de la Viticulture et des Eaux et Forêts, de Notre Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes et de Notre Ministre des Finances et après délibération du Gouvernement en Conseil;

Arrêtons:

Art. 1^{er}. Pour la campagne laitière 1982/83, l'aide à la consommation directe du beurre est fixée comme suit:

- 1) période du 20 au 25 mai 1982: 22 frs par kg de beurre;
- 2) période du 26 mai 1982 jusqu'à la fin de la campagne laitière 82/83: 25,75 frs par kg de beurre.

Art. 2. L'article 1^{er}, alinéa 1^{er} ainsi que les articles 2 à 5 inclus du règlement grand-ducal du 25 octobre 1977 concernant l'octroi d'une aide à la consommation de beurre sont applicables à l'aide visée à l'article 1^{er} ci-dessus.

Art. 3. Le beurre ayant bénéficié de l'aide visée à l'article 1^{er} doit être consommé au Grand-Duché.

Art. 4. Notre Ministre de l'Agriculture, de la Viticulture et des Eaux et Forêts, Notre Ministre de l'Economie et des Classes Moyennes et Notre Ministre des Finances sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent règlement qui sera publié au Mémorial.

Château de Berg, le 16 juin 1982.

Jean

*Le Ministre de l'Agriculture,
de la Viticulture
et des Eaux et Forêts,
Camille Ney*

*Le Ministre de l'Economie et
des Classes Moyennes,
Colette Flesch*

*Le Ministre des Finances,
Jacques Santer*

Règlement grand-ducal du 21 juin 1982 fixant des prix maxima à la consommation pour le lait de consommation, la crème fraîche et le beurre.

Nous JEAN, par la grâce de Dieu, Grand-Duc de Luxembourg, Duc de Nassau;

Vu les articles 4 à 11 de la loi du 30 juin 1961 ayant pour objet:

1. d'habiliter le Grand-Duc à réglementer certaines matières;
2. d'abroger et de remplacer l'arrêté grand-ducal du 8 novembre 1944 portant création d'un Office des Prix;

Vu l'article 27 de la loi du 8 février 1961 portant organisation du Conseil d'Etat et considérant qu'il y a urgence;

Sur le rapport de Notre Ministre de l'Economie et des Classes Moyennes, et après délibération du Gouvernement en Conseil;

Arrêtons:

Art. 1^{er}. Sont fixés les prix maxima à la consommation suivants:

1. **Lait**, 3,5% de matière grasse,

	ex-magasin de détail	distribué de porte-à-porte
a) en vrac, le litre	19.00 F	20.00 F
b) en sachets plastics, le litre	20.50 F	21.00 F
c) en emballage perdu, le litre	23.00 F	23.50 F
d) en emballage perdu, le ½ litre	14.50 F	15.00 F
e) en emballage perdu, le ¼ litre	9.00 F	9.50 F

2. **Crème fraîche**, 33% de matière grasse,
- | | |
|---------------|----------|
| a) le litre | 106.00 F |
| b) le ½ litre | 54.50 F |
| c) le ¼ litre | 31.50 F |
| d) le ⅛ litre | 17.50 F |
3. **Beurre** de marque «Rosé», 1^{re} qualité,
- | | |
|-----------------------|---------|
| a) emballage de 500 g | 80.50 F |
| b) emballage de 250 g | 41.50 F |
| c) emballage de 125 g | 22.00 F |

Art. 2. Sont abrogés le règlement grand-ducal du 23 mai 1981 fixant des prix maxima à la consommation pour le lait de consommation et la crème fraîche, de même que le règlement grand-ducal du 19 janvier 1982 concernant les prix de vente maxima à la consommation du beurre.

Art. 3. Tout dépassement des prix maxima fixés à l'article 1^{er} sera recherché, poursuivi et puni conformément à l'article 11 de la loi du 30 juin 1961 portant création d'un Office des Prix.

Art. 4. Notre Ministre de l'Economie et des Classes Moyennes est chargé de l'exécution du présent règlement grand-ducal qui sera publié au Mémorial.

Château de Berg, le 21 juin 1982.

Jean

*Le Ministre de l'Economie
et des Classes Moyennes,
Colette Flesch*

Convention européenne sur la protection des animaux d'abattage, signée à Strasbourg, le 10 mai 1979. – Ratification de la Suède et de la Norvège.

(Mémorial 1980, A, p. 459 et ss.
Mémorial 1982, A, p. 33).

Il résulte d'une notification du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe qu'aux dates respectives des 26 février et 12 mai 1982 la Suède et la Norvège ont ratifié la Convention désignée ci-dessus.

Conformément à son article 20.3, la Convention entrera en vigueur pour la Suède le 27 août 1982 et pour la Norvège le 13 novembre 1982.

Convention européenne relative à la protection sociale des agriculteurs, signée à Strasbourg, le 6 mai 1974. – Ratification de l'Italie.

(Mémorial 1976, A, p. 1477 et ss.
Mémorial 1977, A, p. 518
Mémorial 1979, A, p. 1100
Mémorial 1981, A, p. 1930).

Il résulte d'une notification du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe qu'en date du 22 avril 1982 l'Italie a ratifié la Convention désignée ci-dessus.

Au moment du dépôt de l'instrument de ratification, le Gouvernement italien a fait la déclaration suivante:

«Le Gouvernement italien étend le bénéfice de la Convention européenne relative à la protection sociale des agriculteurs à tous les ressortissants des autres Parties contractantes résidant en Italie, sous condition de réciprocité.»

Conformément à son article 15.3, la Convention entrera en vigueur le 23 juillet 1982.

Convention sur l'obtention des preuves à l'étranger en matière civile ou commerciale, signée à La Haye, le 18 mars 1970. – Déclaration de la Finlande.

(Mémorial 1977, A, pp. 400 et ss., 1504 et ss.

Mémorial 1978, A, pp. 1210 et 1211, 2070 et 2071, 2549 et 2550

Mémorial 1979, A, pp. 495, 734, 909, 1061 et 1062, 1362, 1422 et 1423, 1472, 2362

Mémorial 1980, A, pp. 26, 110 et 111, 853 et 854, 942, 1047, 1559 et 1560, 2005 et 2006

Mémorial 1981, A, pp. 575, 798, 878 et ss., 1226).

Il résulte d'une notification de l'Ambassade des Pays-Bas que le Ministère des Affaires Etrangères néerlandais a reçu le 1^{er} avril 1982 une note de l'Ambassade de Finlande, datée du 31 mars 1982, par laquelle il a été déclaré que le Ministère de la Justice finlandais sera l'autorité centrale de Finlande qui assumera la charge de recevoir les commissions rogatoires prévue à l'article 2 de la Convention à partir du 1^{er} juin 1982.

Convention relative à la signification et la notification à l'étranger des actes judiciaires et extrajudiciaires en matière civile ou commerciale, faite à La Haye, le 15 novembre 1965. – Adhésion de la Tchécoslovaquie.

(Mémorial 1975, A, p. 322 et ss., pp. 897 et 898

Mémorial 1977, A, p. 227 et ss.

Mémorial 1978, A, pp. 1070, 1393

Mémorial 1979, A, pp. 1217 et 1218

Mémorial 1980, A, pp. 349, 1048

Mémorial 1981, A, pp. 1312, 1911

Mémorial 1982, A, pp. 34, 1131).

Il résulte d'une notification de l'Ambassade des Pays-Bas qu'en date du 23 septembre 1981 la Tchécoslovaquie a adhéré à la Convention désignée ci-dessus.

Au moment du dépôt de son instrument d'adhésion, la Tchécoslovaquie a fait les déclarations suivantes:

- conformément à l'article 8 de la Convention sur le territoire de la République Socialiste Tchécoslovaque, les actes judiciaires ne peuvent pas être signifiés ou notifiés directement par les soins des agents diplomatiques ou consulaires d'un autre Etat contractant sauf si l'acte doit être signifié ou notifié à un ressortissant de l'Etat d'origine;
- conformément à l'article 10 de la Convention sur le territoire de la République Socialiste Tchécoslovaque, les actes judiciaires ne peuvent être signifiés ou notifiés d'un autre Etat contractant ni par la voie de la poste ni par les officiers ministériels, fonctionnaires ou autres personnes compétentes;

- conformément à l’alinéa 2 de l’article 15 de la Convention, les juges tchécoslovaques peuvent statuer aussi dans le cas où les conditions prévues à l’alinéa premier de l’article 15 de la Convention n’ont pas été réunies;
- les dispositions de l’article 29 de la Convention concernant l’extension de la validité de la Convention aux territoires que les Etats contractants représentent sur le plan international sont en contradiction avec la Déclaration de l’Assemblée Générale de Nations Unies sur l’octroi de l’indépendance aux pays et aux peuples coloniaux, en date du 14 décembre 1960 et que pour cette raison, la République Socialiste Tchécoslovaque ne se considère pas liée par lesdites dispositions.

Par une note en date du 31 mars 1982, reçue au Ministère des Affaires Etrangères le 1^{er} avril 1982, l’Ambassade de la République Socialiste Tchécoslovaque a communiqué ce qui suit au sujet de la déclaration citée ci-dessus concernant l’article 29 de la Convention:

Cette déclaration ne peut pas être considérée comme une réserve, puisqu’elle ne poursuit pas d’objectifs différents de ceux de la déclaration similaire faite lors de la ratification de la Convention sur l’obtention des preuves à l’étranger en matière civile ou commerciale, quoique la formulation choisie soit différente.

Par cette déclaration, la République Socialiste Tchécoslovaque exprime son désaccord de principe sur le statut des colonies et autres territoires dépendants, qui est en contradiction avec la Déclaration de l’Assemblée Générale de l’O.N.U. sur l’indépendance accordée aux pays et peuples coloniaux, en date du 14 décembre 1960.

La République Socialiste Tchécoslovaque n’a cependant pas l’intention d’exclure du champ d’application de la Convention les relations avec les territoires auxquels la validité de la Convention a été étendue conformément à son article 29.

Le Gouvernement tchécoslovaque a fait savoir qu’il a désigné comme autorités prévues aux articles 2, 6 et 9 de la Convention, les autorités suivantes:

- avec la compétence pour la République Socialiste Tchèque: Ministère de la Justice de la République Socialiste Tchèque 128 10 Praha 2, Vyšehradská 16;
- avec la compétence pour la République Socialiste Slovaque: Ministère de la Justice de la République Socialiste Slovaque 883 11 Bratislava, Suvorovova 12.

Conformément à son article 28, alinéa 3, la Convention est entrée en vigueur pour la Tchécoslovaquie le 1^{er} juin 1982.

Accord européen relatif à l’échange de substances thérapeutiques d’origine humaine, signé à Paris, le 15 décembre 1958. – Modifications à apporter au Protocole et à ses Annexes.

- (Mémorial 1961, A, pp. 156, 839
- Mémorial 1965, A, pp. 21, 1803
- Mémorial 1966, A, p. 567
- Mémorial 1967, A, p. 525 et ss.
- Mémorial 1969, A, pp. 1271, 2007
- Mémorial 1970, A, p. 1180 et ss.
- Mémorial 1973, A, p. 1476 et ss.
- Mémorial 1978, A, p. 1074 et ss.)

Il résulte d’une notification du Secrétaire Général du Conseil de l’Europe, faite conformément à l’article 10, paragraphe d, de l’Accord désigné ci-dessus, qu’au cours de la 318^e réunion tenue à Strasbourg du 28 au 30 avril 1980, les représentants au Comité des Ministres du Conseil de l’Europe ont adopté des amendements au texte du Protocole à l’Accord désigné ci-dessus.

Le procès-verbal y relatif, établi à Strasbourg le 19 avril 1982, est reproduit ci-après.

PROCÈS-VERBAL DU SECRÉTAIRE GÉNÉRAL

comportant le texte révisé du Protocole à l'Accord européen
relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine et des Annexes audit Protocole

PROCÈS-VERBAL DU SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DU CONSEIL DE L'EUROPE

Considérant que le quatrième alinéa de l'article 4 de l'Accord européen du 15 décembre 1958 relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine énonce que le Protocole et ses annexes pourront être modifiés ou complétés par les Gouvernements des Parties audit Accord ;

Considérant que les représentants au Comité des Ministres du Conseil de l'Europe des Gouvernements de la Belgique, de Chypre, du Danemark, de la France, de la République Fédérale d'Allemagne, de la Grèce, de l'Irlande, de l'Italie, du Liechtenstein, du Luxembourg, de Malte, des Pays-Bas, de la Norvège, de la Suède, de la Suisse, de la Turquie et du Royaume-Uni, Parties contractantes audit Accord, ont adopté au cours de la 318^e réunion tenue au niveau des Délégués des Ministres à Strasbourg du 28 au 30 avril 1980, des amendements au texte du Protocole à l'Accord, concernant l'adjonction de conditions spéciales des concentrés de globules rouges humains,

**Le Secrétaire Général certifie,
par les présentes, ce qui suit :**

Le texte ci-après constitue le Protocole à l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine.

PROTOCOLE A L'ACCORD EUROPEEN
RELATIF A L'ECHANGE DE SUBSTANCES THERAPEUTIQUES
D'ORIGINE HUMAINE



PREMIERE PARTIE
CONDITIONS GENERALES

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.

IIème PARTIE
CONDITIONS SPECIALES

1. 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
- (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.

Etiquetage - 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".

1 bis. 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 élevée 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.

Etiquetage - L'étiquette du récipient doit donner toutes les informations demandées sur l'étiquette modèle (Annexe 2 bis). 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 sur-nageant 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'hémagglutinines 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 pré-

paré 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 ± 0,5°C pendant 10 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'ultra-centrifugation 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 des deux préparations doit être de $6,8 \pm 0,2$.

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 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 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 du Sang Humain Total et contenant les anticorps des adultes normaux. Elle est obtenue à partir du mélange du plasma liquide d'au moins 1000 donateurs.

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.

Etiquetage - 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 seront 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-Vaccine.

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-Vaccine 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 appropriés.

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 apportera 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'activité 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

Stérilité 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 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 (3 g/l), ne peut pas coaguler durant 6 heures à 37°C.

Activité - La préparation reconstituée apportera la quantité minimale indiquée de facteur IX, 1 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 sur des antisérums spécifiques indiquent que le produit contient uniquement 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).

ANNEXE I AU PROTOCOLE

CONSEIL DE L'EUROPE

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

Certificat

(Article 4)

A NE PAS DETACHER DE L'ENVOI

..... 19.....
(lieu) (date)

Nombre de
colis

Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge

.....

.....
préparé sous la responsabilité de

Désignation

.....
.....

.....
organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux spécifi-

N° des lots

.....
.....
.....
.....

cations du Protocole à l'Accord et qu'il peut être délivré immé-
diatement au destinataire (nom et lieu)

(cachet)

(signature)

(titre)

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

1. Nom et adresse du producteur) :

2. Sang Humain Total

3. Numéro de référence) :

4. Groupe sanguin) :

5. Groupe Rh) :

6. ml (solution anticoagulante

..... g glucose/l

..... mole (citrate disodique/l

..... ml (de sang

7. Titre d'iso-hémolysines) (déterminé

(non déterminé

8. Date de prélèvement) :

Date de péremption) :

9. Conserver de 4° à 6°C.

10. Ne pas utiliser en cas de signe visible quelconque d'altération.

CONSEIL DE L'EUROPE

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

1. Nom et adresse du producteur) :
2. Concentré de globules rouges humains
3. Numéro de référence) :
4. Groupe sanguin) :
5. Groupe Rh) :
6. ... ml préparé à partir de ... ml de sang
7. Volume et composition de l'anti-coagulant utilisé) :
8. Date de prélèvement) :
Date de préparation) :
Date de péremption) :
9. Conserver de 2° à 6° C.
10. Soluté artificiel ajouté) volume :

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

1. Nom et adresse du producteur) :
 2. Plasma Humain Dèsséché
 3. Numéro de référence) :
 4. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.
 5. Le plasma reconstitué contient :
..... g glucose/l
.....mole (citrate disodique / l
..... g/l (concentration de protéines (au moins)
 6. Nombre de prélèvements individuels dans le mélange) :
 7. Date de préparation) :
Date de péremption) :
8. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20°C.
 9. A utiliser immédiatement après la reconstitution.

CONSEIL DE L'EUROPE

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

1. Nom et adresse du producteur)
2. Albumine Humaine Desséchée
3. Numéro du lot) :
4. Albumine) g
Stabilisateur) nature, g/l (en solution reconstituée
Sodium mmol/g (d'albumine
5. Date de préparation) :
Date de péremption) :
6. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.

7. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20°C.

8. A injecter immédiatement après reconstitution.

CONSEIL DE L'EUROPE

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

1. Nom et adresse du producteur) :

2. Solution d'Albumine Humaine) ml

3. Numéro du lot) :

4. Albumine) g/ l
Stabilisateur) nature, g/l
Sodium : mmol/g (d'albumine

5. Date de préparation) :
Date de péremption) :

- 6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6°C.

- 7. A injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt.

CONSEIL DE L'EUROPE

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

1. Nom et adresse du producteur) :
2. Solution Stable de Protéines Plasmatisques Humaines) ml
3. Numéro du lot) :
4. Albumine) g/l
Stabilisateur) nature, g/l
Sodium : mmol/l
5. Date de préparation) :
Date de péremption) :

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6°C.7. A injecter seulement si le liquide est clair et sans dépôt. |
|--|

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

1. Nom et adresse du producteur) ;
2. Immunoglobuline Humaine Normale
3. Numéro du lot) ;
4. Protéines totales) g/l
Autres substances ajoutées) nature, g/l
Volume total) ml
5. Date de préparation) ;
Date de péremption) ;

6. Protéger de la lumière et conserver de 4° à 6°C.

7. Ne pas injecter par voie intraveineuse.

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

1. Nom et adresse du producteur) :
 2. Fibrinogène Humain Desséché
 3. Numéro du lot) :
 4. Protéine coagulable) g
Autres substances ajoutées) nature, g/l (de la solution reconstituée
 5. Date de préparation) :
Date de péremption) :
 6. Reconstituer avec ml d'eau distillée, stérile et apyrogène.
 7. Nombre de prélèvements individuels dans le mélange)
8. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 20° C.
 9. A injecter immédiatement après la reconstitution.

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

1. Nom et adresse du producteur) :
2. Facteur VIII de coagulation humain congelé
Facteur VIII de coagulation humain desséché ou :

- Méthode de préparation) :
3. Numéro du lot) :
4. Quantité minimale de facteur VIII, quantité de protéines totales, nature et quantité de toute substance ajoutée
5. Nature et volume du solvant) :
6. Nombre de donateurs par lot) :

7. Titre des hémagglutinines non supérieur à I : 32 Groupe sanguin ABO	ou
---	----

8. Date de préparation) :
9. Date de péremption) :

10. Protéger de la lumière et conserver congelé à une température inférieure à - 30 ° C ou desséché à une température inférieure à 5 ° C.
11. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse ou au plus tard après 3 heures de conservation à 20° C.

CONSEIL DE L'EUROPE

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

1. Nom et adresse du producteur) ;
 2. Facteur IX de coagulation humain desséché :
Autres facteurs de coagulation présents :

 - Méthode de préparation) ;
 3. Numéro du lot) ;
 4. Quantité minimale de facteur IX, quantité de protéines totales, nature et quantité de toute substance ajouter :

 5. Nature et volume du solvant) ;
 6. Nombre de donateurs par lot) ;
 7. Date de préparation) ;
 8. Date de péremption) ;
9. Protéger de la lumière et conserver à une température inférieure à 5° C.
 10. Après reconstitution du produit, injecter immédiatement par voie intraveineuse

CONSEIL DE L'EUROPE

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

1. Nom et adresse du producteur () :

2. Eau distillée, stérile et apyrogène

Pour la reconstitution du Plasma Humain Desséché
de l'Albumine Humaine Desséchée
du Fibrinogène Humain Desséché
ou des Facteurs VIII et IX humains de coagulation desséchés

3. Quantité) ml

CONSEIL DE L'EUROPE

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

1. Nom et adresse du producteur) :

2. Dispositif à Injection
Giving-set

Dispositif pour l'administration du Sang Humain Total, du Plasma Humain Desséché Reconstitué, de l'Albumine Humaine, des Solutions Stables de Protéines Plasmatisques Humaines, du Fibrinogène Humain ou du Facteur VIII de coagulation humain congelé ou desséché ou du Facteur IX de coagulation humain desséché.

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

**INNOCUITE DES APPAREILLAGES DE TRANSFUSION SANGUINE
EN MATIERE PLASTIQUE**

I. Essais chimiques

Les essais sont à effectuer sur les appareillages de transfusion sanguine en matière plastique. Ces appareillages se composent de deux catégories principales d'éléments :

- (1) des récipients en matière plastique destinés à la collecte, à la séparation et à la conservation du sang et des produits sanguins;
- (2) un équipement en matière plastique pour le prélèvement et l'administration du sang.

Le matériel sera soumis aux essais après avoir été stérilisé selon la méthode qui sera employée pour la stérilisation définitive de l'appareillage. Ce matériel comprendra :

- 1) la matière plastique employée pour fabriquer les récipients,
- 2) les tuyaux se trouvant dans les récipients,
- 3) l'équipement de prélèvement et d'administration du sang.

Les récipients doivent être soumis aux essais avant leur remplissage avec la solution anticoagulante. Cependant, si les essais sont effectués sur des récipients qui ont été remplis avec la solution anticoagulante, les essais-limite sur la solution anticoagulante elle-même, prescrits au chapitre III doivent être pris en considération lors de l'évaluation des résultats des essais auxquels le récipient a été soumis.

Le fabricant d'appareillage de transfusion est tenu de dévoiler aux autorités sanitaires compétentes la formulation détaillée de la ou des matières plastiques et de toute autre substance utilisée pour la fabrication de l'appareillage, ainsi que d'indiquer l'origine des composés entrant dans la fabrication de la ou des matières,

leur méthode de fabrication (ou, à défaut, les numéros de référence composés), les méthodes détaillées de fabrication de l'appareillage, la nature de tout additif et adhésif employés en cours de production, ainsi que le mode de stérilisation. Aucune modification ne peut être apportée aux données ci-dessus si elle n'a pas été communiquée au préalable à l'autorité sanitaire compétente et approuvée par elle.

Chaque lot de matière première utilisée pour la fabrication de l'appareillage est identifié¹ par un numéro qui est consigné par le fabricant, en même temps que les numéros d'identification de tous les lots d'appareillages de transfusion fabriqués à partir de cette matière première et les résultats de toutes les analyses auxquelles ils ont été soumis.

Toutes les précautions possibles doivent être prises pour diminuer les risques de contamination accidentelle à chaque stade de fabrication.

A. Préparation de l'extrait et de la substance témoin

(a) Pour effectuer un essai complet tel qu'il est décrit ci-dessous, on utilise 1.250 cm² de matière plastique (surface totale des deux faces d'un échantillon constitué par une feuille de matière plastique dont chaque face mesure 625 cm²). L'échantillon qui ne porte aucune indication écrite ou étiquette doit être découpé en morceaux de 10 cm² au maximum.

La longueur (L) en cm des tuyaux est calculée comme suit :

$$L = \frac{1250}{3,14 (D_1 + D_2)}$$

D₁ = diamètre intérieur en cm

D₂ = diamètre extérieur en cm

Les tuyaux doivent être découpés dans le sens de la longueur, en tronçons de 10 cm environ. Pour l'extraction on utilise 10 ml d'eau par 50 cm².

(b) Les morceaux de pellicule ou de tuyau en matière plastique doivent être introduits dans un récipient de verre borosilicaté avec 250 ml d'eau distillée apyrogène provenant d'un alambic efficace muni de surfaces de condensation et de tubes de captage en verre¹. L'ouverture du récipient est recouverte d'un becher renversé et le récipient est ensuite réchauffé dans la vapeur saturée à 110° C pendant 30 minutes (dans l'autoclave) et rapidement refroidi à la température de la pièce, puis le volume est porté à 250 ml par addition d'eau distillée apyrogène. Il n'est pas nécessaire de tenir compte d'une éventuelle légère adhérence entre les échantillons de matière plastique.

1. Dans le cas de matières plastiques qui ont été en contact avec une solution anticoagulante, les morceaux devraient être introduits d'abord dans un récipient semblable contenant de l'eau distillée froide (100 ml), qui est agité plusieurs fois. Cette opération doit être répétée une fois encore.

Au lieu d'être chauffées dans un autoclave, les matières plastiques sensibles à la chaleur peuvent être chauffées à 70° pendant 72 heures.

Une solution témoin correspondante est préparée sans les matières plastiques.

B. Essais sur l'extrait

1. Matières oxydables

A 20 ml de l'extrait contenus dans une fiole Erlenmeyer de verre borosilicaté, ajoutez 20 ml de solution de 2 millimoles de permanganate de potassium par litre et 1,0 ml d'acide sulfurique de 1 mole par litre, et faites bouillir le mélange pendant 3 minutes, 'Refroidissez la solution rapidement et ajoutez 100 mg d'iodure de potassium et 5 gouttes de solution d'amidon. Titrez par une solution de 10 millimoles de thiosulfate de sodium par litre en effectuant un titrage parallèle avec la solution témoin. 'La différence entre la quantité de thiosulfate utilisée dans les deux titrages ne dépasse pas 2,00 ml d'une solution de 10 millimoles thiosulfate de sodium par litre

2. Chlorure

L'extrait satisfait à un essai-limite approprié pour les chlorures correspondant à un maximum de 11,2 µmoles de chlorure par litre.

3. Ammoniaque

L'extrait satisfait à un essai-limite approprié pour l'ammoniaque correspondant à un maximum de 120 µmole de NH₃ par litre. '

4. Acide phosphorique - phosphate

L'extrait satisfait à l'essai-limite des phosphates.

Essai-limite des phosphates

Faites évaporer 25 ml de l'extrait presque à sec dans une fiole Kjeldahl, refroidissez le résidu, ajoutez 2 gouttes d'acide sulfurique et 1 ml d'acide nitrique, chauffez le mélange jusqu'à dégagement de vapeurs blanches et refroidissez. Ajoutez une goutte d'acide perchlorique et chauffez doucement pendant une demi-heure. Refroidissez le résidu et ajoutez de l'eau pour obtenir 25 ml, 'Transvasez 10 ml de la solution dans une fiole de titrage de 25 ml, ajoutez 8 ml de solution de molybdate d'ammonium - acide sulfurique et 2 ml d'une solution d'une concentration de 100 grammes d'acide ascorbique par litre récemment préparée. 'Chauffez au bain-marie à 50 °C pendant 30 minutes, refroidissez le mélange à 25 ml. 'La coloration verte ou bleue de la solution n'est pas plus intense que celle obtenue en traitant 25 ml de la solution témoin de la même façon. '

5. Réaction

10 ml de l'extrait ne prennent pas une coloration rouge par addition de deux gouttes de solution de phénolphtaléine et n'exigent pas plus de 0,4 ml de solution de 10 millimoles d'hydroxyde de sodium par litre pour donner une coloration rouge.

Après élimination de cette coloration par addition de 0,8 ml de solution de 10 millimoles d'acide chlorhydrique par litre, l'addition de 5 gouttes de solution de rouge de méthyle donne une coloration rouge ou rouge-orangée.

6. Résidu à l'évaporation

Faites évaporer 100 ml de l'extrait à sec au bain-marie et séchez à 105° C jusqu'à poids constant. Le résidu ne pèse pas plus de 5,0 mg.

7. Limpidité et couleur

L'extrait, observé à travers une épaisseur de 5 cm, est limpide et incolore lorsqu'il est comparé à la solution témoin.

8. Saveur et odeur

Comparé à la solution témoin, l'extrait est inodore et sans saveur.

9. Eléments spéciaux

L'extrait satisfait aux essais-limite appropriés pour

(i) l'un quelconque des éléments suivant : arsenic, chrome, cuivre, plomb, silicium, argent et étain, correspondant à 1,0 µg/g

(ii) le cadmium correspondant à 0,1 µg/g

10. Résidu à l'incinération

1,0 g des matières plastiques, incinéré à poids constant, ne doit pas laisser de résidu dépassant 1 mg.

11. Métaux lourds

Dissolvez le résidu à l'incinération dans une quantité minimum de solution de 2 moles d'acide chlorhydrique par litre en chauffant, le cas échéant. Effectuez un essai-limite approprié pour les métaux lourds. La matière plastique satisfait à une limite ne dépassant pas 5 microgrammes par gramme, calculée comme Pb.

II. Analyses biologiques

(1) La recherche d'un excès de toxicité sera effectué lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des flacons et des dispositifs de prélèvement et d'injection, à l'aide de l'extrait A, et pour chaque nouveau lot de matières de la formulation approuvée, à l'aide de l'extrait B, selon la procédure prescrite dans la pharmacopée nationale ou toute autre méthode approuvée par l'autorité nationale chargée du contrôle (la composition des extraits A et B est indiquée dans la note ci-dessous).

(2) Le contrôle d'apyrogénéité sera effectué lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des flacons et des dispositifs de prélèvement et d'injection, à l'aide de l'extrait A, et pour chaque nouveau lot de matières de la formulation approuvée, à l'aide de l'extrait C, et lors du contrôle courant des flacons et des dispositifs de prélèvement et d'injection, à l'aide de l'extrait C, selon la procédure prescrite dans la pharmacopée nationale ou toute autre méthode approuvée par l'autorité nationale chargée du contrôle.

L'incidence des contrôles d'apyrogénéité, à l'aide de l'extrait C, sera déterminée par l'autorité nationale chargée du contrôle.

(La composition des extraits A et C est indiquée dans la note ci-dessous).

(3) L'analyse des effets hémolytiques dans un système tamponné sera effectuée lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des récipients et de l'équipement pour le prélèvement et l'administration du sang et portera sur chaque nouveau lot de matière répondant aux formulations approuvées, à l'aide de l'extrait exposé sous I. A ci-dessus. (Pour la méthode et les limites acceptables, voir appendice à la présente annexe).

(4) Un test de survie *in vivo* des globules rouges sera effectué lors de l'analyse initiale des formulations des matières plastiques destinées à la fabrication des flacons de sang. Si quelque modification est apportée à la formulation convenue, le test est répété. (Voir les méthodes proposées et les limites acceptables figurant à l'appendice de la présente annexe).

Note

Extrait A : ajouter à l'extrait décrit sous I.A ci-dessus du chlorure de sodium apyrogène jusqu'à obtention finale d'une concentration de 9 grammes de chlorure de sodium par litre.

Extrait B :

Appareil de transfusion : remplir un appareil de transfusion, aussi complètement que possible, d'une solution stérile et apyrogène de 9 grammes chlorure de sodium par litre, en fixer les extrémités et immerger complètement l'appareil ainsi rempli pendant une heure dans de l'eau maintenue à 85 °C. Recueillir le contenu de l'appareil.

Récipient en matière plastique : si le récipient est rempli d'une solution anticoagulante, il convient de le vider et de le rincer deux fois avec 250 ml d'eau distillée stérile et apyrogène à une température de 20 °C Remplir le récipient de 100 ml de solution stérile et apyrogène de 9,0 grammes chlorure de sodium par litre, le boucher soigneusement et l'immerger pendant une heure en position horizontale dans de l'eau maintenue à 85 °C. Recueillir le contenu du récipient.

Extrait C :

Appareil de transfusion : passer 40ml de solution de chlorure de sodium stérile et apyrogène d'une concentration de 9,0 grammes par litre, à température ambiante, à travers 10 appareils de transfusion au moins, à raison de 10 ml environ par minute et recueillir l'effluent. Analyser la solution ainsi obtenue.

Réceptif en matière plastique : vider le réceptif : passer 100 ml de solution stérile et apyrogène de 9,0 grammes chlorure de sodium par litre à température ambiante, à travers les tuyaux de captage de quatre réceptifs en matière plastique au moins, laisser reposer dans les réceptifs pendant 10 minutes et recueillir l'effluent par évacuation à travers les tuyaux de transfert.

III). *Réceptif en matière plastique contenant un anticoagulant* (Voir paragraphe III).

APPENDICE

ANALYSE BIOLOGIQUE : LIMITES ET METHODES

A. Analyse concernant la recherche d'un excès de toxicité

(Voir II, 1 de l'annexe ci-dessus) : limite prescrite dans la pharmacopée nationale.

B. Analyse concernant le contrôle d'apyrogénéité

(Voir II, 2 de l'annexe ci-dessus) : limite prescrite dans la pharmacopée nationale.

C. Analyse des effets hémolytiques dans un système tamponné

(Voir II, 3 de l'annexe ci-dessus) :

(a) Limite :

Une solution de 5,0 grammes de chlorure de sodium par litre ne doit pas donner de valeur d'hémolyse supérieure à 10% et la valeur d'hémolyse d'une solution salée de 4,0 grammes de chlorure de sodium par litre ne doit pas différer de plus de 10% de la valeur obtenue avec la solution-témoin correspondante.

(b) Méthode :

A partir de la solution tampon-mère pour hémolyse, on prépare trois solutions : 30 ml de la solution-mère et 10 ml d'eau (solution a_o), 30 ml de la solution-mère et 20 ml d'eau (solution b_o) et 15 ml de la solution-mère et 85 ml d'eau (solution c_o).

Dans trois tubes à centrifugation (1, 2 et 3), on ajoute 1,40 ml d'extrait. Dans le tube 1, on ajoute 0,10 ml de solution a_o , dans le tube 2, 0,10 ml de solution b_o et dans le tube 3, 0,10 ml de solution c_o ; on obtient donc des solutions salées correspondant à une concentration de 5,0 (tube 1), de 4,0 (tube 2) et de 1,0 gramme de chlorure de sodium par litre (tube 3), en ce qui concerne l'action osmotique de l'électrolyte on ajoute dans chaque tube 20 μ l de sang humain épariné, frais et bien homogénéisé. Les tubes sont placés dans un bain-marie à 30 °C (\pm 1 °C) pendant 40 minutes.

Puis on prépare trois solutions contenant 3,0 ml de a_0 et 12,0 ml d'eau (solution a_1); 4,0 ml de b_0 et 11,0 ml d'eau (solution b_1) et 4,75 ml de b_0 et 10,25 ml d'eau (solution c_1).

Dans le tube 1, on met 1,50 ml de a_1 , dans le tube 2, 1,50 ml de b_1 et dans le tube 3, 1,50 ml de c_1 . Les tubes sont alors centrifugés 5 minutes entre 2.000 et 2.500 t.p.m. dans une centrifugeuse "swing-out". En même temps, des solutions-témoins dans lesquelles l'extrait est remplacé par de l'eau sont préparées pour chaque concentration.

L'extinction à 540 nm due à la couche liquide est mesurée. Comme référence on utilise la solution tampon-mère pure. La valeur de l'hémolyse en % est calculée par la formule suivante :

$$\frac{E_{\text{exp}}}{E_{100\%}} \times 100$$

où $E_{100\%}$ = extinction pour une solution d'une concentration de 1,0 gramme chlorure de sodium par litre

E_{exp} = extinction pour respectivement des solutions d'une concentration de 4,0 grammes et 5,0 grammes chlorure de sodium par litre

Solution tampon-mère pour mesurer le taux d'hémolyse

90,0 g de chlorure de sodium, 13,7 g de phosphate disodique anhydre et 1,90 g de phosphate monosodique anhydre sont dissous dans de l'eau distillée, dont on ajuste le volume à 1000,0 ml.

D. Test de survie in vivo des globules rouges

(Voir II, 4 de l'annexe ci-dessus) :

(a) Limite :

Au moins 70 % des globules rouges dans le sang humain complet en présence d'une solution anticoagulante ACD, après une conservation de 21 jours à 4-6 °C, doit avoir survécu 24 heures après la transfusion. Ceci peut être déterminé selon une des méthodes proposées sous (b) ci-après

(b) Méthodes proposées :

1. Méthode de ISO/TC/76/WGD/3, App.E.
2. Ashby Technique - Ashby, W. The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man. J. Exp. Med. 29: 267-82. 1919.
Young, L.E., Platzer, R.F., and Rafferty, J.A. Differential agglutination of human erythrocytes. J. Lab. Clin. Med. 32 : 489-501, 1947.

3. The Gibson-Scheitlin method - Gibson, J.G. and Scheitlin, W.A. A method employing radio-active chromium for assaying the viability of human erythrocytes returned to the circulation after refrigerated storage.
J. Lab. Clin. Med. 46: 679-88, 1955.
4. The Strumia method - Strumia, M.M., Taylor, L., Sample A.B., Colwell, L.S. and Dugan, A. Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with Cr51.
Blood 10 : 429-40, 1955.
5. Cr⁵¹-I¹²⁵ technique - Button, L.N., Gibson, J.G. and Walter, C.W. Simultaneous determination of the volume of red cells and plasma for survival studies of stored blood.
Transfusion 5 : 143-148, 1965.
6. Recommended Method for Radioisotope Red Cell Survival Studies Brit. J. Haemat. 21 : 241, 1971.

III. Prescriptions relatives à la solution anticoagulante contenue dans les récipients en matière plastique

Chaque récipient doit contenir la quantité de solution anticoagulante spécifiée sur l'étiquette pour le volume de sang à prélever; la formulation de cette solution doit être celle qui est indiquée sur l'étiquette pour ledit volume de sang.

La solution anticoagulante et/ou les produits qui entrent dans sa préparation doivent satisfaire aux exigences de la pharmacopée nationale du pays intéressé.

La solution anticoagulante doit satisfaire aux exigences de la pharmacopée nationale du pays intéressé relatives aux limites pour les métaux lourds, à l'absence de matières solides, à l'innocuité et à l'apyrogénéité.

Fait à Strasbourg, le 19 avril 1982

Franz KARASEK
Secretary General
Secrétaire Général

