

[WHO.IC/198]

1<sup>er</sup> avril 1948

## 2. COMITÉ D'EXPERTS SUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

### RAPPORT DE LA DEUXIÈME SESSION <sup>1</sup>

*Tenue du 18 au 23 mars 1948, au Palais des Nations, Genève*

Le Comité d'experts sur la Standardisation biologique a tenu sa deuxième session à Genève, du 18 au 23 mars 1948. Les membres suivants étaient présents :

Professeur E. Grasset, Directeur de l'Institut d'Hygiène, Genève, Suisse

D<sup>r</sup> A. A. Miles, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research (Medical Research Council), Londres, Royaume-Uni

D<sup>r</sup> J. Ørskov, Directeur de l'Institut sérologique d'Etat, Copenhague, Danemark

Major-General Sir Sahib Singh Sokhey, Director, Haffkine Institute, Bombay, Inde

D<sup>r</sup> W. Aeg. Timmerman, Directeur du Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, Pays-Bas

Professeur J. Tréfouël, Directeur de l'Institut Pasteur, Paris, France

D<sup>r</sup> M. V. Veldee, Chief, Biologics Control Laboratory, National Institute of Health (US Public Health Service), Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique

En outre, deux experts sur le choléra — le D<sup>r</sup> P. Bruce White, National Institute for Medical Research (Medical Research Council), Londres, Royaume-Uni, et le D<sup>r</sup> A. Bonnefoi, Chef du Service des Vaccins, Institut Pasteur, Paris, France — et deux experts en matière de BCG — le D<sup>r</sup> J. Holm, Chef de la Division de la Tuberculose, Institut sérologique d'Etat, Copenhague, Danemark, et le D<sup>r</sup> J. Bretey, Institut Pasteur, Paris, France — ont assisté à une partie de la session. Le D<sup>r</sup> A. A. Miles a été désigné comme rapporteur.

#### 1. Vaccin anticholérique

Le Comité d'experts sur la Quarantaine, à sa session d'octobre 1947, a soulevé ce problème, en relation avec la récente épidémie de choléra en Egypte, et a recommandé que la question de la standardisation du vaccin anticholérique soit

<sup>1</sup> Ce rapport a été renvoyé par la Commission Intérimaire à l'Assemblée de la Santé accompagné des observations suivantes :

a) Il importerait de faire procéder par des experts à des études supplémentaires avant de décider si le Centre international des Salmonella, établi à l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague, doit être repris par l'OMS, et, dans l'affirmative, s'il y aurait lieu d'amplifier les activités de ce centre.

b) Il conviendrait de continuer les travaux de standardisation du vaccin anticholérique.

renvoyée au Comité d'experts sur la Standardisation biologique.<sup>2</sup> A la suite d'une discussion approfondie, le comité décide d'ajourner l'établissement d'un étalon international pour le vaccin anticholérique jusqu'au moment où il sera en possession de renseignements complémentaires sur la relation qui existe entre le pouvoir immunisant du vaccin à l'égard des animaux de laboratoire et ce même pouvoir chez l'homme. A cet effet, le comité espère que les autorités sanitaires de l'Inde accorderont toutes les facilités nécessaires à Sir Sahib Singh Sokhey pour procéder à des essais soigneusement contrôlés, en vue de déterminer l'effet protecteur, chez l'homme, de vaccins anticholériques doués d'un haut pouvoir immunisant sur l'animal et contenant tous les antigènes « lisses » requis.

En attendant, le comité recommande d'établir, à partir de souches Ogawa et Inaba, deux préparations de référence de vaccin anticholérique. Le D<sup>r</sup> Veldee préparera, pour chacun de ces types, des lots de vaccin lyophilisé dont le pouvoir immunisant sur la souris se sera avéré satisfaisant. Les laboratoires intéressés examineront ces deux vaccins en vue de déterminer s'ils remplissent les conditions requises pour servir de préparations de référence ; si tel est le cas, ces préparations seront conservées et distribuées par l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague.

Pour faciliter l'emploi de ces deux préparations de référence dans les titrages comparatifs d'activité, le D<sup>r</sup> Sokhey préparera des cultures vivantes, lyophilisées, de souches virulentes Ogawa et Inaba; ces cultures seront conservées par l'Institut de Kasauli pour être distribuées sur demande aux centres nationaux de contrôle.

Au cours de la cinquième session de la Commission Intérimaire, le D<sup>r</sup> Shousha, Pacha, a demandé que soit établi un sérum anticholérique agglutinant<sup>3</sup> pour diagnostic. Le comité estime qu'il serait plus utile aux expérimentateurs de tous les pays de pouvoir disposer d'une préparation de référence d'antigène cholérique O qui se prête à l'immunisation du lapin et puisse être utilisée pour produire des antisérums permettant de différencier le vibron cholérique vrai et celui d'El Tor de tous les vibrions pseudo-cholériques. Le D<sup>r</sup> Bruce White se chargera de préparer ce matériel. Néanmoins, afin de faciliter l'identification des souches Ogawa et Inaba parmi les groupes de vibrions cholériques, le comité recommande que des préparations de référence consistant en antisérums agglutinants monospéci-

<sup>2</sup> Actes off. OMS, 8, 27

<sup>3</sup> Ibid. 7, 30

fiques pour les types Inaba et Ogawa soient établies aux Indes et conservées, pour être distribuées, par l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague.

## 2. Vaccin anticoquelucheux

Le comité a examiné la possibilité d'établir un étalon international pour le vaccin anticoquelucheux. En l'absence d'une épreuve de valeur reconnue pour la détermination du pouvoir immunisant du vaccin, le comité décide que l'établissement d'un étalon serait prématuré.

Pour la même raison, le comité estime qu'il serait prématuré d'établir des étalons pour les sérums anticoquelucheux d'origine humaine ou animale qui sont destinés à la prévention et au traitement de la coqueluche.

## 3. Sérum antistreptococcique (érythroène)

La possibilité d'établir un sérum antistreptococcique étalon avait été examinée en 1928 par la Commission permanente de Standardisation biologique de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, mais la préparation d'un tel étalon avait été jugée irréalisable. Depuis lors, il s'est avéré possible de titrer l'activité du sérum antistreptococcique sur les animaux de laboratoire, avec une exactitude suffisante. Etant donné que ce sérum continue à être utilisé pour des fins thérapeutiques, le comité décide de reprendre l'étude de la question. Un certain nombre de sérums, doués d'un pouvoir de neutralisation et de floculation élevé, seront examinés dans divers laboratoires en vue de déterminer s'ils peuvent constituer un étalon international provisoire. Le comité relève que, si un étalon international venait à être établi, il serait désirable qu'il possédât une activité égale à celle de l'étalon du National Institute of Health des Etats-Unis.

## 4. Anatoxine diphtérique

Le comité prend acte des progrès accomplis dans la mise à effet de la recommandation qu'il avait formulée à sa première session.<sup>4</sup>

## 5. Toxine, antitoxine et anatoxine tétaniques

Le comité a examiné les données indiquant que la toxine et l'antitoxine tétaniques étaient hétérogènes et que, en conséquence, le titrage d'un sérum antitétanique par rapport à l'étalon international pouvait donner des résultats différents selon la préparation de toxine utilisée. Il recommande que ce problème fasse l'objet d'une étude coordonnée du point de vue chimique, physique, physiologique, aussi bien que du point de vue immunologique. Afin de faciliter la distribution d'échantillons de toxines et de sérums atypiques aux expérimentateurs intéressés, le Dr Tréfoüël s'est chargé de recevoir et de distribuer ces échantillons.

Etant donné l'hétérogénéité possible de la toxine tétanique, le comité décide d'annuler sa recommandation antérieure tendant à l'établissement d'un étalon international pour l'anatoxine tétanique. Néanmoins, il recommande que l'échan-

tillon hautement purifié d'anatoxine tétanique qui devait tenir lieu d'étalon international soit examiné en vue de son adoption comme préparation de référence, celle-ci devant servir à caractériser l'effet antigénique des préparations courantes.

Le comité a constaté que l'unité internationale et l'unité du National Institute of Health des Etats-Unis étaient toutes deux largement utilisées pour exprimer l'activité des sérums antitétaniques ; à ce propos, il a passé en revue les circonstances dans lesquelles l'unité internationale avait été définie en 1928. Il recommande que, au cas où l'opinion éclairée des pays intéressés serait en faveur de cette mesure, l'unité internationale de sérum antitétanique soit définie à nouveau, de façon à être rendue équivalente à l'unité du National Institute of Health des Etats-Unis.

## 6. Groupes sanguins

### 6.1 Système ABO

Le comité approuve les dispositions prises par le Department of Biological Standards of the National Institute for Medical Research de Londres en vue de la préparation d'étalons internationaux pour les sérums agglutinants anti-A et anti-B. Des lots importants de mélanges d'anti-sérums naturels et obtenus par stimulation de l'organisme ont été recueillis, pour chaque groupe, dans le Royaume-Uni et aux Etats-Unis ; ces lots seront réunis. Les préparations résultant de ces mélanges seront soumises à des essais coordonnés ; si elles remplissent les conditions requises, elles seront adoptées comme étalons internationaux pour ces deux groupes sanguins.

### 6.2 Système Rh

Le comité a pris acte du rapport établi par l'Advisory Review Board to the Surgeon General of the US Public Health Service sur la nomenclature du sérum agglutinant anti-Rh.

Le comité recommande que, dans d'autres pays et dans un proche avenir, des groupements similaires examinent eux aussi les problèmes que soulève l'application clinique des connaissances actuelles sur les groupes Rh, afin de recueillir des avis qui expriment l'opinion régnant dans ces pays. Il recommande que le Secrétariat convoque alors un sous-comité pour donner des avis au Comité d'experts sur la Standardisation biologique en ce qui concerne les questions suivantes :

- a) Choix des sous-groupes pour lesquels des étalons internationaux seraient nécessaires.
- b) Problèmes techniques que posent la préparation et la désignation des sérums-étalons pour les sous-groupes ainsi choisis.

## 7. Digitale

Le comité approuve les mesures prises par le Department of Biological Standards of the National Institute for Medical Research de Londres en vue de l'établissement du troisième étalon international de digitale.

Trois échantillons américains de poudre de digitale, deux échantillons britanniques et un échantillon suisse ont été titrés et jugés aptes à constituer une préparation-étalon, dont des échantillons seront distribués à 17 laboratoires, en vue

<sup>4</sup> Actes off. OMS, 8, 6

d'un titrage collectif par rapport au deuxième (1936) étalon international de digitale.

### 8. Vitamines liposolubles

Le comité recommande que des dispositions soient prises pour que soit nommé et réuni, dans le plus bref délai possible, le sous-comité qui devra conseiller le Comité d'experts sur la Standardisation biologique quant à l'établissement de nouveaux étalons pour la vitamine A et la vitamine D.

### 9. Centres nationaux de contrôle

Le comité a été saisi par le Secrétariat d'un rapport — établi conformément au désir exprimé au cours de sa première session — sur les centres nationaux de contrôle qui fonctionnent encore. Il souligne à nouveau la nécessité d'organiser, dans chaque pays, la distribution des étalons internationaux par l'entremise d'une seule institution.

### 10. Extrait de foie

Le comité a pris acte du fait que, pour exprimer l'activité des préparations d'extrait de foie, la Pharmacopée des Etats-Unis avait adopté une unité fondée sur des interprétations, reconnues variables, de l'effet clinique de ces extraits sur des malades atteints d'anémie pernicieuse, et non pas une unité définie par rapport à une préparation-étalon. Cette pratique n'est pas conforme aux principes internationalement admis qui régissent l'établissement des étalons et la mesure de l'activité en unités correspondant à un poids déterminé de ces étalons. Le comité recommande en conséquence :

i) que le Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées soit invité à examiner la question, lors de sa prochaine session, en relation avec les monographies à établir sur les préparations d'extrait de foie ;

ii) que le Committee of Revision of the Pharmacopœia des Etats-Unis soit informé, par l'entremise de son président, de l'action ainsi envisagée, et cela dans l'espoir que les exigences relatives aux préparations d'extrait de foie, telles qu'elles ont été fixées par les autorités de la Pharmacopée des Etats-Unis, pourront être modifiées de façon à exclure toute référence à un titre fondé sur une épreuve biologique dont il n'est pas possible de déterminer la précision, faute d'une préparation-étalon.

Le comité tient à attirer l'attention du Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées sur la nécessité d'assurer, dans tous les pays, l'efficacité thérapeutique des préparations d'extrait de foie, en les soumettant à ces épreuves portant sur des malades atteints d'anémie pernicieuse ; il désire lui signaler également les dangers éventuels qui pourraient résulter de l'adultération des extraits de foie par addition d'acide folique en quantité suffisante pour provoquer une réaction réticulocytaire comparable à celle que produit le principe antianémique de l'extrait de foie lui-même.

### 11. Dextro-tubocurarine

Le comité prend acte du fait que le Department of Biological Standards of the National Institute for Medical Research a établi un étalon britannique provisoire pour la *d*-tubocurarine et défini une unité britannique provisoire d'activité par rapport à cet étalon.

### 12. Oxophénarsine

Le comité prend acte du fait que le Département de la Santé nationale et du Bien-Etre social du Canada et le Department of Biological Standards of the National Institute for Medical Research de Londres ont l'intention d'adopter conjointement un étalon canadien-britannique pour le chlorhydrate d'oxophénarsine. Il n'estime pas qu'une action internationale en la matière soit actuellement justifiée, mais n'en accepte pas moins l'offre faite par les deux pays de mettre leur étalon à la disposition du comité pour servir de préparation de référence pour l'oxophénarsine.

### 13. Dimercaptopropanol (Anti-Lewisite britannique, BAL)

Le comité estime qu'il n'est actuellement pas nécessaire d'établir un étalon international ou une préparation de référence pour cette substance.

### 14. Centre des Salmonella

Le comité réitère sa recommandation visant à ce que le Centre international des Salmonella, établi à l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague, soit repris par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il tient à souligner que le cadre de l'activité d'un tel centre pourrait, le cas échéant, être élargi à peu de frais, de façon à comprendre d'autres espèces de bactéries intestinales.

### 15. PPD (Purified Protein Derivative)

A sa première session, le comité avait recommandé que la préparation de PPD obtenue tout d'abord par le Dr Madsen fût examinée afin de déterminer si elle pourrait servir d'étalon international.<sup>5</sup> Les essais faits jusqu'ici indiquent que ce produit possède des propriétés sensibilisantes excessives qui le rendent impropre à cet usage. A la suite d'une discussion approfondie des caractéristiques exigées d'une préparation-étalon internationale de PPD, le comité décide d'annuler sa recommandation tendant à l'établissement d'un étalon international. Il recommande néanmoins qu'une préparation typique de PPD, ayant aussi peu que possible de propriétés sensibilisantes, soit distribuée, pour examen comparatif, par l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague, en vue de son adoption comme préparation de référence de PPD.

### 16. Tuberculine

Le comité recommande qu'un titre en unités internationales soit attribué à l'étalon international de vieille tuberculine et propose que cette

<sup>5</sup> Actes off. OMS, 3, 6

unité soit définie comme correspondant à l'activité exercée par 10 microgrammes de la préparation-étalon internationale.

### 17. BCG

Après avoir discuté de façon approfondie les problèmes que soulèvent la préparation et le titrage du BCG, le comité a estimé que, dans l'état actuel de la question, il ne pourrait apporter aucune adjonction ou modification utile aux recommandations qu'il avait formulées lors de sa dernière session au sujet de la standardisation du BCG. Il prend acte du fait que l'Institut Pasteur de Paris espère être prochainement en

mesure de distribuer, sur demande, une préparation vivante, lyophilisée, de la souche de BCG initiale.

### 18. Liaison avec le Comité d'experts sur la Tuberculose

Le comité note avec satisfaction la recommandation qui a été formulée par le Comité d'experts sur la Tuberculose lors de sa seconde session et qui préconise une réunion de représentants des deux comités où seraient discutés les problèmes que soulève la standardisation du BCG et du PPD.\*

---

\* Voir p. 6