

Stratégie de suppression ou de remplacement de l'essai des pyrogènes sur lapin : nouvelle stratégie en matière de pyrogénicité déployée par la Commission européenne de Pharmacopée Septembre 2022

Introduction

La Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques du Conseil de l'Europe a été ouverte à la signature en 1986. Depuis lors, la Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission ») et ses experts mettent à exécution un programme de travail visant à remplacer, réduire et raffiner l'utilisation des animaux à des fins expérimentales (principe des 3R).

À l'échelle de l'UE, la Directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques déconseille fortement l'utilisation d'animaux pour tester des médicaments.

Lors de sa 170^e session (juin 2021), la Commission a décidé de prendre des mesures qui devraient aboutir au remplacement total de l'essai des pyrogènes sur lapin, dans la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), dans un délai de cinq ans environ.

Introduit dans la Ph. Eur. en 1986, l'essai des pyrogènes sur lapin (chapitre général 2.6.8) consiste à mesurer l'élévation de température provoquée chez le lapin par l'injection intraveineuse d'une solution stérile du produit à examiner.

Les pyrogènes sont en majorité des endotoxines bactériennes, détectables à l'aide de l'essai des endotoxines bactériennes (EEB), décrit dans les chapitres généraux 2.6.14. *Essai des endotoxines bactériennes* et 2.6.32. *Essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant* de la Ph. Eur. Il arrive toutefois que des pyrogènes non endotoxiniques soient également présents, dans certains cas. Or, l'EEB ne permet pas de les détecter. Un essai couvrant tous les types de pyrogènes est donc nécessaire pour confirmer l'absence de pyrogènes non endotoxiniques.

Introduit dans la Ph. Eur. en 2009, le chapitre général 2.6.30. *Essai d'activation des monocytes (MAT)* offre une alternative *in vitro* à l'essai des pyrogènes sur lapin permettant de détecter à la fois les endotoxines et les pyrogènes non endotoxiniques. La publication de ce chapitre s'est avérée un grand pas en avant en matière de bien-être animal, dans le respect de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques du Conseil de l'Europe.

Toutefois, malgré la publication du chapitre sur le MAT et les multiples efforts déployés depuis lors pour encourager les développeurs à utiliser l'essai d'activation des monocytes au lieu de l'essai des pyrogènes sur lapin, les lapins restent encore très utilisés pour détecter les substances pyrogènes.

Si l'objectif est de progresser vers l'utilisation exclusive d'essais *in vitro* (BET ou MAT) pour le contrôle de la pyrogénicité (endotoxines et pyrogènes non endotoxiniques), il est nécessaire de supprimer totalement l'essai des pyrogènes sur lapin de la Ph. Eur.

À l'heure actuelle, 60 textes de la Ph. Eur. – couvrant des sujets variés, notamment les vaccins pour usage humain, les produits du sang, les antibiotiques, les produits radiopharmaceutiques et les récipients – renvoient à l'essai des pyrogènes sur lapin et sont concernés par le projet. Le présent document expose la stratégie de la Ph. Eur. qui mènera au remplacement de l'essai des pyrogènes sur lapin, dans tous ces textes, par une alternative *in vitro* appropriée et aboutira finalement à l'élimination totale de cet essai.

Nouvelle stratégie en matière de pyrogénicité

1. Introduction d'un nouveau chapitre général, 5.1.13. Pyrogénicité

Ce nouveau chapitre général vise à fournir aux utilisateurs des indications relatives à la sélection et à la mise en application d'un essai approprié pour contrôler la pyrogénicité de leurs produits (BET ou MAT) et pour justifier ce choix. Ces indications couvrent l'évaluation du risque destinée à étayer l'utilisation de l'EEB comme unique essai de pyrogénicité, sur la base des connaissances dont on dispose sur le produit (matières premières, procédé de fabrication, etc.) et en tenant compte de tous les facteurs susceptibles d'entraîner l'introduction de pyrogènes non détectés par l'EEB. Certains de ces aspects étaient déjà couverts par les chapitres généraux 5.1.10. *Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes* et 2.6.30. *Essai d'activation des monocytes* ; les informations pertinentes ont donc été extraites de ces deux chapitres et intégrées au nouveau chapitre général. Les chapitres généraux 5.1.10 et 2.6.30 ont été révisés en conséquence.

Le nouveau chapitre général 5.1.13. *Pyrogénicité* comprendra des renvois aux chapitres généraux tels qu'actuellement publiés dans la Ph. Eur., dans lesquels sont décrites les méthodes pouvant être utilisées pour contrôler la pyrogénicité (2.6.14. *Essai des endotoxines bactériennes*, 2.6.30. *Essai d'activation des monocytes* et 2.6.32. *Essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant*).

2. Révision des textes de la Ph. Eur. dans lesquels est mentionné l'essai des pyrogènes sur lapin

2.1 Monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2034) : ce texte s'applique à toutes les substances pour usage pharmaceutique (substances actives et excipients). Les exigences relatives aux endotoxines bactériennes et aux pyrogènes ont été remplacées par une seule exigence relative à la pyrogénicité. Cette nouvelle exigence renvoie au nouveau chapitre général 5.1.13. *Pyrogénicité* qui contient des indications relatives à la sélection et à la mise en œuvre d'un essai de pyrogénicité approprié (EEB ou MAT, voir section 1 ci-dessus). Le renvoi au chapitre général 2.6.8. *Pyrogènes* (essai des pyrogènes sur lapin) a été supprimé.

Par ailleurs, le libellé relatif à l'étiquetage a été revu afin de refléter le fait que les substances étiquetées comme étant « exemptes de pyrogènes » satisfont au MAT décrit dans le chapitre général 2.6.30.

2.2 Monographies spécifiques de substances pour usage pharmaceutique : la stratégie suivie pour ces textes est directement liée à la révision proposée pour la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. L'exigence relative aux pyrogènes et le renvoi à l'essai des pyrogènes sur lapin (sous Essai) ont été supprimés de toutes les monographies spécifiques de substances pour usage pharmaceutique qui prescrivent cet essai. Par conséquent, les nouvelles exigences relatives à la pyrogénicité décrites dans la version révisée de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* s'appliquent.

2.3 Monographies de formes pharmaceutiques Préparations parentérales (0520) et Préparations intravésicales (2811) : l'exigence relative aux endotoxines bactériennes – pyrogènes a été remplacée par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, renvoyant au nouveau chapitre général 5.1.13. *Pyrogénicité* qui contient des indications relatives à la sélection et à la mise en œuvre d'un essai de pyrogénicité approprié (EEB ou MAT). En outre, le renvoi au chapitre général 2.6.8 a été supprimé. Par ailleurs, le libellé relatif à l'étiquetage qui figure dans la monographie 0520 a été revu afin de préciser le fait que les préparations étiquetées comme étant apyrogènes satisfont au MAT.

2.4 Monographie de forme pharmaceutique Préparations pour irrigation (1116) et monographie Solutions pour conservation d'organes (1264) : l'exigence relative aux pyrogènes a été remplacée par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, qui renvoie au nouveau chapitre général 5.1.13. *Pyrogénicité*. En outre, le renvoi au chapitre général 2.6.8 a été supprimé. Pour éviter les doublons, l'exigence relative aux endotoxines bactériennes et le renvoi au chapitre général 2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes ont également été supprimés, car le nouveau chapitre général 5.1.13 renverra aux méthodes décrites dans le chapitre général 2.6.14. Dans ces deux monographies, la limite relative à la pyrogénicité est exprimée en équivalent-endotoxine par mL et obtenue à partir de la limite indiquée précédemment dans l'EEB.

2.5 Vaccins pour usage humain : différentes situations ont été identifiées dans les monographies de vaccins pour usage humain. En effet, l'essai des pyrogènes sur lapin y est notamment prescrit comme essai de libération du lot final, essai sur un intermédiaire, essai à effectuer au cours du développement du produit ou exigence de validation du procédé. Dans ce contexte, une approche horizontale, axée sur la révision des textes transversaux (monographie générale *Vaccins pour usage humain (0153)*, chapitre général 5.2.11. *Protéines vectrices pour la production de vaccins polysidiques conjugués pour usage humain et monographie Lipide A 3-O-désacyl-4'-monophosphorylé (MPL) (2537)* (adjuvant)), et complétée, si nécessaire, par des considérations spécifiques dans les monographies spécifiques de vaccins, a été adoptée pour le contrôle de la pyrogénicité des vaccins.

La monographie générale 0153, qui s'applique à tous les vaccins pour usage humain, est devenue la pierre angulaire de la stratégie relative à la pyrogénicité des vaccins. L'exigence relative aux endotoxines bactériennes figurant dans la section Essai de la monographie générale a été remplacée par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, renvoyant au nouveau chapitre général 5.1.13 qui contient des indications relatives à la sélection et à la mise en application d'un essai de pyrogénicité approprié (BET ou MAT). Une mention a, en outre, été ajoutée sous « Dispositions générales », dans la section Production, pour souligner la nécessité de caractériser la pyrogénicité lors des études de développement et de tenir compte de l'impact des changements qui seront par la suite apportés à la fabrication.

Outre la révision de la monographie générale 0153, plusieurs monographies spécifiques de vaccins ont été révisées afin d'en supprimer les renvois à l'essai des pyrogènes sur lapin. Par conséquent, les nouvelles exigences relatives à la pyrogénicité décrites dans la version révisée de la monographie générale 0153 s'appliquent.

Dans le chapitre général 5.2.11 sur les protéines vectrices, l'exigence relative aux endotoxines bactériennes a été remplacée par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, qui renvoie au nouveau chapitre 5.1.13. Les dispositions de cette nouvelle exigence s'appliquent à toutes les protéines vectrices. Par conséquent, l'essai des pyrogènes sur lapin, décrit pour le complexe protéique de la membrane externe de *N. meningitidis* groupe B (OMP), a pu être supprimé.

Enfin, dans la monographie couvrant le MPL (2537), l'essai des pyrogènes sur lapin, effectué sur le sel de triéthylamine de MPL, a été remplacé par le MAT.

2.6 Immunosérums d'origine animale pour usage humain : la monographie générale *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)* s'applique à tous les sérums animaux pour usage humain. Dans la version révisée du texte, l'exigence relative aux pyrogènes a été remplacée par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, qui renvoie au nouveau chapitre 5.1.13.

2.7 Produits du sang : dans les monographies de produits du sang décrivant l'essai des pyrogènes sur lapin (17 textes), l'exigence relative aux pyrogènes (2.6.8) ou aux endotoxines bactériennes (2.6.14) a été remplacée par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, qui renvoie au nouveau chapitre 5.1.13. *Pyrogénicité*.

Une limite relative à la pyrogénicité exprimée en équivalent-endotoxine par mL ou en équivalent-endotoxine par IU a été introduite dans 16 de ces textes. Elle a été obtenue à partir de la limite indiquée précédemment dans l'EEB (pour 15 textes) ou est fondée sur une dose ayant un effet pyrogène de 5 UI/kg de masse corporelle (lapin) et tient compte du volume d'injection (pour 1 texte).

2.8 Préparations parentérales de grand volume : les monographies couvrant des préparations parentérales de grand volume qui prescrivent l'essai des pyrogènes sur lapin ont été révisées de la même manière que les monographies couvrant des produits du sang (voir section 2.7 ci-dessus), autrement dit l'exigence relative aux pyrogènes y a été remplacée par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, qui renvoie au nouveau chapitre général 5.1.13. *Pyrogénicité*.

Dans les monographies *Glucose (0177)* et *Glucose monohydraté (0178)*, une limite relative à la pyrogénicité exprimée en équivalent-endotoxine par mg a été introduite, fondée sur une dose ayant un effet pyrogène de 5 UI/kg de masse corporelle (lapin), en tenant compte du volume d'injection. Dans les monographies *Solutions pour hémodialyse (0128)*, *Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration (0861)* et *Solutions pour dialyse péritonéale (0862)*, une limite relative à la pyrogénicité exprimée en équivalent-endotoxine par mL a été introduite. Elle a été obtenue à partir de la limite indiquée précédemment dans l'EEB.

2.9 Récipients (Section 3 de la Ph. Eur.) : les deux chapitres généraux qui prescrivent l'essai des pyrogènes sur lapin (3.3.4. *Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang* et 3.3.7. *Nécessaires pour la transfusion du sang et des produits du sang*) ont été révisés de la même manière que les monographies de produits du sang (voir section 2.5 ci-dessus), autrement dit l'exigence relative aux pyrogènes a été remplacée par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, qui renvoie au nouveau chapitre 5.1.13. *Pyrogénicité*.

2.10 Produits radiopharmaceutiques : la monographie générale *Préparations radiopharmaceutiques (0125)* a été révisée de manière à refléter les modifications apportées aux autres monographies générales qui prescrivent l'essai des pyrogènes sur lapin (remplacement de l'exigence relative aux endotoxines bactériennes – pyrogènes par une nouvelle exigence relative à la pyrogénicité, qui renvoie au nouveau chapitre général *5.1.13. Pyrogénicité*). Par ailleurs, le MAT remplace l'essai des pyrogènes sur lapin en tant qu'essai pouvant être prescrit lorsque la préparation radiopharmaceutique est source d'interférence dans l'EEB et qu'il n'est pas possible d'éliminer les facteurs d'interférence.

Une liste des textes concernés et les groupes d'experts/groupes de travail de la Ph. Eur. correspondants est disponible en annexe.

3. Révision des chapitres généraux 2.6.30 et 5.1.10

Comme mentionné précédemment, les chapitres généraux *2.6.30* et *5.1.10* ont également été révisés après l'élaboration du nouveau chapitre général *5.1.13. Pyrogénicité*, car certaines parties de ces deux textes ont été transférées dans le nouveau chapitre *5.1.13*.

Il convient, en outre, de noter qu'une révision générale distincte du chapitre général *2.6.30* (révision technique majeure du texte) a été effectuée afin de veiller à ce que le texte tienne compte de l'expérience acquise depuis 2010 en ce qui concerne le MAT et de résoudre certains problèmes remontés par les utilisateurs. Les changements majeurs qui en ont résulté comprennent une nouvelle description de la sensibilité, des critères de validité révisés pour la courbe d'étalonnage établie avec les endotoxines, la fusion des Méthodes A et B en un essai semi-quantitatif unique et des critères d'acceptation du dosage révisés. Compte tenu de la suppression prévue de l'essai des pyrogènes sur lapin de la Ph. Eur., la révision du chapitre sur le MAT est essentielle pour tenir le texte à jour et guider l'ensemble des utilisateurs. La version révisée du chapitre *2.6.30* a été publiée pour enquête publique dans *Pharmeuropa* 34.2 (avril 2022). Pour tous les autres textes concernés par ce projet, la phase d'enquête publique est prévue pour *Pharmeuropa* 35.1 (janvier 2023).

4. Autres considérations

Il est important de noter que l'introduction dans la Ph. Eur. du nouveau chapitre général *5.1.13* et la révision des textes de la Ph. Eur. mentionnés ci-dessus ne remettent pas en question les stratégies impliquant l'EEB déjà mises en œuvre par les fabricants pour contrôler la pyrogénicité de leurs produits et autorisées par l'Autorité compétente ; elle n'a pas non plus pour objet d'entraîner une évaluation rétrospective de la pyrogénicité. Ceci est précisé dans la note explicative accompagnant le nouveau chapitre général *5.1.13*, ainsi que tous les textes de la Ph. Eur. révisés dans le cadre de ce projet.

Calendrier

D'une durée de cinq ans, ce projet a officiellement commencé en juin 2021, lorsque la Commission a approuvé la marche à suivre pour supprimer l'essai des pyrogènes sur lapin de la Ph. Eur. Il a été jugé que quatre ans de plus seraient nécessaires pour mener à bien cette suppression. Le tableau ci-dessous présente le calendrier *provisoire* de publication dans

Pharmeuropa et les dates d'entrée en vigueur envisagées pour l'ensemble des textes de la Ph. Eur. concernés.

Si l'on part du principe que toutes les élaborations et révisions seront effectuées dans les temps, tous les renvois au chapitre général 2.6.8 auront disparu de ces textes d'ici juillet 2025, même si le chapitre lui-même demeurera dans la Ph. Eur. La suppression du chapitre suivra (1^{er} juillet 2026).

Texte	Publication dans <i>Pharmeuropa</i>	Date de mise en application envisagée
Nouveau chapitre général 5.1.13	janv. 2023 (<i>Pharmeuropa</i> 35.1)	juillet 2025
Révision du chapitre général 5.1.10	janv. 2023 (<i>Pharmeuropa</i> 35.1)	juillet 2025
Révision du chapitre général 2.6.30	avr. 2022 (<i>Pharmeuropa</i> 34.2)	juillet 2024
Révision de la monographie générale 2034	janv. 2023 (<i>Pharmeuropa</i> 35.1)	juillet 2025
Révision de la monographie de forme pharmaceutique 0520	janv. 2023 (<i>Pharmeuropa</i> 35.1)	juillet 2025
Révision des autres textes de la Ph. Eur. renvoyant à l'essai des pyrogènes sur lapin	janv. 2023 (<i>Pharmeuropa</i> 35.1)	juillet 2025
Suppression du chapitre général 2.6.8		juillet 2026

Annexe

Numéro du texte	Titre	Type de texte	Groupe d'experts/ groupe de travail
TEXTES RENVOYANT AU CHAPITRE GÉNÉRAL 2.6.8. PYROGÈNES			
2034	<i>Substances pour usage pharmaceutique</i>	Monographie générale	BET (Essai des endotoxines bactériennes)
1290	<i>Sulfate d'amikacine</i>	Monographie spécifique	7 (Antibiotiques)
0709	<i>Succinate sodique de chloramphénicol</i>	Monographie spécifique	7 (Antibiotiques)
0319	<i>Colistiméthate de sodium</i>	Monographie spécifique	7 (Antibiotiques)
0663	<i>Dicloxacilline sodique</i>	Monographie spécifique	7 (Antibiotiques)
0668	<i>Flucloxacilline sodique</i>	Monographie spécifique	7 (Antibiotiques)
0033	<i>Sulfate acide de kanamycine</i>	Monographie spécifique	7 (Antibiotiques)
0032	<i>Monosulfate de kanamycine</i>	Monographie spécifique	7 (Antibiotiques)
0203	<i>Sulfate de polymyxine B</i>	Monographie spécifique	7 (Antibiotiques)
1296	<i>Lévulinate de calcium dihydraté</i>	Monographie spécifique	10D (Chimie organique – Produits synthétiques et hémisynthétiques)
0412	<i>Citrate de sodium</i>	Monographie spécifique	9 (Chimie inorganique)
0177	<i>Glucose</i>	Monographie spécifique	CRB (Hydrates de carbone)
0178	<i>Glucose monohydraté</i>	Monographie spécifique	CRB (Hydrates de carbone)
2811	<i>Préparations intravésicales</i>	Monographie de forme pharmaceutique	12 (Formes pharmaceutiques et méthodes de pharmacotechnie)
0520	<i>Préparations parentérales</i>	Monographie de forme pharmaceutique	12 (Formes pharmaceutiques et méthodes de pharmacotechnie)
1116	<i>Préparations pour irrigation</i>	Monographie de forme pharmaceutique	12 (Formes pharmaceutiques et méthodes de pharmacotechnie)
1264	<i>Solutions pour conservation d'organes</i>	Monographie spécifique	12 (Formes pharmaceutiques et méthodes de pharmacotechnie)
0125	<i>Préparations radiopharmaceutiques</i>	Monographie générale	14 (Préparations radiopharmaceutiques)
0084	<i>Immunosérums d'origine animale pour usage humain</i>	Monographie générale	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2062	<i>Vaccin diphtérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)

Numéro du texte	Titre	Type de texte	Groupe d'experts/ groupe de travail
1932	<i>Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
1933	<i>Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2067	<i>Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2065	<i>Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2066	<i>Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (à cellules entières), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2622	<i>Vaccin haemophilus type b et méningococcique groupe C conjugué</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
1219	<i>Vaccin conjugué de l'haemophilus type b</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
1056	<i>Vaccin de l'hépatite B (ADNr)</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
3066	<i>Vaccin méningococcique des groupes A, C, W135 et Y conjugué</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2112	<i>Vaccin conjugué méningococcique groupe C</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
0250	<i>Vaccin méningococcique polysidique</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2150	<i>Vaccin pneumococcique polysidique conjugué, adsorbé</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
0966	<i>Vaccin pneumococcique polysidique</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
0216	<i>Vaccin rabique pour usage humain préparé sur cultures cellulaires</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
1375	<i>Vaccin inactivé de l'encéphalite verno-estivale</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2537	<i>Lipide A 3-O-désacyl-4'-monophosphorylé</i>	Monographie spécifique	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
5.2.11.	<i>Protéines vectrices pour la production de vaccins polysidiques conjugués pour usage humain</i>	Chapitre général	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)

Numéro du texte	Titre	Type de texte	Groupe d'experts/ groupe de travail
3.3.4.	<i>Réceptacles stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang</i>	Chapitre général	16 (Matières plastiques, réceptacles et fermetures en matière plastique)
3.3.7.	<i>Nécessaires pour la transfusion du sang et des produits du sang</i>	Chapitre général	16 (Matières plastiques, réceptacles et fermetures en matière plastique)
0024	<i>Fibrinogène humain</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
0209	<i>Solutions anticoagulantes et de conservation du sang humain</i>	Monographie spécifique (MP)	6B (Sang humain et produits du sang)
0255	<i>Solution d'albumine humaine</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
0275	<i>Facteur VIII de coagulation humaine</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
0338	<i>Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intramusculaire</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
0554	<i>Complexe prothrombique humain</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
0878	<i>Concentré d'antithrombine III humaine</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
0918	<i>Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
1223	<i>Facteur IX de coagulation humaine</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
1224	<i>Facteur VII de coagulation humaine</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
1644	<i>Facteur XI de coagulation humaine</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
1646	<i>Mélange de plasma humain traité pour viro-inactivation</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
1928	<i>Immunoglobuline animale anti-lymphocytes T pour usage humain</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
2298	<i>Facteur Willebrand humain</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
2387	<i>Inhibiteur d'α-1-protéinase humaine</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
2788	<i>Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie sous-cutanée</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
2818	<i>Inhibiteur de C1-estérase humaine</i>	Monographie spécifique	6B (Sang humain et produits du sang)
0128	<i>Solutions pour hémodialyse</i>	Monographie spécifique	DIA (Dialyse)
0861	<i>Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration</i>	Monographie spécifique	DIA (Dialyse)
0862	<i>Solutions pour dialyse péritonéale</i>	Monographie spécifique	DIA (Dialyse)

Numéro du texte	Titre	Type de texte	Groupe d'experts/ groupe de travail
2.6.30	<i>Essai d'activation des monocytes</i>	Chapitre général	BET (Essai des endotoxines bactériennes)
NOUVEAU TEXTE			
5.1.13	<i>Pyrogénicité</i>	Chapitre général	BET (Essai des endotoxines bactériennes)
AUTRES TEXTES CONCERNÉS			
5.1.10	<i>Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes</i>	Chapitre général	BET (Essai des endotoxines bactériennes)
0153	<i>Vaccins pour usage humain</i>	Monographie générale	15 (Vaccins et sérums pour usage humain)
2.6.8	<i>Pyrogènes</i>	Chapitre général	EEB (essai des endotoxines bactériennes)