

Chambre des Représentants

SESSION 1963-1964

20 OCTOBRE 1964

PROJET DE LOI

portant approbation de l'Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins, du Protocole et des Annexes, signés à Strasbourg le 14 mai 1962.

EXPOSE DES MOTIFS

MESDAMES, MESSIEURS,

Le Comité d'experts en matière de Santé Publique auprès du Conseil de l'Europe avait décidé, lors de sa troisième session (juillet 1955) d'aboutir à la conclusion d'un « Accord Européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine ».

La loi portant approbation de cet Accord, approuvé par les deux Chambres, fut publiée au *Moniteur belge* n° 258 du 28 octobre 1961.

L'article 1^{er} de cet Accord spécifie que les termes « substances thérapeutiques d'origine humaine » désignent le sang humain et ses dérivés. Son Protocole ne concerne pas les sérums-tests d'origine humaine pour la détermination des groupes sanguins.

Le dernier alinéa de l'article 4 de l'Accord précisant que « le Protocole et ses annexes pourront être modifiés ou complétés par les Gouvernements des Parties au présent Accord », il fut décidé d'en étendre le bénéfice aux sérums-tests.

L'application des dispositions de l'Accord aux sérums-tests présenterait le triple avantage :

— d'apporter aux pays membres dont le développement des services de transfusion est de date récente, l'aide de ceux d'entre eux qui ont pu acquérir, du fait d'une plus longue expérience, une avance dans la préparation de ces produits;

— de faciliter les échanges de certaines catégories de sérums rares;

— de contribuer sur le plan scientifique aux recherches relatives à la sérologie des groupes sanguins.

Kamer van Volksvertegenwoordigers

ZITTING 1963-1964

20 OKTOBER 1964

WETSONTWERP

houdende goedkeuring van de Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van reagentia voor de vaststelling van bloedgroepen, van het Protocol en van de Bijlagen, ondertekend op 14 mei 1962 te Straatsburg.

MEMORIE VAN TOELICHTING

DAMES EN HEREN,

Het Comité van deskundigen inzake volksgezondheid bij de Raad van Europa had, tijdens zijn derde zitting (juli 1955), besloten een « Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van therapeutische bestanddelen van menselijke oorsprong » te sluiten.

De wet, houdende goedkeuring van die Overeenkomst die door beide Kamers werd goedgekeurd, verscheen in het *Belgisch Staatsblad* n° 258 van 28 oktober 1961.

Artikel één van 'die Overeenkomst bepaalt dat onder « therapeutische bestanddelen van menselijke oorsprong » menselijk bloed en daaruit bereide produkten dient verstaan. Haar Protocol slaat niet op de testsera van menselijke oorsprong voor de bepaling van de bloedgroepen.

Daar het laatste lid van artikel 4 van de Overeenkomst bepaalt dat « het Protocol en zijn bijlagen door de Regeringen van Partijen bij deze Overeenkomst kunnen worden gewijzigd of aangevuld », werd besloten van deze mogelijkheid gebruik te maken om de Overeenkomst toepasselijk te maken op de testsera.

De toepassing van de bepalingen van de Overeenkomst op de testsera zou een drievoudig voordeel bieden :

— aan de Lid-Staten, die maar over pas ontwikkelde transfusiediensten beschikken, de hulp verschaffen van de staten die door een langdurige ervaring een grote voor-sprong hebben op het gebied van de bereiding van die produkten;

— de uitwisseling van bepaalde categorieën zeldzame sera vergemakkelijken;

— op het wetenschappelijk plan medewerken aan de opsporingen betreffende de serologie van de bloedgroepen.

Le Comité d'experts en matière de santé publique arriva finalement à l'établissement d'un « Accord Européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins ».

Cet Accord fut signé par la Belgique sous réserve de ratification, à Strasbourg, le 14 mai 1962.

L'élaboration de l'Accord a également été dominée par son caractère particulier excluant tout esprit de profit matériel, principe clairement établi dans les articles 2, 3 et 5 de l'Accord.

* * *

L'article 1^{er} définit ce qu'il faut entendre par « réactifs pour la détermination des groupes sanguins ».

L'article 2 détermine les conditions dans lesquelles les Parties Contractantes se sont engagées à fournir les substances visées :

- disposer de réserves suffisantes pour leurs propres besoins;
- répondre à un besoin urgent de la part du pays demandeur;
- consentir la fourniture au prix courant.

L'article 3 énumère les conditions que s'engage à respecter le pays demandeur :

- ne réaliser aucun bénéfice sur les substances cédées;
- les utiliser uniquement à des fins médicales;
- ne les remettre qu'à des organismes désignés par le Gouvernement, étant entendu que les organismes ne pourront avoir aucun caractère lucratif.

L'article 5 exclut dans le chef de l'Etat importateur la perception de droits quelconques. Au cours des débats qui ont abouti à l'élaboration de cet Accord, il a été expressément entendu qu'il fallait entendre par là non seulement tous droits d'importation, mais également toute imposition quelconque entre le moment où la substance est importée et celui où elle a été administrée au patient.

Les autres articles ont trait, soit à l'exécution des dispositions qui précèdent, soit à la mise en vigueur de l'Accord, soit encore à l'adhésion d'autres Membres.

*Le Vice-Premier Ministre et Ministre
des Affaires étrangères,*

P. H. SPAAK.

Le Ministre de la Santé publique et de la Famille,

J. CUSTERS.

Le Ministre, Adjoint aux Affaires étrangères,

H. FAYAT.

Het Comité van deskundigen inzake volksgezondheid kwam tenslotte tot een « Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van reagentia voor de vaststelling van de bloedgroepen ».

Die Overeenkomst werd door België, onder voorbehoud van bekrachtiging, op 14 mei 1962, te Straatsburg ondertekend.

De uitwerking van de Overeenkomst werd eveneens beheerst door haar bijzonder karakter dat elk materieel winstbejag uitsluit, welk beginsel duidelijk in de artikelen 2, 3 en 5 van de Overeenkomst is vastgelegd.

* * *

Artikel 1 bepaalt wat onder « bloedgroepen reagentia » moet verstaan worden.

Artikel 2 bepaalt de voorwaarden waaronder de Verdragssluitende Partijen de verbintenissen hebben aangegaan de bedoelde bestanddelen te leveren :

- over een voldoende voorraad voor hun eigen behoeften beschikken;
- beantwoorden aan een dringende behoefte vanwege het aanvragende land;
- de levering uitvoeren tegen de gewone prijs.

Artikel 3 vermeldt de voorwaarden waartoe het aanvragend land zich verbindt :

- geen winst maken op de afgestane bestanddelen;
- ze alleen voor geneeskundige doeleinden gebruiken;
- ze alleen aan door de Regering aangewezen lichamen te leveren, met dien verstande dat die lichamen geen enkel winst oogmerk mogen hebben.

Artikel 5 bepaalt dat de invoerende Staat op de bedoelde bestanddelen geen recht mag heffen. Tijdens de besprekingen, die tot de uitwerking van die Overeenkomst geleid hebben, werd uitdrukkelijk overeengekomen dat hieronder moest verstaan worden, niet alleen alle invoerrechten, maar ook elke belasting tussen het ogenblik dat het bestanddeel ingevoerd wordt en dat waarop het aan de patiënt toegediend wordt.

De andere artikelen hebben betrekking op, hetzij de uitvoering van de voorafgaande bepalingen, hetzij het van kracht worden van de Overeenkomst, hetzij nog de toetreding van andere Leden.

*De Vice-Eerste-Minister en Minister
van Buitenlandse Zaken,*

De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin,

De Minister, Adjunct voor Buitenlandse Zaken,

AVIS DU CONSEIL D'ETAT.

Le CONSEIL D'ETAT, section de législation, première chambre, saisi par le Vice-Premier Ministre et Ministre des Affaires étrangères, le 9 septembre 1964, d'une demande d'avis sur un projet de loi « portant approbation de l'Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins, du protocole et des annexes, signés à Strasbourg le 14 mai 1962 », a donné le 30 septembre 1964 l'avis suivant :

Le projet n'appelle pas d'observation.

La chambre était composée de :

Messieurs : G. Holoye, conseiller d'Etat, président;

J. Masquelin et Ch. Smolders, conseillers d'Etat;

P. Ansiaux et P. De Visscher, assesseurs de la section de législation;

G. De Leuze, greffier adjoint, greffier.

La concordance entre la version française et la version néerlandaise a été vérifiée sous le contrôle de M. Ch. Smolders.

Le rapport a été présenté par M. J. Fortpied, substitut.

Le Greffier,

(s.) G. DE LEUZE.

Le Président,

(s.) G. HOLOYE.

PROJET DE LOI

BAUDOUIN,

Roi des Belges.

A tous, présents et à venir. SALUT.

Sur la proposition de notre Vice-Premier Ministre et Ministre des Affaires étrangères, de Notre Ministre de la Santé publique et de la Famille et de Notre Ministre, Adjoint aux Affaires étrangères,

NOUS AVONS ARRÊTÉ ET ARRÊTONS :

Notre Vice-Premier Ministre et Ministre des Affaires étrangères, Notre Ministre de la Santé publique et de la Famille et Notre Ministre, Adjoint aux Affaires étrangères sont chargés de présenter, en Notre nom, aux Chambres législatives, le projet de loi dont la teneur suit :

Article unique.

L'Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins, le Protocole et

ADVIES VAN DE RAAD VAN STATE.

De RAAD VAN STATE, afdeling wetgeving, eerste kamer, de 9^e september 1964 door de Vice-Eerste-Minister en Minister van Buitenlandse Zaken verzocht hem van advies te dienen over een ontwerp van wet « houdende goedkeuring van de Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van reagentia voor de vaststelling van bloedgroepen, van het protocol en van de bijlagen, ondertekend op 14 mei 1962 te Straatsburg », heeft de 30^e september 1964 het volgende advies gegeven :

Bij het ontwerp zijn geen opmerkingen te maken.

De kamer was samengesteld uit :

De Heren : G. Holoye, staatsraad, voorzitter;

J. Masquelin en Ch. Smolders, staatsraden;

P. Ansiaux en P. De Visscher, bijzitters van de afdeling wetgeving;

G. De Leuze, adjunct-griffier, griffier.

De overeenstemming tussen de Franse en de Nederlandse tekst werd nagezien onder toezicht van de H. Ch. Smolders.

Het verslag werd uitgebracht door de H. J. Fortpied, substituu.

De Griffier,

(get.) G. DE LEUZE.

De Voorzitter,

(get.) G. HOLOYE.

WETSONTWERP

BOUDEWIJN,

Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, ONZE GROET.

Op de voordracht van Onze Vice-Eerste-Minister en Minister van Buitenlandse Zaken, van Onze Minister van Volksgezondheid en van het Gezin en van Onze Minister, Adjunct voor Buitenlandse Zaken,

HEBBEN WIJ BESLOTEN EN BESLUITEN WIJ :

Onze Vice-Eerste-Minister en Minister van Buitenlandse Zaken, Onze Minister van Volksgezondheid en van het Gezin en Onze Minister, Adjunct voor Buitenlandse Zaken zijn gelast, in Onze naam, bij de Wetgevende kamers het wetsontwerp in te dienen waarvan de tekst volgt :

Eénig artikel.

De Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van reagentia voor de vaststelling van de bloedgroepen, het

les Annexes, signés à Strasbourg, le 14 mai 1962, sortiront leur plein et entier effet.

Donné à Bruxelles, le 13 octobre 1964.

Protocol en Bijlagen, ondertekend op 14 mei 1962 te Straatsburg, zullen volkomen uitwerking hebben.

Gegeven te Brussel, 13 oktober 1964.

BAUDOUIN.

PAR LE ROI :

*Le Vice-Premier Ministre et Ministre
des Affaires étrangères,*

VAN KONINGSWEGE :

*De Vice-Eerste-Minister en Minister
van Buitenlandse Zaken,*

P. H. SPAAK.

Le Ministre de la Santé publique et de la Famille,

De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin,

J. CUSTERS.

Le Ministre, Adjoint aux Affaires étrangères,

De Minister, Adjunct voor Buitenlandse Zaken.

H. FAYAT.

ACCORD EUROPEEN

relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins.

Les Gouvernements signataires des Etats membres du Conseil de l'Europe,

Considérant que les réactifs pour la détermination des groupes sanguins ne sont 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 réactifs pour la détermination des groupes sanguins, si la nécessité s'en fait sentir;

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

Sont convenus de ce qui suit :

Article 1^{er}.

Aux fins d'application du présent Accord, les termes « réactifs pour la détermination des groupes sanguins » désignent tous réactifs pour la détermination des groupes sanguins et la détection des incompatibilités sanguines d'origine humaine, animale, végétale ou autre.

Toute Partie Contractante pourra, au moment de la signature du présent Accord ou du dépôt de son instrument de ratification ou d'approbation ou d'adhésion, par déclaration adressée au Secrétaire Générale du Conseil de l'Europe, limiter l'application du présent Accord aux réactifs pour la détermination des groupes sanguins d'origine humaine. Cette déclaration pourra être retirée, à tout moment, par notification adressée au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 2.

Les Parties Contractantes s'engagent, pour autant qu'elles disposent de réserves suffisantes pour leurs propres besoins, à mettre les réactifs pour la détermination des groupes sanguins 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 ainsi que, s'il y a lieu, des frais d'achat de celles-ci.

Article 3.

Les réactifs pour la détermination des groupes sanguins sont mis à la disposition des autres Parties Contractantes sous les conditions qu'ils ne donneront lieu à aucun bénéfice, qu'ils seront utilisés uniquement à des fins médicales et qu'ils ne seront remis qu'à des organismes désignés par les gouvernements intéressés.

Article 4.

Les Parties Contractantes garantissent le respect des dispositions 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 réactifs pour la détermination des groupes sanguins sera accompagné d'un certificat attestant qu'il a été préparé en conformité avec les spécifications du Protocole. Le certificat sera établi selon le modèle figurant à l'annexe au Protocole.

Le Protocole et son annexe ont le caractère d'un arrangement administratif et 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 réactifs pour la détermination des groupes sanguins mis à leur disposition par les autres Parties.

EUROPESE OVEREENKOMST

betreffende de uitwisseling van reagentia voor de vaststelling van de bloedgroepen.

De ondertekenende Regeringen van de Lidstaten van de Raad van Europa,

Overwegende dat de reagentia voor de vaststelling van de bloedgroepen slechts in beperkte hoeveelheid beschikbaar zijn;

Het in hoge mate wenselijk achtend dat de Lidstaten in een geest van Europese solidariteit elkaar zo nodig bijstand verlenen bij het verschaffen van deze reagentia voor de vaststelling van de bloedgroepen;

Overwegende voorts dat deze onderlinge bijstand slechts mogelijk is indien de eigenschappen en het gebruik van deze reagentia voor de vaststelling van de bloedgroepen onderworpen zijn aan regelen die door de Lidstaten gemeenschappelijk zijn opgesteld en indien voor de invoer van deze reagentia de nodige faciliteiten en vrijstellingen worden verleend.

Zijn overeengekomen als volgt :

Artikel 1.

Voor het doel van deze Overeenkomst heeft de uitdrukking « bloedgroepen reagentia » betrekking op reagentia van menselijke, dierlijke plantaardige of andere oorsprong, gebruikt voor bloedgroepering en voor de ontdekking van bloedgroepen, welke niet samen kunnen gaan.

Elke Verdragsluitende Partij kan, door een verklaring gericht tot de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa, wanneer zij deze Overeenkomst ondertekent of haar document van ratificatie deponceert of haar document van goedkeuring of toetreding, de toepassing van deze Overeenkomst beperken tot bloedgroepen reagentia van menselijke oorsprong. Deze verklaring kan te elke tijd worden ingetrokken door een kennisgeving gericht tot de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa.

Artikel 2.

De Verdragsluitende Partijen nemen op zich, mits zij voldoende voorraden hebben ter dekking van Haar eigen behoeften, bloedgroepen reagentia beschikbaar te stellen voor andere Partijen, die ze dringend nodig hebben en slechts de kosten van bijeenzameling, bewerking, transport en de eventuele verwervingskosten van zulke stoffen in rekening te brengen.

Artikel 3.

Bloedgroepen reagentia zullen de andere Verdragsluitende Partijen ter beschikking worden gesteld onder de voorwaarde, dat er geen winst op wordt gemaakt, dat zij uitsluitend voor medische doeleinden gebruikt zullen worden en slechts zullen worden geleverd aan de lichamen daartoe aangewezen door de betreffende Regeringen.

Artikel 4.

De Verdragsluitende Partijen zullen verklaren dat de bepalingen neergelegd in het Protocol van deze Overeenkomst in acht zijn genomen.

Zij zullen ook voldoen aan alle regels, waarmede zij schriftelijk akkoord zijn gegaan, met betrekking tot internationale standaardisatie op dit gebied.

Alle verzendingen van bloedgroepen reagentia zullen vergezeld zijn van een verklaring vermeldende dat zij zijn toe bereid in overeenstemming met de nauwkeurige opgaven in het Protocol. Deze verklaring zal gebaseerd zijn op het model te vinden in het Aanhangsel aan het Protocol.

Het Protocol en het Aanhangsel vormen een administratieve overeenkomst en kunnen gewijzigd of aangevuld worden door de Regeringen van de Partijen in deze Overeenkomst.

Artikel 5.

De Verdragsluitende Partijen zullen alle maatregelen treffen welke noodzakelijk zijn om de bloedgroepen reagentia, te Harer beschikking gesteld door de andere Partijen, vrij te stellen van alle invoerrechten.

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 réactifs pour la détermination des groupes sanguins importés. Ces organismes seront, dans toute la mesure du possible, ceux qui sont visés par l'article 6 de l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine.

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 d'approbation, ou
- (b) la signature sous réserve de ratification ou d'approbation suivie de ratification ou d'approbation.

Les Instruments de ratification ou d'approbation seront déposés près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 8.

Le présent Accord entrera en vigueur un mois après la date à laquelle trois Membres du Conseil, conformément aux dispositions de l'article 7, auront signé l'Accord sans réserve de ratification ou d'approbation ou l'auront ratifié ou approuvé.

Pour tout Membre qui le signera ultérieurement sans réserve de ratification ou d'approbation ou le ratifiera ou l'approuvera, l'Accord entrera en vigueur un mois après la date de la signature ou du dépôt de l'instrument de ratification ou d'approbation.

Article 9.

Après l'entrée en vigueur du présent Accord, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe pourra inviter tout Etat non membre du Conseil à adhérer au présent Accord. L'adhésion prendra effet un mois après la date du 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 d'approbation ou l'ayant ratifié ou approuvé;
- (b) le dépôt de tout instrument d'adhésion effectué en application des dispositions de l'article 9;
- (c) toute déclaration et notification reçues en application des dispositions du deuxième alinéa de l'article 1^{er};
- (d) toute notification reçue en application des dispositions de l'article 11 et la date à laquelle celle-ci prendra effet;
- (e) tout amendement apporté au Protocole et à son Annexe 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 Strasbourg, le 14 mai 1962, en français et en anglais, les deux textes faisant également foi, en un seul exemplaire qui sera déposé

Zij zullen ook alle maatregelen treffen, welke noodzakelijk zijn voor de spoedig aflevering van deze stoffen, langs de kortste route, aan de geadresseerden bedoeld in artikel 3 van deze Overeenkomst.

Artikel 6.

De Verdragsluitende Partijen zullen elkaar, door bemiddeling van de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa, een lijst van de lichamen toezenden, die gemachtigd zijn verklaringen af te geven als bedoeld in artikel 4 van deze Overeenkomst.

Zij zullen ook een lijst van lichamen toezenden, die volmacht hebben de ingevoerde bloedgroepen reagentia te distribueren. Waar dit ook maar mogelijk is behoren deze lichamen dezelfde te zijn als die bedoeld in artikel 6 van de Europese Overeenkomst over de Uitwisseling van Therapeutische Stoffen van Menselijke Oorsprong.

Artikel 7.

Deze Overeenkomst zal openstaan voor de ondertekening van de Leden van de Raad van Europa, die er Partijen in kunnen worden hetzij door :

- (a) ondertekening zonder voorbehoud met betrekking tot ratificatie of goedkeuring, of
- (b) ondertekening met voorbehoud met betrekking tot ratificatie of goedkeuring, gevolgd door ratificatie of goedkeuring.

Documenten van ratificatie of goedkeuring zullen gedeponereerd worden bij de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa.

Artikel 8.

Deze Overeenkomst zal van kracht worden een maand na de datum, waarop drie Leden van de Raad de Overeenkomst zullen hebben ondertekend, overeenkomstig artikel 7, zonder voorbehoud met betrekking tot ratificatie of goedkeuring of haar zullen hebben geratificeerd of goedgekeurd.

Voor het geval enig Lid van de Raad de Overeenkomst op lateren datum zal ondertekenen zonder voorbehoud met betrekking tot ratificatie of goedkeuring of haar zal ratificeren of goedkeuren, zal de Overeenkomst van kracht worden een maand na de datum van zulk een ondertekening of de datum van het deponeren van het document van ratificatie of goedkeuring.

Artikel 9.

Na het van kracht worden van deze Overeenkomst, kan het Comité van de Ministers van de Raad van Europa elke Staat, die geen lid is, uitnodigen toe te treden tot deze Overeenkomst. Zulk een toetreding zal een maand na de datum van het deponeren van het document van toetreding bij de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa in werking treden.

Artikel 10.

De Secretaris-Generaal van de Raad van Europa zal leden van de Raad en toetredende Staten in kennis stellen van :

- (a) van de datum van inwerkingtreding van deze Overeenkomst en van de namen van alle leden, die haar hebben ondertekend zonder voorbehoud met betrekking tot ratificatie of goedkeuring of die haar hebben geratificeerd of goedgekeurd;
- (b) van het deponeren van elk document van toetreding overeenkomstig artikel 9;
- (c) van elke verklaring of kennisgeving ontvangen in overeenstemming met de bepalingen van artikel 1, paragraaf 2;
- (d) van elke opzegging volgens artikel 11 en van de datum, waarop deze in werking treedt;
- (e) van elke wijziging van het Protocol of zijn Aanhangsel volgens artikel 4, paragraaf 4.

Artikel 11.

Deze Overeenkomst zal voor onbepaalde tijd van kracht blijven.

Elke Verdragsluitende Partij kan haar eigen deelname in de Overeenkomst beëindigen door deze op te zeggen bij de Secretaris-Generaal van de Raad van Europa met inachtneming van een termijn van een jaar.

Ten blijke waarvan, de ondertekenden, die te dien einde behoorlijk door hun respectieve Regeringen zijn gemachtigd, deze Overeenkomst ondertekend hebben.

Gedaan te Straatsburg op de 14^{de} mei 1962, in het Frans en het Engels, welke beide teksten gelijkelijk rechtsgeldig zijn, in één enkel

dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général en communiquera copie certifiée conforme à chacun des Gouvernements signataires et adhérents.

Pour le Gouvernement de la République d'Autriche :

Pour le Gouvernement du Royaume de Belgique :

(Sous réserve de ratification ou d'approbation.)

P.-H. SPAAK.

Pour le Gouvernement de la République de Chypre :

Pour le Gouvernement du Royaume de Danemark :

Pour le Gouvernement de la République française :

Au moment de la signature, le Gouvernement de la République française déclare, conformément à l'article 1^{er}, limiter l'application de l'Accord aux réactifs pour la détermination des groupes sanguins d'origine humaine.

(Sous réserve de ratification ou d'approbation.)

G. GORSE.

Pour le Gouvernement de la République Fédérale d'Allemagne :

(Sous réserve de ratification ou d'approbation.)

Pour le Gouvernement du Royaume de Grèce :

(Sous réserve de ratification ou d'approbation.)

N. CAMBALOURIS.

Pour le Gouvernement de la République islandaise :

Pour le Gouvernement d'Irlande :

Pour le Gouvernement de la République italienne :

(Sous réserve de ratification ou d'approbation.)

Attilio PICCIONI.

Pour le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg

(Sous réserve de ratification ou d'approbation.)

Pierre WURTH.

Pour le Gouvernement du Royaume des Pays-Bas :

Pour le Gouvernement du Royaume de Norvège :

Einar LÖCHEN.

Pour le Gouvernement du Royaume de Suède :

Gunnar LANGE.

Pour le Gouvernement de la République turque :

(Sous réserve de ratification ou d'approbation.)

Zeki KUNERALP.

Pour le Gouvernement du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord :

exemplaar dat zal worden nedergelegd in het archief van de Raad van Europa. De Secretaris-Generaal zal gewaarmerkte afschriften hiervan zenden aan ieder van de Regeringen, die de Overeenkomst ondertekend hebben en ertoe toetreden.

Voor de Regering van de Republiek Oostenrijk :

Voor de Regering van het Koninkrijk België :

(Onder voorbehoud van ratificatie of goedkeuring.)

P.-H. SPAAK.

Voor de Regering van de Republiek Cyprus :

Voor de Regering van het Koninkrijk Denemarken :

Voor de Regering van de Republiek Frankrijk :

Op het ogenblik van de ondertekening, verklaart de Republiek Frankrijk, overeenkomstig artikel 1, de toepassing van de Overeenkomst tot bloedgroepen reagentia van menselijke oorsprong te beperken.

(Onder voorbehoud van ratificatie of goedkeuring.)

G. GORSE.

Voor de Regering van de Bondsrepubliek Duitsland :

(Onder voorbehoud van ratificatie of goedkeuring.)

Voor de Regering van het Koninkrijk Griekenland :

(Onder voorbehoud van ratificatie of goedkeuring.)

N. CAMBALOURIS.

Voor de Regering van de Republiek IJsland :

Voor de Regering van Ierland :

Voor de Regering van de Republiek Italië :

(Onder voorbehoud van ratificatie of goedkeuring.)

Attilio PICCIONI.

Voor de Regering van het Groothertogdom Luxemburg :

(Onder voorbehoud van ratificatie of goedkeuring.)

Pierre WURTH.

Voor de Regering van het Koninkrijk der Nederlanden :

Voor de Regering van het Koninkrijk Noorwegen :

Einar LÖCHEN.

Voor de Regering van het Koninkrijk Zweden :

Gunnar LANGE.

Voor de Regering van de Republiek Turkije :

(Onder voorbehoud van ratificatie of goedkeuring.)

Zeki KUNERALP.

Voor de Regering van het Verenigde Koninkrijk van Groot-Brittannië en Noord-Ierland :

PROTOCOLE A L'ACCORD.

DISPOSITIONS GENERALES.

1. Spécificité.

Un réactif pour la détermination des groupes sanguins doit agglutiner tous les échantillons de sang examinés qui contiennent l'agglutino-gène homologuc de l'anticorps ou des autres substances agglutinantes mentionnées sur l'étiquette.

Lorsqu'un réactif est utilisé selon la technique recommandée par le producteur, aucun des facteurs ou des phénomènes suivants ne doit se manifester :

- (a) propriétés hémolytiques;
- (b) anticorps ou substances agglutinantes autres que ceux mentionnés sur l'étiquette;
- (c) produits bactériens susceptibles d'occasionner des fausses positives ou négatives;
- (d) pseudo-agglutination par formation de rouleaux;
- (e) phénomène de prozone.

2. Puissance.

Le titre est mesuré en faisant des dilutions par dédoublements successifs du réactif à étudier dans un milieu approprié. A chaque dilution est ajouté un volume égal d'une suspension de globules rouges. Le titre est la réciproque du chiffre représentant la plus forte dilution dans laquelle on peut observer une agglutination microscopiquement visible, la dilution étant calculée en incluant dans le volume total le volume de la suspension globulaire.

Dans le cas de l'anti-A, de l'anti-B et des autres réactifs destinés à être utilisés sur lames, l'avidité est exprimée au moyen du temps nécessaire à l'agglutination sur lame.

3. Etalons internationaux et Unités internationales.

Des étalons internationaux ont été établis par l'Organisation Mondiale de la Santé pour les réactifs pour groupage sanguin anti-A et anti-B et sont à l'étude pour les réactifs pour groupage sanguin d'autres spécificités. Une préparation étalon internationale contient, par définition, un certain nombre d'Unités internationales par mg ou ml, et cette définition est indépendante des titres observés sur des globules rouges particuliers (1).

(1) La puissance des réactifs pour groupage sanguin de la plupart des spécificités est exprimée par le titre d'agglutination observé, dans une série de dilutions, sur une suspension de globules rouges. Le titre indique la dilution du réactif utilisé dans le dernier mélange ayant donné lieu à agglutination (visible au microscope).

La puissance des réactifs pour groupage sanguin, pour lesquels il existe des étalons internationaux (anti-A et anti-B, à l'heure actuelle), peut être exprimée en Unités internationales (voir Bull. Wld. Hlth. Org. (O. M. S.), 1954, 10, 937, 941; Bull. Wld. Hlth. Org. (O. M. S.), 1950, 3, 301), sur la base d'un titrage du réactif inconnu comparé à la préparation étalon internationale ou à un sous-étalon national.

Les étalons internationaux de sérums pour groupage sanguin sont distribués en ampoules contenant du sérum humain desséché. Ramené au volume de 1 ml, le sérum contient par définition 256 U. I. par ml. Elles sont fournies gratuitement par le Laboratoire International des étalons biologiques de l'O. M. S., Statens Serums-institut, Copenhague.

Le tableau suivant montre un exemple de tirage comparatif de sérum étalon international anti-A (S) et d'un réactif anti-A « inconnu » (U) avec des globules rouges A₁ et des globules rouges A₂B.

	Sérum S	Réactif U	Sérum S	Réactif U
Globules A ₁	1 : 512	1 : 128	256	64
Globules A ₂ B	1 : 32	1 : 16	256	128
	Titres (observés)	Titres (observés)	Unités (selon définition)	Unités (selon comparaison)

PROTOCOL BETREFFENDE DE OVEREENKOMST.

ALGEMENE BEPALINGEN.

1. Specificiteit.

Een voor de bepaling van de bloedgroepen bestemd reagens moet al de onderzochte bloedmonsters agglutineren die het homologe agglutino-gene van het antilichaam of van de andere op het etiket vermelde agglutinerende stoffen bevatten.

Wanneer een reagens volgens de door de voortbrenger aanbevolen techniek wordt aangewend, mag zich geen enkele van de onderstaande factoren of verschijnselen voordoen :

- (a) hemolytische eigenschappen;
- (b) andere antilichamen of agglutinerende stoffen dan die welke op het etiket vermeld staan;
- (c) bacteriënproducten die valse positieve of negatieve reacties kunnen veroorzaken;
- (d) pseudo-agglutinaties door geldrolvorming;
- (e) prozoon-verschijnsel.

2. Macht.

De titer wordt gemeten door toepassing van verdunningen door middel van achtereenvolgende ontubbelingen van het reagens, dat in een passend milieu moet bestudeerd worden. Bij elke verdunning wordt een gelijk volume van een rode bloedlichaampjes-suspensie toegevoegd. De titer is omgekeerd gelijk aan het getal van de sterkste verdunning, waarin, een zichtbare microscopische agglutinaties merkbaar is, met dien verstande dat de verdunning berekend wordt door opneming van het volume van de globulaire suspensie in het totale volume.

In het geval van het anti-A, het anti-B en van de andere reagentia, bestemd voor het gebruik op plaatjes, wordt de aviditeit uitgedrukt door middel van de tijd die voor de agglutinaties op het plaatje nodig is.

3. Internationale standaarden en internationale eenheden.

De Wereldgezondheidsorganisatie heeft internationale standaarden voor de reagentia voor bloedgroepering anti-A en anti-B vastgesteld en die betreffende de reagentia voor bloedgroepering van andere specificiteiten in studie genomen. Bij definitie bevat een internationale standaardbereiding een bepaald aantal internationale eenheden per mg of ml, en die definitie houdt geen verband met de titers die op de bijzondere rode bloedlichaampjes waargenomen worden (1).

(1) De macht van de reagentia voor bloedgroepering van de meeste specificiteiten wordt uitgedrukt door de in een reeks verdunningen waargenomen agglutinatietiter op een suspensie van rode bloedlichaampjes. De titer wijst de verdunning aan van het reagens gebruikt in het laatste mengsel dat tot de (met de microscoop zichtbare) agglutinaties aanleiding heeft gegeven.

De macht van de reagentia voor bloedgroepering, waarvoor internationale standaarden bestaan (thans anti-A en anti-B), kan uitgedrukt worden in Internationale Eenheden, (zie Bull. Wld. Hlth. Org. (W. G. O.) 1954, 10, 937, 941, zie Bull. Wld. Hlth. Org. (W. G. O.) 1950, 3, 301), op grond van een titratie van het onbekende reagens, vergeleken met de internationale standaardbereiding of met een nationale onder-standaard.

De internationale standaarden van sera voor bloedgroepering worden ter beschikking gesteld in ampullen met gedroogd mensenserum. Tot het volume van 1 ml herleid, bevat het serum bij definitie 256 I. E. per ml. Zij worden kosteloos geleverd door het Internationaal laboratorium voor biologische standaarden van de W. G. O., Statens Serum-institut, Kopenhagen.

De onderstaande tabel geeft een voorbeeld van vergelijkende titratie van internationaal standaardserum anti-A (S) en van een « onbekend » anti-A reagens (U), met rode bloedlichaampjes A₁ en rode bloedlichaampjes A₂B.

	Serum S	Reagens U	Serum S	Reagens U
Bloedlichaampjes A ₁	1 : 512	1 : 128	256	64
Bloedlichaampjes A ₂ B	1 : 32	1 : 16	256	128
	Titers (waargenomen)	Titers (waargenomen)	Eenheden (volgens definitie)	Eenheden (volgens vergelijking)

4. Stabilité et date d'expiration.

Stocké dans les conditions recommandées par le fabricant chaque réactif devrait conserver les qualités requises pendant au moins un an.

Pour les réactifs à l'état liquide, la date d'expiration indiquée sur l'étiquette ne doit pas être postérieure de plus d'un an à la date du dernier contrôle d'activité satisfaisant. La date d'expiration peut être prorogée par périodes d'une année à la suite de nouveaux contrôles.

En ce qui concerne les réactifs à l'état desséché, la date de péremption indiquée sur l'étiquette dépendra du résultat des épreuves de stabilité et devra être approuvée par les autorités nationales de contrôle.

5. Conservation.

Les réactifs pour groupage sanguin peuvent être conservés à l'état liquide ou desséché. Les réactifs desséchés doivent être placés dans une atmosphère de gaz inerte ou *sous vide* dans un récipient de verre obturé de telle façon que l'humidité soit exclue. Un réactif desséché ne doit pas perdre plus de 0,5 % de son poids lorsqu'il est testé par une dessiccation secondaire en présence d'anhydride phosphorique à une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures.

Les réactifs doivent être préparés avec des précautions d'asepsie et n'être pas contaminés par des bactéries. Pour éviter la prolifération de bactéries, l'autorité nationale compétente peut décider qu'il convient d'ajouter au réactif (ou à tout solvant fourni avec les réactifs desséchés) un antiseptique (et) (ou) un antibiotique, sous réserve que, en présence de la substance ajoutée, le réactif réponde toujours aux normes de spécificité et de puissance.

Les sérums d'origine humaine pour groupage sanguin doivent contenir au moins 2,5 mg d'azote protéinique par ml de sérum liquide ou reconstitué.

Les réactifs, soit à l'état liquide, soit après reconstitution, doivent être transparents et ne doivent contenir ni sédiment, ni gel, ni particules visibles.

6. Coloration.

Il est préférable que les réactifs pour groupage sanguin destinés à un échange international ne soient pas artificiellement colorés, du moins jusqu'à ce qu'un accord international admette un système uniforme. Toute substance colorante ajoutée doit être sans effet sur les propriétés agglutinantes.

7. Distribution et quantité.

Les réactifs pour la détermination des groupes sanguins doivent être distribués de telle manière et en telles quantités que le réactif contenu dans un récipient suffise pour l'exécution de test avec globules témoins positifs et négatifs, en plus des tests avec les globules inconnus. La quantité contenue dans chaque récipient doit être telle que, le cas échéant, on puisse procéder aux tests de puissance décrits dans le présent Protocole.

8. Registres et échantillons.

Le laboratoire producteur devra inscrire sur ses registres toutes les étapes de la production et du contrôle des réactifs pour groupage sanguin. Des échantillons adéquats de tous les réactifs distribués doivent être conservés par le laboratoire jusqu'à ce qu'il soit vraisemblable que le lot n'est plus en usage.

9. Classification des réactifs.

Les réactifs utilisables pour la détermination des groupes sanguins peuvent renfermer des substances d'origine humaine, animale, végétale (ou minérale). Les uns constituant le principe actif, les autres les adjuvants nécessaires pour un renforcement de leur activité ou le maintien de leur stabilité.

Pour des raisons techniques ces réactifs ont été groupés en trois chapitres selon l'origine de leur constituant actif. Cela ne signifie pas que les réactifs d'origine humaine contiennent *exclusivement* des produits d'origine humaine ou que les réactifs animaux ou végétaux *ne puissent pas contenir* des substances d'origine humaine.

10. Etiquetage, notice et certificat.

Une étiquette en anglais et en français, imprimée en noir sur blanc, sera fixée sur chaque récipient définitif et portera les indications suivantes

4. Stabiliteit en vervaldatum.

Wanneer een reagens bewaard wordt in de door de fabrikant opgegeven voorwaarden zou het de vereiste hoedanigheden gedurende ten minste één jaar moeten behouden.

Voor de vloeibare reagentia mag de op het etiket vermelde vervaldatum niet verder reiken dan één jaar na de datum van de laatste bevredigende controle op de activiteit. Op grond van nieuwe controles kan de vervaldatum met perioden van één jaar verlengd worden.

Voor de gedroogde reagentia hangt de op het etiket vermelde vervaldatum af van de uitslag der stabiliteitsproeven; hij moet door de nationale controleautoriteiten goedgekeurd worden.

5. Bewaring.

De reagentia voor bloedgroepering kunnen in vloeibare of gedroogde toestand bewaard worden. De gedroogde reagentia moeten geplaatst worden in een omgeving van inert gas of in vacuüm in een glazen recipiënt dat zodanig gesloten is dat er geen vochtigheid kan indringen. Een gedroogd reagens mag niet meer dan 0,5 % van zijn gewicht verliezen wanneer het getest wordt door middel van een secundaire uitdroging met fosforpentoxide, bij een drukking die 0,02 mm kwik gedurende 24 uren niet overtreft.

Bij de bereiding van de reagentia moet aseptisch te werk worden gegaan en ervoor gewaakt worden dat zij niet door bacteriën worden besmet. Om de woekering van bacteriën te voorkomen, kan de bevoegde nationale overheid beslissen dat aan een reagens (of aan elk met de gedroogde reagentia geleverd oplosmiddel) een antiseptische stof (en) (of) een antibioticum dient toegevoegd, onder voorbehoud dat het reagens, vermengd met de toegevoegde stof, steeds aan de normen van specificiteit en van macht voldoet.

De sera van menselijke oorsprong, voor bloedgroepering, moeten ten minste 2,5 mg proteïnestikstof per ml vloeibaar of gereconstitueerd serum bevatten.

De reagentia moeten, hetzij in vloeibare toestand, hetzij na reconstitutie, doorschijnend zijn en mogen noch bezinksel, noch gel, noch zichtbare deeltjes bevatten.

6. Kleuring.

Het is wenselijk dat de reagentia voor bloedgroepering, die voor internationale uitwisseling bestemd zijn, niet kunstmatig gekleurd zijn, althans in afwachting dat bij een internationaal akkoord een eenvormig stelsel aangenomen wordt. Elke toegevoegde kleurstof mag geen uitwerking hebben op de agglutinatiëhoedanigheden.

7. Distributie en hoeveelheid.

De reagentia voor het bepalen van de bloedgroepen moeten op zulke wijze en in zulke hoeveelheden in distributie gebracht worden dat het in een recipiënt bevatte reagens volstaat voor het verrichten van tests met positieve en negatieve controlebloedlichaampjes benevens de tests met onbekende bloedlichaampjes. De in elke recipiënt bevatte hoeveelheid moet zo groot zijn dat men, in voorkomend geval, de in dit Protocol beschreven machttests kan verrichten.

8. Registers en monsters.

Het producerend laboratorium moet in zijn registers al de fasen van de productie van en van de controle op de reagentia voor bloedgroepering inschrijven. Overeenstemmende monsters van al de in distributie gebrachte reagentia moeten door het laboratorium worden bewaard zolang vermoed wordt dat de partij niet meer in gebruik is.

9. Klassering van de reagentia.

De voor de bepaling van de bloedgroepen bruikbare reagentia mogen zelfstandigheden van menselijke, dierlijke, plantaardige (of minerale) oorsprong bevatten. De ene vormen het actief beginsel, de andere daarentegen zijn de bijmiddelen die noodzakelijk zijn om hun activiteit te versterken of hun stabiliteit te handhaven.

Wegens technische redenen werden de reagentia ingedeeld in drie hoofdstukken, volgens de oorsprong van hun actief bijproduct. Dit houdt nog niet in dat de reagentia van menselijke oorsprong *uitsluitend* producten van menselijke oorsprong bevatten of dat de dierlijke of plantaardige reagentia *geen* zelfstandigheden van menselijke oorsprong *kunnen bevatten* :

10. Etikettering, toelichtingsbiljet en verklaring.

Een in het Engels en het Frans gesteld etiket, gedrukt zwart op wit, moet op elke definitieve recipiënt worden geplakt en volgende aanwijzingen bevatten :

1. Nom et adresse de l'établissement producteur.
2. Nom du réactif tel qu'il est indiqué dans le titre des spécifications correspondantes.
3. Nom et quantité de l'antiseptique (et) (ou) de l'antibiotique — le cas échéant — ou indication de son absence.
4. Volume ou, si le réactif est desséché, volume et composition du liquide nécessaire à sa reconstitution.
5. Date de péremption.
6. Numéro du lot.

De plus, cette étiquette ou l'étiquette du colis renfermant plusieurs récipients définitifs, ou la notice accompagnant les récipients, portera les indications suivantes :

1. Nom et adresse de l'établissement producteur.
2. Nom du réactif tel qu'il est indiqué dans le titre des spécifications correspondantes.
3. Volume ou, si le réactif est desséché, volume et composition du liquide nécessaire à sa reconstitution.
4. Date du dernier contrôle d'activité.
5. Date de péremption (le cas échéant).
6. Numéro du lot.
7. Description appropriée du mode d'emploi préconisé par le producteur.
8. Conditions de stockage des ampoules non encore ouvertes et précautions à prendre après leur ouverture.
9. Composition exacte, y compris (le cas échéant) l'antiseptique (et) (ou) l'antibiotique.
10. Indication de la présence ou de l'absence de tout produit d'origine humaine.

Chaque envoi doit être accompagné d'un certificat, conformément aux dispositions de l'article 4 de l'Accord et de l'annexe au présent Protocole. Des exemples d'étiquette et de notice sont jointes au présent Protocole.

DISPOSITIONS PARTICULIERES.

A. Réactifs d'origine humaine pour détermination des groupes sanguins.

(a) Sérums d'origine humaine pour groupage sanguin A.B.O.

(i) Sérum anti-A pour groupage sanguin (humain).

Le sérum anti-A provient du sang de personnes du groupe B sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges du groupe A ou par des substances spécifiques du groupe A. Le sérum anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les sous-groupes A₁, A₂, A₂B et A₃B, et n'affecte pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

PUISSANCE :

Titrage.

Un sérum anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A₁, A₂ et A₂B, parallèlement à la préparation étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A ou à une préparation équivalente de référence. La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité.

Après mélange, sur une lame, de sérum anti-A avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules A₁, A₂ et A₂B, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-standard internationale, (reconstituée mais non diluée), de sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-standard de même avidité.

(ii) Sérum anti-B pour groupage sanguin (humain).

Le sérum anti-B provient du sang de personnes du groupe A sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges du groupe B ou par des substances spécifiques du groupe B. Le sérum anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes B et AB, et n'affecte pas les globules

1. Naam en adres van de producerende inrichting.
2. Naam van het reagens, zoals het genoemd wordt in de titer van de overeenstemmende specificaties.
3. Naam en hoeveelheid van het antiseptisch (en) (of) antibiotisch middel — volgens het geval — of de vermelding dat er geen aanwezig is.
4. Volume of, indien het een gedroogd reagens betreft, volume en samenstelling van de vloeistof die voor zijn reconstitutie nodig is.
5. Vervaldatum.
6. Nummer van de partij.

Bovendien moeten op dit etiket of op het etiket van het colli, dat meer definitieve recipiënten bevat, of op het bij de recipiënten gevoegde toelichtingsbiljet, de volgende vermeldingen voorkomen :

1. Naam en adres van de producerende inrichting.
2. Naam van het reagens, zoals het genoemd wordt in de titer van de overeenstemmende specificaties.
3. Volume of, indien het een gedroogd reagens betreft, volume en samenstelling van de vloeistof die nodig is om het weer samen te stellen.
4. Datum van de laatste controle op de activiteit.
5. Vervaldatum (in voorkomend geval).
6. Nummer van de partij.
7. Passende beschrijving van de door de producent aanbevolen gebruiksaanwijzing.
8. Voorwaarden voor het bewaren van de nog niet geopende ampullen en voorzorgsmaatregelen die na het openen moeten getroffen worden.
9. Nauwkeurige samenstelling, met in voorkomend geval vermelding van het antiseptisch (en) (of) antibiotisch middel.
10. Vermelding van de aan- of afwezigheid van enig produkt van menselijke oorsprong.

Bij elke verzending moet een verklaring gevoegd zijn, overeenkomstig de bepalingen van artikel 4 van het akkoord en van de bijlage bij dit Protocol. Voorbeelden van een etiket en van een toelichtingsbiljet worden bij dit Protocol gevoegd.

BIJZONDERE BEPALINGEN.

A. Reagentia van menselijke oorsprong voor de bepaling van de bloedgroepen.

(a) Sera van menselijke oorsprong voor bloedgroepering A.B.O.

(i) Anti-A-serum voor groepering van (mensen)bloed.

Het anti-A-serum komt voort van het bloed van geselecteerde personen van de groep B, die al dan niet door rode bloedlichaampjes van de groep A of door specifieke zelfstandigheden van de groep A geïmmuniseerd werden. Het anti-A-serum agglutineert de menselijke rode bloedlichaampjes die de agglutinogenen A bevatten, d.w.z. die van de groepen A en AB, inbegrepen de ondergroepen A₁, A₂, A₂B en A₃B, en tast de menselijke rode bloedlichaampjes zonder de agglutinogenen A, d.w.z. die van de groepen O en B, niet aan.

MACHT :

Titratie.

Een anti-A-serum moet afzonderlijk getitreerd worden op suspensies van bloedlichaampjes A₁, A₂ en A₂B, parallel met de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van serum voor bloedgroepering anti-A of met een gelijkwaardige referentiebereiding. In geen geval mag de macht van het serum minder dan 64 Internationale Eenheden per ml bedragen.

Bepaling van de aviditeit.

Na vermenging, op een plaatje, van anti-A-serum met een gelijk volume van bloedlichaampjes A₁, A₂ en A₂B in een 5-10 %-suspensie moet de agglutinatatie van elke suspensie optreden voor het dubbel van de tijd die nodig is voor de agglutinatatie, in dezelfde voorwaarden, bekomen door middel van de (gereconstitueerde doch niet verdunde) internationale standaardbereiding van anti-A-serum voor bloedgroepering of van een standaardbereiding met dezelfde aviditeit.

(ii) Anti-B-serum voor groepering van (mensen)bloed.

Het anti-B-serum komt voort van het bloed van geselecteerde personen van de groep A, die al dan niet door rode bloedlichaampjes van de groep B of door specifieke zelfstandigheden van de groep B geïmmuniseerd werden. Het anti-B-serum agglutineert de menselijke rode bloedlichaampjes die agglutinogeen B bevatten, d.w.z. die van de

rouges humains dépourvus de l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

PUISSANCE :

Titrage.

Un sérum anti-B doit être titré sur une suspension des globules B parallèlement à la préparation-standard internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou à une préparation équivalente de référence. La puissance du sérum ne doit pas être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité.

Après mélange, sur une lame, du sérum anti-B avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules B, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale, reconstituée mais non diluée, de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(iii) Sérum anti-A plus anti-B (groupe O) pour groupage sanguin (humain).

Le sérum anti-A plus anti-B (groupe O) provient du sang de personnes du groupe O sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges A et B ou par des substances spécifiques des groupes A et B. Le sérum anti-A plus anti-B (groupe O) agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A ou B, ou les agglutinogènes A et B, c'est-à-dire ceux du groupe A, y compris les sous-groupes A₁ et A₂, ceux du groupe B et ceux du groupe AB, y compris les sous-groupes A, B et AB, et n'affecte pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A ou B, c'est-à-dire ceux du groupe O. Il agglutine les globules rouges humains contenant l'agglutinogène A (qui ne sont pas, généralement, agglutinés par le sérum anti-A, provenant du sang de donneurs du groupe B).

PUISSANCE :

Titrage.

Un sérum anti-A plus anti-B (groupe O) doit être titré séparément sur des suspensions de globules A₁, A₂ et A₂B, parallèlement à la préparation-étalon internationale de sérum pour groupage sanguin anti-A reconstituée, mais non diluée, ou à une préparation équivalente de référence. Il doit être tiré également sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale de sérum pour groupage sanguin anti-B reconstituée, mais non diluée, ou à une préparation équivalente de référence.

La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Le sérum anti-A plus anti-B (groupe O) pour groupage sanguin non dilué doit également produire une agglutination aisément discernable des globules du groupe A_x.

Détermination de l'avidité.

Après mélange, sur une lame, de sérum anti-A plus anti-B (groupe O), avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules A₁, A₂ et A₂B, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-standard de même avidité. Après mélange, sur une lame, de sérum anti-A plus anti-B (groupe O) avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules B, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenues au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-standard de même avidité. Lorsqu'un sérum anti-A plus anti-B (groupe O) est mélangé, sur une lame, avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules A_x, l'agglutination doit apparaître en moins de 5 minutes à une température comprise entre 18° et 25° C.

(b) Sérums d'origine humaine pour groupage sanguin Rh.

Les sérums pour groupage sanguin Rh, quelle que soit leur spécificité, peuvent être de deux variétés différant par les conditions dans lesquelles elles agglutinent les globules homologues. Certains sérums, dits « complets », agglutinent les globules en milieu salin. D'autres,

groupes B et AB, en test de la mensuelle rouge de globules sans le agglutinogène B, d.w.z. die van de groepen O en A, niet aan.

MACHT :

Titratie.

Een anti-B-serum moet getitreerd worden op een suspensie van de bloedlichaampjes B, parallel met de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van serum voor bloedgroepering anti-B of met een gelijkwaardige referentiebereiding. De macht van het serum mag niet minder dan 64 Internationale Eenheden per ml bedragen.

Bepaling van de aviditeit.

Na vermenging, op een plaatje, van het anti-B-serum met een gelijk volume van bloedlichaampjes B in een 5-10 %-suspensie, moet de agglutinatietijd optreden voor het dubbel van de tijd die nodig is voor de agglutinatietijd, in dezelfde voorwaarden, bekomen door middel van de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-B-serum voor bloedgroepering of van een standaardbereiding met dezelfde aviditeit.

(iii) Anti-A-plus anti-B-serum (groep O) voor groepering van (mens)bloed.

Het anti-A plus anti-B-serum (groep O) komt voort van het bloed van geselecteerde personen van de groep O, die al dan niet door rode bloedlichaampjes A en B of door specifieke zelfstandigheden van de groepen A en B geïmmuniseerd werden. Het anti-A plus anti-B-serum (groep O) agglutineert de menselijke rode bloedlichaampjes, die de agglutinogenen A of B, of de agglutinogenen A en B, d.w.z. die van de groep A bevatten, inbegrepen de ondergroepen A₁ en A₂, die van de groep B en die van de groep AB, inbegrepen de ondergroepen A₁B en A₂B, en tast de menselijke rode bloedlichaampjes zonder de agglutinogenen A of B, d.w.z. die van de groep O, niet aan. Het agglutineert de menselijke rode bloedlichaampjes die het agglutinogeen A_x bevatten (die gewoonlijk niet door het anti-A-serum voortkomend van het bloed van donoren van de groep B geagglutineerd worden).

MACHT :

Titratie.

Een anti-A plus anti-B-serum (groep O) moet afzonderlijk op suspensies van bloedlichaampjes A₁, A₂ en A₂B getitreerd worden, parallel met de gereconstitueerde, doch niet verdunde, internationale standaardbereiding van anti-A-serum voor bloedgroepering, of met een gelijkwaardige referentiebereiding. Het moet ook getitreerd worden op een suspensie van bloedlichaampjes B, parallel met de gereconstitueerde, doch niet verdunde, internationale standaardbereiding van anti-B-serum voor bloedgroepering, of met een gelijkwaardige referentiebereiding.

De macht van het serum mag, in geen geval, minder dan 64 Internationale Eenheden per ml bedragen.

Het anti-A plus anti-B-serum (groep O) voor bloedgroepering moet, in niet verdunde toestand, ook een agglutinatietijd verwekken, die gemakkelijk van de bloedlichaampjes van de groep A_x kan onderscheiden worden.

Bepaling van de aviditeit.

Na vermenging, op een plaatje, van anti-A plus anti-B-serum (groep O), met een gelijk volume van bloedlichaampjes A₁, A₂ en A₂B in een 5-10 %-suspensie, moet de agglutinatietijd optreden voor het dubbel van de tijd die nodig is voor de agglutinatietijd, in dezelfde voorwaarden, bekomen door middel van de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-A-serum voor bloedgroepering, of van een standaardbereiding met dezelfde aviditeit. Na vermenging, op een plaatje, van anti-A plus anti-B-serum (groep O) met een gelijk volume van bloedlichaampjes B in een 5-10 %-suspensie, moet de agglutinatietijd optreden voor het dubbel van de tijd die nodig is voor de agglutinatietijd, in dezelfde voorwaarden, bekomen door middel van de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-B-serum voor bloedgroepering of van een standaardbereiding met dezelfde aviditeit. Wanneer een anti-A plus anti-B-serum (groep O), op een plaatje, vermengd wordt met een gelijk volume van bloedlichaampjes A_x in een 5-10 %-suspensie, moet de agglutinatietijd binnen minder dan 5 minuten, bij een temperatuur begrepen tussen 18° en 25° C, optreden.

(b) Sera van menselijke oorsprong voor Rh-bloedgroepering.

De sera voor Rh-bloedgroepering, welke ook hun specificiteit is, kunnen van twee variëteiten zijn, die verschillen door de voorwaarden waarin zij de homologe bloedlichaampjes agglutineren. Bepaalde, zogenaamde « volledige » sera agglutineren de bloedlichaampjes in zoutach-

aits « incomplets », agglutinent seulement en présence de certains colloïdes tels que l'albumine bovine, ou au moyen d'autres techniques appropriées. Les sérums doivent être utilisés dans les conditions précisées par le laboratoire qui les prépare.

La plupart des sérums « incomplets » agglutinent aussi sur lame les globules rouges homologues en suspension dans leur propre sérum ou plasma.

Les conditions suivantes relatives à la puissance des sérums pour groupage Rh pourront être révisées lorsque les préparations-standard internationales seront disponibles.

(i) *Sérum anti-D (anti-Rh₀) pour groupage sanguin (humain).*

Le sérum anti-D provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'agglutino-gène D du système Rh. Il agglutine les suspensions de globules rouges humains contenant l'agglutino-gène D, mais non celles de globules rouges humains dépourvus de l'agglutino-gène D.

PUISSANCE :

Titration.

Les sérums anti-D « complets » ne doivent pas avoir un titre inférieur à 32 sur des globules Cc Dee (R₁r) en suspension en milieu salin (Na Cl à 0,9 %).

Les sérums anti-D « incomplets » ne doivent pas avoir un titre inférieur à 128 sur des globules CcDee (R₁r) dans les conditions spécifiées par le laboratoire qui les prépare. En plus de l'agglutination de tous les globules contenant l'antigène D, ils devraient, autant que possible, agglutiner tous les globules contenant l'antigène D^a.

Détermination de l'avidité.

Les sérums anti-D destinés à être utilisés sur lame devraient, après mélange sur lame à un volume égal d'une suspension à 40 % - 50 % de globules Cc Dee (R₁r) à environ 40° C, produire une agglutination en moins de 30 secondes, et l'agglutination devrait être complète en moins de 120 secondes.

(ii) *Sérum anti-C (anti-Rh') pour groupage sanguin (humain).*

Le sérum anti-C provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'agglutino-gène C du système Rh. Il agglutine les suspensions de globules rouges humains contenant l'agglutino-gène C, mais non celles de globules rouges humains dépourvus de l'agglutino-gène C. L'agglutino-gène C est conçu comme comprenant l'agglutino-gène C^w.

La plupart des sérums anti-C à usage diagnostique contiennent un anticorps anti-C « complet » ainsi qu'un anticorps anti-D « incomplet ». Ces sérums ne sont donc spécifiques pour l'agglutino-gène C que si les globules rouges à tester sont en suspension dans une solution de Na Cl à 0,9 %.

PUISSANCE :

Titration.

Les sérums anti-C ne devraient pas avoir un titre inférieur à 8 sur des globules Ccdee (r'r).

Détermination de l'avidité.

Les sérums anti-C destinés à être utilisés sur lame (et qui ne doivent contenir aucune forme d'anti-D) devraient, après mélange sur une lame à un volume égale d'une suspension à 40 % - 50 % de globules Ccdee (r'r) à environ 40° C, produire une agglutination visible avant 30 secondes, l'agglutination devant être complète avant 120 secondes.

(iii) *Sérum anti-E (Anti-rh'') pour groupage sanguin (humain).*

Le sérum anti-E provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'agglutino-gène E du système Rh. Il agglutine les suspensions de globules rouges humains contenant l'agglutino-gène E, mais non celles de globules rouges humains dépourvus de l'agglutino-gène E.

PUISSANCE :

Titration.

Les sérums anti-E (« complets » ou « incomplets ») ne devraient pas avoir un titre inférieur à 8 sur des globules ccddEe (r'r).

tig milieu. Andere, zogenaamde « onvolledige » sera agglutineren uitsluitend in aanwezigheid van bepaalde colloïden, zoals runderalbumine, of door middel van andere gepaste technieken. De sera moeten worden gebruikt in de voorwaarden bepaald door het laboratorium dat ze bereidt.

De meeste « onvolledige » sera agglutineren ook op plaatje de homologe rode bloedlichaampjes, in suspensie in hun eigen serum of plasma.

De onderstaande voorwaarden betreffende de macht van de sera voor Rh-groepering kunnen herzien worden wanneer de internationale standaard-bereidingen beschikbaar zullen zijn.

(i) *Anti-D (anti-Rh₀)-serum voor groepering van (mensen)bloed.*

Het anti-D-serum komt voort van het bloed van een of meer, door het agglutino-gene D van het Rh-stelsel, geïmmuniseerde personen. Het agglutineert de suspensies van menselijke rode bloedlichaampjes die het agglutino-gene D bevatten, doch niet die van menselijke rode bloedlichaampjes zonder het agglutino-gene D.

MACHT :

Titratie.

De titer van de « volledige » anti-D-sera mag niet lager liggen dan 32 op bloedlichaampjes Cc Dee (R₁r) in suspensie in zoutachtig milieu (Na Cl bij 0,9 %).

De « onvolledige » anti-D-sera mogen geen titer hebben die lager ligt dan 128 op de bloedlichaampjes CcDee (R₁r) in de voorwaarden bepaald door het laboratorium dat ze bereidt. Buiten de agglutinaties van al de bloedlichaampjes die het antigeen D bevatten, zouden zij, zoveel mogelijk, al de bloedlichaampjes, die het antigeen D^a bevatten, moeten agglutineren.

Bepaling van de aviditeit.

De voor het gebruik op plaatje bestemde anti-D-serum zouden, na vermenging op plaatje met een gelijk volume van bloedlichaampjes CcDee (R₁r) in een 40-50 %-suspensie, bij ongeveer 40° C, in minder dan 30 seconden een agglutinaties moeten verwekken en in minder dan 120 seconden zou de agglutinaties volledig moeten zijn.

(ii) *Anti-C (anti-Rh')-serum voor groepering van (mensen)bloed.*

Het anti-C-serum komt voort van het bloed van een of meer door middel van het agglutino-gene C van het Rh-stelsel geïmmuniseerde personen. Het agglutineert de suspensies van menselijke rode bloedlichaampjes die het agglutino-gene C bevatten, doch niet die van menselijke rode bloedlichaampjes zonder het agglutino-gene C. Het agglutino-gene C is opgevat als bevattende het agglutino-gene C^w.

De meeste anti-C-sera, voor de diagnose bestemd, bevatten een « volledige » anti-C-antistof, alsook een « onvolledige » anti-D-antistof. Die sera zijn dus alleen specifiek voor het agglutino-gene C wanneer de te testen rode bloedlichaampjes in een 0,9 % oplossing van Na Cl in suspensie zijn.

MACHT :

Titratie.

De titer van de anti-C-sera zou niet lager mogen liggen dan 8 op Ccdee (r'r)-bloedlichaampjes.

Bepaling van de aviditeit.

De voor het gebruik op plaatje bestemde anti-C-sera (en die geen enkele vorm van anti-D mogen bevatten) zouden, na vermenging op een plaatje met een gelijk volume van bloedlichaampjes Ccdee (r'r) in een 40-50 %-suspensie, bij ongeveer 40° C, in minder dan 30 seconden een zichtbare agglutinaties moeten verwekken; in minder dan 120 seconden zou de agglutinaties volledig moeten zijn.

(iii) *Anti-E (Anti-rh'')-serum voor groepering van (mensen)bloed.*

Het anti-E-serum komt voort van het bloed van een of meer door middel van het agglutino-gene E van het Rh-stelsel geïmmuniseerde personen. Het agglutineert de suspensies van menselijke rode bloedlichaampjes die het agglutino-gene E bevatten, doch niet die van menselijke rode bloedlichaampjes zonder het agglutino-gene E.

MACHT :

Titratie.

De titer van de (« volledige » of « onvolledige ») anti-E-sera zou niet lager mogen liggen dan 8 op bloedlichaampjes ccddEe (r'r).

Détermination de l'avidité.

Les sérums anti-D destinés à être utilisés sur lame (et qui ne doivent contenir aucune forme d'anti-D) devraient, après mélange sur lame à un volume égal d'une suspension de 40 % - 50 % de globules ccdEe (r'r), à environ 40° C, produire une agglutination visible en moins de 30 secondes, l'agglutination devant être complète en moins de 120 secondes.

(iv) *Sérum anti-D plus C (Anti-Rh₀rh')* pour groupage sanguin (humain). — *Sérum anti-D plus E (Anti-Rh₀rh'')* pour groupage sanguin (humain).

Des sérums de spécificité anti-D plus C ou anti-D plus E peuvent être obtenus directement du sang de personnes immunisées ou peuvent être préparés en mélangeant un sérum anti-D' avec un sérum anti-C ou anti-E. Dans un sérum donné, les deux anticorps doivent être simultanément actifs dans les conditions de réaction spécifiées par le producteur. Chaque sérum doit réagir avec tous les types de globules rouges qui réagiraient avec l'un ou l'autre des anticorps qui les composent, et ne doivent pas réagir avec les globules rouges qui ne possèdent pas l'agglutinogène C ou l'agglutinogène D. Les titres ne devraient pas être inférieurs à ceux qui sont requis pour les anticorps qui les composent, mais dans le cas de l'anti-D plus C (combinaison fréquente dans le sérum des personnes immunisées), il est désirable que le titre de l'anti-C ne soit pas inférieur à 32. Si un sérum est destiné à être utilisé sur lame, les temps d'agglutination pour tous les types de globules rouges réagissants ne devraient pas être inférieurs à ceux qui sont requis pour chaque constituant.

B. Réactifs d'origine non humaine.

(a) Sérums d'origine animale.

(i) *Réactif anti-A pour groupage sanguin (animal).*

Le sérum anti-A provient du sang d'animaux immunisés ou non par des globules rouges du groupe A ou par des substances spécifiques du groupe A. Le sérum anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les sous-groupes A₁, A₂, A₁B et A₂B, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

PUISSANCE :

Titrage.

Un sérum anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A₁, A₂ et A₂B, parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée du sérum pour groupage sanguin anti-A, ou à une préparation de référence équivalente (1). La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité.

Après mélange, sur lame, du sérum anti-A avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules A₁, A₂ et A₂B, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(ii) *Sérum anti-B pour groupage sanguin (animal).*

Le sérum anti-B provient du sang d'animaux immunisés ou non par des globules rouges du groupe B ou par des substances spécifiques du groupe B. Le sérum anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus de l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

(1) La « préparation-étalon internationale » est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

Bepaling van de aviditeit.

De voor het gebruik op plaatje bestemde anti-E-sera (en die geen enkele vorm van anti-D mogen bevatten) zouden, na vermenging op plaatje met een gelijk volume van bloedlichaampjes ccdEe (r'r) in een 40-50 %-suspensie, bij ongeveer 40°C, in minder dan 30 seconden een zichtbare agglutinatatie moeten verwekken; in minder dan 120 seconden moet de agglutinatatie volledig zijn.

(iv) *Anti-D plus C (AntiRh₀rh')*-serum voor groepering van (mens)bloed. — *Anti-D plus E (Anti-Rh₀rh'')*-serum voor groepering van (mens)bloed.

Sera met anti-D plus C of anti-D plus E-specificiteit kunnen rechtstreeks bekomen worden van het bloed van geïmmuniseerde personen of kunnen bereid worden door een anti-D-serum met een anti-C of anti-E-serum te vermengen. In een bepaald serum moeten de twee antistoffen gelijktijdig actief zijn in de door de voortbrenger bepaalde reactievoorwaarden. Elk der sera moet reageren met al de typen van rode bloedlichaampjes die zouden reageren met de ene of de andere der antistoffen waaruit ze bestaan en zij mogen niet reageren met de rode bloedlichaampjes die het agglutinogeen C of het agglutinogeen D niet bevatten. De titers zouden niet lager mogen liggen dan die welke vereist zijn voor de antistoffen waaruit ze bestaan, doch in het geval van het anti-D plus C (vaak voorkomende combinatie in het serum van de geïmmuniseerde personen), is het wenselijk dat de titer van het anti-C niet lager ligt dan 32. Indien een serum bestemd is voor het gebruik op plaatje, zouden de agglutinatietijden voor al de typen van reagerende rode bloedlichaampjes niet lager mogen liggen dan die welke voor elk bestanddeel vereist zijn.

B. Reagentia van niet-menselijke oorsprong.

(a) Sera van dierlijke oorsprong.

(i) *Anti-A-reagens voor groepering van (dieren)bloed.*

Het anti-A-serum komt voor van al dan niet door middel van rode bloedlichaampjes van de groep A of door middel van specifieke zelfstandigheden van de groep A geïmmuniseerd dierenbloed. Het anti-A-serum agglutineert de menselijke rode bloedlichaampjes die de agglutinogenen A, d.w.z. die van de groepen A en AB, inbegrepen de ondergroepen A₁, A₂, A₁B en A₂B, bevatten en het agglutineert niet de menselijke rode bloedlichaampjes zonder agglutinogenen A, d.w.z. die van de groepen O en B.

MAGHT :

Titratie.

Een anti-A-serum moet afzonderlijk getitreerd worden op suspensies van bloedlichaampjes A₁, A₂ en A₂B, parallel met de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-A-serum voor bloedgroepering of met een gelijkwaardige referentiebereiding (1). De macht van het serum mag, in geen enkel geval, lager liggen dan 64 Internationale Eenheden per ml.

Bepaling van de aviditeit.

Na vermenging, op plaatje, van het anti-A-serum met een gelijk volume van bloedlichaampjes A₁, A₂ en A₂B in een 5-10 %-suspensie, moet de agglutinatatie van elke suspensie optreden voor het dubbel van de tijd die nodig is voor de agglutinatatie, in dezelfde voorwaarden, bekomen door middel van de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-A-serum voor bloedgroepering of van een standaardbereiding met dezelfde aviditeit.

(ii) *Anti-B-serum voor groepering van (dieren)bloed.*

Het anti-B-serum komt voort van al dan niet door middel van rode bloedlichaampjes van de groep B of door middel van specifieke zelfstandigheden van de groep B geïmmuniseerd dierenbloed. Het anti-B-serum agglutineert de menselijke rode bloedlichaampjes die het agglutinogeen B bevatten, d.w.z. die van de groepen A en AB, en het agglutineert niet de menselijke rode bloedlichaampjes zonder het agglutinogeen B, d.w.z. die van de groepen O en A.

(1) De « internationale standaardbereiding » is van menselijke oorsprong; de gelijkwaardige standaardbereiding, die in voorkomend geval zal gebruikt worden, mag van menselijke als van dierlijke oorsprong zijn.

PUISSANCE :

Titration.

Un sérum anti-B doit être titré sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou à une préparation équivalente de référence (1). La puissance du sérum ne doit pas être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité.

Après mélange, sur lame, du sérum anti-B sur un volume égal d'une suspension à 5% - 10% de globules B, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(iii) Sérum anti-globulines humaines (animal) (2).

Étant donné :

— d'une part les incertitudes présentes sur la connaissance exacte de la nature des protéines intervenant dans la réaction à l'antiglobuline,

— d'autre part la composition très variable des sérums anti-globulines d'origine différente :

la spécificité des sérums anti-globulines ne peut être définie à l'heure actuelle que par leur action sur des globules rouges humains revêtus de divers anticorps.

Définition.

Le sérum anti-globulines humaines provient du sang d'animaux immunisés par injection de protéines sériques humaines. Le sérum anti-globulines humaines agglutine tous les globules rouges humains revêtus de globulines humaines, qu'elles soient fixées activement par une réaction antigène-anticorps ou passivement à la suite du traitement préalable des globules rouges par l'acide tannique. Employé conformément aux prescriptions du fabricant, il n'agglutine pas les globules rouges humains non revêtus, quel que soit le groupe sanguin auquel ils appartiennent.

PUISSANCE :

Titration.

Un sérum anti-globulines humaines doit, tel qu'il est livré, ou après dilution selon les indications portées sur l'étiquette, agglutiner fortement les globules rouges revêtus d'un anticorps incomplet anti-D d'origine humaine dont le titre est égal à 4 (ou inférieur) lorsqu'il est recherché avec des globules rouges D positifs par la méthode « albumin replacement ». A la même dilution, il doit agglutiner les globules rouges humains Kell positifs revêtus d'un anticorps anti-Kell faible sélectionné à cette fin.

Il doit aussi, à la même dilution ou à une dilution différente (si cela est spécifié sur l'étiquette), agglutiner les globules rouges revêtus d'anticorps incomplets tel que l'anti-Le^a, pour la détection duquel la présence de sérum frais humain est nécessaire.

Il ne doit agglutiner, à aucune de ces dilutions, les globules rouges humains non revêtus.

Pour l'usage clinique habituel, il est souhaitable que le revêtement par tous les types d'anticorps incomplets mentionnés ci-dessus soit décelable avec une seule dilution du sérum anti-globulines humaines.

(1) La « préparation-étalon internationale » est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

(2) Coombs, R. R. A.; Mourant, A. E. et Race, R. R. (1945); *Lancet*, ii, 15.

Coombs, R. R. A.; Mourant, A. E. et Race, *Brit. J. exp. P. ath.* 26, 255.

MACHT :

Titratie.

Een anti-B-serum moet getitreerd worden op een suspensie van bloedlichaampjes B, parallel met de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-B-serum voor bloedgroepering of met een gelijkwaardige referentiebereiding (1). De macht van het serum mag niet lager liggen dan 64 Internationale Eenheden per ml.

Bepaling van de aviditeit.

Na vermenging, op plaatje, van het anti-B-serum op een gelijk volume van bloedlichaampjes B in een 5-10%-suspensie, moet de agglutinatietijd optreden voor het dubbel van de tijd die nodig is voor de agglutinatietijd, in dezelfde voorwaarden, bekomen door middel van de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-B-serum voor bloedgroepering of van een standaardbereiding met dezelfde aviditeit.

(iii) Menselijke anti-globulinen-(dierlijk)-serum (2).

Gelet op :

— enerzijds de huidige onzekerheid betreffende de exacte kennis van de aard der proteïnen, die in de reactie met de antiglobuline hun aandeel hebben,

— anderzijds, de zeer veranderlijke samenstelling van de anti-globulinen-sera van verschillende oorsprong :

kan op dit ogenblik de specificiteit van de anti-globulinen-sera alleen bepaald worden door hun werking op de menselijke rode bloedlichaampjes die allerlei anti-stoffen bezitten.

Bepaling.

Het menselijke anti-globulinen-serum komt voort van door inspuiting met menselijke serische proteïnen geïmmuniseerde dieren. Het menselijke anti-globulinen-serum agglutineert al de menselijke rode bloedlichaampjes die menselijke globulinen bezitten, ongeacht of zij actief door een antigene-antistoffen-reactie dan wel passief ingevolge de voorafgaande behandeling van de rode bloedlichaampjes door middel van het looizuur vastgezet zijn. Wanneer het overeenkomstig de voorschriften van de fabrikant wordt gebruikt, agglutineert het niet de menselijke rode bloedlichaampjes, die geen menselijke globulinen bezitten, ongeacht de bloedgroep waartoe zij behoren.

MACHT :

Titratie.

Een menselijke anti-globulinen-serum moet, in de vorm waarin het geleverd werd, of na verdunning, volgens de vermeldingen op het etiket, in sterke mate de rode bloedlichaampjes agglutineren, die een onvolledige anti-D antistof van menselijke oorsprong bezitten, waarvan de titer gelijk is aan (of lager is dan) 4, wanneer hij opgespoord wordt met positieve rode bloedlichaampjes D, door middel van de « albumin replacement »-methode. Bij dezelfde verdunning moet het de positieve menselijke rode bloedlichaampjes Kell agglutineren, die een daartoe geselecteerde zwakke anti-Kell-antistof bezitten.

Bij dezelfde verdunning of bij een andere verdunning (indien dit op het etiket vermeld staat) moet het ook de rode bloedlichaampjes agglutineren, die onvolledige antistoffen bezitten, zoals het anti-Le^a, voor de opsporing waarvan de aanwezigheid van vers menselijk serum nodig is.

Bij geen enkele van die verdunningen mag het de menselijke rode bloedlichaampjes agglutineren, die geen antistoffen bezitten.

Voor het gewone klinische gebruik is het wenselijk dat het bezitten van al de hierboven vermelde typen onvolledige antistoffen kan opgespoord worden met een enkele verdunning van het menselijke anti-globulinen-serum.

(1) De « internationale standaardbereiding » is van menselijke oorsprong; de gelijkwaardige standaardbereiding, die in voorkomend geval zal gebruikt worden, mag van menselijke als van dierlijke oorsprong zijn.

(2) Coombs, R. R. A.; Mourant, A. E. en Race, R. R. (1945); *Lancet*, ii, 15.

Coombs, R. R. A.; Mourant, A. E. en Race, *Brit. J. exp. P. ath.* 26, 255.

(b) Réactifs d'origine végétale.

(i) Réactif anti-A pour groupage sanguin (végétal).

Le réactif anti-A est extrait des graines ou de toute autre partie d'une plante propre à cet usage et soumis, ensuite, si besoin est, à un processus de purification. Le réactif anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les sous-groupes A₁, A₂, A₂B et A₂B, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

PUISSANCE :

Titrage.

Un réactif anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A₁, A₂ et A₂B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A, ou à une préparation équivalente de référence (1).

La puissance du réactif ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité.

Après mélange, sur lame, d'un réactif anti-A avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules A₁, A₂ et A₂B, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée du sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(ii) Réactif anti-B pour groupage sanguin (végétal).

Le réactif anti-B est extrait de la partie adéquate d'une plante propre à cet usage et soumis, ensuite, si besoin est, à un processus de purification. Le réactif anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes B et AB, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus de l'agglutinogène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

PUISSANCE :

Titrage.

Un réactif anti-B doit être titré sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B, ou à une préparation équivalente de référence (1). La puissance du réactif ne doit pas être inférieure à 64 Unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité.

Après mélange, sur lame, du réactif anti-B avec un volume égal d'une suspension à 5 % - 10 % de globules B, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée pour le groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(b) Reagentia van plantaardige oorsprong.

(i) Plantaardig anti-A-reagens voor bloedgroepering.

Het anti-A-reagens wordt gewonnen uit het zaai of uit elk ander deel van een voor dat gebruik geschikte plant en vervolgens, indien nodig, aan een zuiveringsproces onderwerpen. Het anti-A-reagens agglutineert de menselijke rode bloedlichaampjes die de agglutinogenen A bevatten, d. w. z. die van de groepen A en AB, de ondergroepen A₁, A₂, A₁B en A₂B inbegrepen en het agglutineert niet de menselijke rode bloedlichaampjes, die geen agglutinogenen A, d. w. z. die van de groepen O en B, bevatten.

MACHT :

Titratie.

Een anti-A-reagens moet afzonderlijk getitreerd worden op suspensies van bloedlichaampjes A₁, A₂ en A₂B, parallel met de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-A-serum voor bloedgroepering, of met een gelijkwaardige referentiebereiding (1).

De macht van het reagens mag, in geen enkel geval, lager liggen dan 64 Internationale Eenheden per ml.

Bepaling van de aviditeit.

Na vermenging, op plaatje, van een anti-A-reagens met een gelijk volume van bloedlichaampjes A₁, A₂ en A₂B, in een 5-10 %-suspensie, moet de agglutinaties optreden voor het dubbel van de tijd die voor de agglutinaties nodig is, in dezelfde voorwaarden, bekomen door middel van de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van het anti-A-serum voor bloedgroepering of een standaardbereiding met dezelfde aviditeit.

(ii) (Plantaardig) anti-B-reagens voor bloedgroepering.

Het anti-B-reagens wordt gewonnen uit het geschikte deel van een voor dat gebruik geschikte plant en vervolgens, indien nodig, aan een zuiveringsproces onderwerpen. Het anti-B-reagens agglutineert de menselijke rode bloedlichaampjes die het agglutinogeen B bevatten, d. w. z. die van de groepen B en AB, en het agglutineert niet de menselijke rode bloedlichaampjes, die geen agglutinogeen B bevatten, d. w. z. die van de groepen O en A.

MACHT :

Titratie.

Een anti-B-reagens moet getitreerd worden op een suspensie van bloedlichaampjes B, parallel met de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding van anti-B-serum voor bloedgroepering, of met een gelijkwaardige referentiebereiding (1). De macht van het reagens mag niet lager liggen dan 64 Internationale Eenheden per ml.

Bepaling van de aviditeit.

Na vermenging, op plaatje, van het anti-B-reagens met een gelijk volume van bloedlichaampjes B in een 5 - 10 %-suspensie, moet de agglutinaties optreden voor het dubbel van de tijd die nodig is voor de agglutinaties, in dezelfde voorwaarden, bekomen door middel van de gereconstitueerde doch niet verdunde internationale standaardbereiding voor de anti-B-bloedgroepering of van een standaardbereiding met dezelfde aviditeit.

(1) La « préparation-étalon internationale » est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

(1) De « internationale standaardbereiding » is van menselijke oorsprong; de gelijkwaardige standaardbereiding, die in voorkomend geval zal gebruikt worden, mag zowel van menselijke als van dierlijke oorsprong zijn.

ANNEXES AU PROTOCOLE.

Exemple d'étiquette.

CONSEIL DE L'EUROPE.

Accord européen relatif à l'échange des réactifs
pour la détermination des groupes sanguins.

(a) sérum liquide.

1. Laboratoire X, Amsterdam
2. Sérum anti-A (humain)
3. N₂ Na 0,1 %
4. 5 ml
5. 7 septembre 1965.
6. N° 1 2 3 4

(b) sérum desséché.

1. Laboratoire X, Amsterdam
2. Sérum anti-B (animal)
3. Mersalate 0,1 %
4. Reconstituer avec 5 ml d'eau distillée
5. 31 décembre 1968
6. N° 4321

Exemple de notice.

CONSEIL DE L'EUROPE.

Accord européen relatif à l'échange des réactifs
pour la détermination des groupes sanguins.

1. Laboratoire central de transfusion sanguine. 1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Sérum anti-E (anti-rh⁺) (humain)
3. 10 ml
4. Date du dernier contrôle d'activité : 30 mai 1961
5. Date de péremption : 30 mai 1962
6. N° 5432

7. Les globules rouges à examiner doivent être lavés une ou plusieurs fois avec une solution saline de 0,9 %. Une suspension d'environ 3 % est préparée ensuite en mélangeant un volume ou une goutte de culot globulaire avec 30 volumes de gouttes de solution saline. Avec une peu d'habitude, la concentration d'une suspension peut être évaluée de façon satisfaisante à l'œil nu.

Une petite goutte de sérum est déposée dans un tube à hémolyse (6 mm x 30 mm) à l'aide d'une pipette Pasteur. On ajoute ensuite une petite goutte de suspension de globules rouges. (Avec un peu d'habitude, on peut réaliser une économie considérable en distribuant le sérum et la suspension globulaire à l'aide de pipettes graduées à 0,01 ml). Le contenu du tube est mélangé et mis à incuber deux heures à 37°C.

Le contenu du tube est alors transporté et étalé avec précaution sur une lame de microscope. Si l'agglutination n'est pas clairement visible à l'œil nu, la lame est examinée au microscope pour établir si l'agglutination s'est produite et déterminer son intensité.

8. Conserver à une température inférieure ou égale à - 20°C. Si le produit n'est pas utilisé le jour même de l'ouverture ajouter 0,1 ml d'une solution de NaNa à 10 %.
9. Sérum humain anti-E (anti-rh⁺) : 5 ml Albumine bovine à 30 % : 5 ml
10. Ce réactif contient une substance d'origine humaine.

BIJLAGEN BIJ HET PROTOCOL.

Voorbeelden van etiket.

RAAD VAN EUROPA.

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van reagentia
voor de vaststelling van de bloedgroepen.

(a) vloeibaar serum.

1. Laboratorium X, Amsterdam
2. (menselijk) anti-A-serum
3. N₂ Na 0,1 %
4. 5 ml
5. 7 september 1965
6. N° 1 2 3 4

(b) gedroogd serum.

1. Laboratorium X, Amsterdam
2. (dierlijk) anti-B-serum
3. Mersalaat 0,1 %
4. Reconstitueren met 5 ml gedistilleerd water
5. 31 december 1968
6. N° 4321

Voorbeeld van toelichtingsbiljet.

RAAD VAN EUROPA.

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van reagentia
voor vaststelling van de bloedgroepen.

1. Centraal laboratorium voor bloedtransfusie Main Street, 1 Metropolis, Westland.
2. (menselijk) anti-E-(anti-rh⁺)-serum
3. 10 ml
4. Datum van de laatste controle op de activiteit : 30 mei 1961
5. Vervaldatum : 30 mei 1962
6. N° 5432

7. De te onderzoeken rode bloedlichaampjes moeten een- of meermaal gewassen worden met een 0,9 % zoutoplossing. Vervolgens wordt een ongeveer 3 % suspensie bereid door een volume of een druppel sediment van bloedlichaampjes te vermengen met 30 volumina of druppels van een zoutoplossing. Met een weinig oefening kan de concentratie van een suspensie op bevredigende wijze met het blote oog geschat worden.

Met behulp van een Pasteur-pipet wordt een kleine druppel serum in een hemolyse-buisje (6 mm x 30 mm) gedaan.

Vervolgens wordt er een kleine druppel suspensie van rode bloedlichaampjes aan toegevoegd. (Met een weinig oefening kan een belangrijke besparing bekomen worden door voor het serum en de suspensie bloedlichaampjes pipetten met 0,01 ml-schaalverdeling te gebruiken). De inhoud van het buisje wordt vermengd en gedurende twee uren bij 37°C te incuberen gelaten.

De inhoud van het buisje wordt dan behoedzaam overgebracht en op een microscoopplaatje uitgespreid. Indien de agglutinaties niet duidelijk zichtbaar is met het bloote oog, wordt het plaatje onder de microscoop onderzocht om na te gaan of de agglutinaties ontstaan is en om de intensiteit ervan te bepalen.

8. Bewaren bij een temperatuur van of lager dan - 20°C. Indien het produkt niet de dag van het openen wordt gebruikt, 0,1 ml van een 10 % NaNa-oplossing eraan toevoegen.
9. Menselijk anti-E (anti-rh⁺)-serum : 5 ml 30 % rund-albumine : 5 ml
10. Dit reagens bevat een zelfstandigheid van menselijke oorsprong.

ANNEXE AU PROTOCOLE.

CONSEIL DE L'EUROPE.

Accord européen relatif à l'échange des réactifs
pour la détermination des groupes sanguins.

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	
N° des lots	organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux spécifications du Protocole à l'Accord et qu'il peut être délivré immédiatement au destinataire (nom et lieu)
(cachet)	(signature) (titre)

BIJLAGE BIJ HET PROTOCOL.

RAAD VAN EUROPA.

Europese Overeenkomst betreffende de uitwisseling van de reagentia
voor de vaststelling van de bloedgroepen.

Verklaring.

(Artikel 4.)

MAG NIET VAN DE VERZENDING VERWIJDERD WORDEN.

	19..
(plaats)	(datum)
Aantal colli's	De ondergetekende verklaart dat de hiernaast vermelde verzending
	bereid onder de verantwoordelijkheid van
Beschrijving	
N° der partijen	dat een lichaam is zoals bedoeld in artikel 6 van de Overeenkomst, in overeenstemming is met de specificaties bevat in het Protocol betreffende de Overeenkomst en dat ze onmiddellijk aan de geadresseerde (naam en plaats)
	mag besteld worden
(stempel)	(handtekening) (titel)