

Organisation Mondiale de la Santé

Série de Rapports techniques

N° 2

COMITÉ D'EXPERTS POUR LA  
STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Rapport sur la troisième session

*Londres, 2-7 mai 1949*

	Pages
1. Vaccins anticholériques Ogawa et Inaba et antisérums de diagnostic . . . . .	4
2. Vaccin anticoquelucheux . . . . .	4
3. Vaccin antivariolique . . . . .	5
4. Anatoxines diphtérique et tétanique . . . . .	5
5. Sérum antistreptococcique . . . . .	5
6. Sérum antitétanique . . . . .	6
7. Recherche du bacille tuberculeux . . . . .	6
8. Séro-diagnostic des infections typho-paratyphoïdiques . . . . .	6
9. Séro-diagnostic des rickettsioses . . . . .	7
10. Séro-diagnostic de la syphilis . . . . .	7
11. PPD . . . . .	7
12. BCG . . . . .	8
13. Digitale . . . . .	8
14. Sulfarsénol . . . . .	8
15. Facteur anti-anémie pernicieuse . . . . .	9
16. Hormones . . . . .	9
17. Vitamines liposolubles . . . . .	10
18. Antibiotiques . . . . .	11
19. Groupes sanguins . . . . .	12
20. Demande du Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées . . . . .	13
21. Expression de l'activité biologique . . . . .	13
Annexe 1. Conditions que doivent remplir les laboratoires chargés de la préparation du vaccin BCG destiné à la campagne de vaccination du FISE . . . . .	14

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

PALAIS DES NATIONS

GENÈVE

FÉVRIER 1950

## COMITÉ D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

### Troisième session

#### *Membres :*

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 de l'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 (*Président*)

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

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

#### *Membres cooptés :*

D<sup>r</sup> J. Bretey, Chef de la Division de la Tuberculose, Institut Pasteur, Paris, France

D<sup>r</sup> J. Chevé, Directeur de l'Annexe de l'Institut Pasteur, Laroche-Beaulieu (Dordogne), France

D<sup>r</sup> N. K. Jerne, Chef p. i. du Département de Standardisation biologique, Institut sérologique de l'Etat, Copenhague, Danemark

#### *Secrétaire :*

D<sup>r</sup> R. Gautier, Sous-Directeur général de l'OMS

Le rapport sur la troisième session de ce comité a paru originalement sous forme de document ronéographié (WHO/BS/70), en date du 13 mai 1949.

## COMITÉ D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

### Rapport sur la troisième session<sup>1</sup>

Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique a tenu sa troisième session à Londres, dans les bureaux du Medical Research Council, 26 Old Queen Street, du 2 au 7 mai 1949.

En plus des membres et des membres cooptés, un spécialiste des groupes sanguins (D<sup>r</sup> R. R. Race, Director, Blood-Group Research Unit, Lister Institute of Preventive Medicine, Londres), deux experts en endocrinologie (Mr A. S. Parkes, National Institute for Medical Research, Londres, et Mr C. Hewett, Organon Laboratories, Glasgow), deux experts en immunologie (D<sup>r</sup> A. Felix, Director, Central Enteric Reference Laboratory and Bureau, Public Health Laboratory Service, Londres, et D<sup>r</sup> D. A. Long, National Institute for Medical Research, Londres), un pharmacologue (D<sup>r</sup> W. L. M. Perry, National Institute for Medical Research, Londres) et un spécialiste de la vitamine B<sub>12</sub> (Mr E. Lester Smith, Glaxo Laboratories, Greenford, Middlesex) ont assisté à une partie de la session.

Le Sous-Directeur général a tout d'abord esquissé les mesures prises pour donner effet aux décisions de la Première Assemblée Mondiale de la Santé<sup>2</sup> concernant la création d'un comité d'experts pour la standardisation biologique.

Le D<sup>r</sup> Timmerman a été élu président, et le D<sup>r</sup> Miles rapporteur.

Le président a estimé que le comité désirerait en premier lieu exprimer le chagrin que lui cause le récent décès de Mr P. Bruce White, qui avait assisté à la deuxième session du comité d'experts de la Commission Intérimaire, en qualité de spécialiste du choléra. Le comité gardera de Mr Bruce White le souvenir d'un bactériologiste et d'un sérologiste éminent, et celui d'un excellent ami.

---

<sup>1</sup> Au cours de sa quatrième session, le Conseil Exécutif a adopté la résolution suivante :

« Le Conseil Exécutif : 1) PREND ACTE du rapport sur les travaux de la troisième session du Comité d'experts pour la Standardisation biologique, et du rapport du Sous-Comité des Vitamines liposolubles de ce comité ; et 2) AUTORISE la publication de ces rapports. » *Actes off. Org. mond. Santé*, 22, 3

<sup>2</sup> *Actes off. Org. mond. Santé*, 13, 307

### 1. Vaccins anticholériques Ogawa et Inaba et antisérums de diagnostic <sup>3</sup>

Le comité constate qu'il a été donné suite aux recommandations formulées par le Comité d'experts pour la Standardisation biologique de la Commission Intérimaire, lors de sa deuxième session, en ce qui concerne la mise à disposition de vaccins prophylactiques de référence, de cultures lyophilisées vivantes et d'antigènes lyophilisés destinés à la production sur le lapin d'antisérums de diagnostic.<sup>4</sup> Cependant, à la lumière des récents progrès accomplis dans l'analyse antigénique des vibrions cholériques et d'autres vibrions, le comité décide d'ajourner l'établissement de préparations de référence d'antigènes lyophilisés destinés à l'immunisation du lapin, en attendant que de nouvelles recherches aient été effectuées sur les souches utilisées.

Le comité recommande qu'il soit procédé à un examen de l'aptitude que possèdent les vaccins prophylactiques des types Ogawa et Inaba à servir de préparations de référence, cet examen s'effectuant au moyen d'un titrage comparatif par rapport à trois vaccins « inconnus » d'activité différente. Sir Sahib Singh Sokhey a bien voulu se charger de préparer ces vaccins inconnus. Des laboratoires de cinq pays différents prendront part aux recherches.

### 2. Vaccin anticoquelucheux <sup>5</sup>

Le comité décide de différer l'établissement d'une préparation-étalon internationale de vaccin anticoquelucheux jusqu'au moment où il disposera d'une documentation suffisante sur les points suivants :

1) Rapport entre le pouvoir immunisant du vaccin chez les animaux de laboratoire et chez l'homme. Le comité a été informé que des données sur ce sujet lui seraient probablement fournies d'ici un an.

2) Degré d'uniformité des résultats obtenus par divers expérimentateurs lorsqu'ils comparent différents vaccins à une préparation-étalon.

Parmi les causes de divergences dans l'appréciation de l'activité des vaccins anticoquelucheux, mesurée par les méthodes courantes, il faut citer les différences d'estimation du contenu bactérien des vaccins en fonction de l'opacité de leurs suspensions, ainsi que les résultats variables que donne le test intracérébral sur la souris.

---

<sup>3</sup> White, P. Bruce, WHO/BS/52 ; Sokhey, S. S., WHO/BS/66 ; Gallut, J., WHO/BS/69 (documents de travail non publiés)

<sup>4</sup> *Actes off. Org. mond. Santé*, 11, 8

<sup>5</sup> Veldee, M. V., WHO/BS/54 ; Evans, D. G., WHO/BS/62 (documents de travail non publiés)

Le D<sup>r</sup> Veldee a accepté de mettre à la disposition des laboratoires intéressés des échantillons de l'étalon d'opacité des National Institutes of Health des Etats-Unis (NIH), qui consiste en une suspension de particules de verre Pyrex dans l'eau ; il a également accepté d'envoyer des échantillons des vaccins de référence des NIH titrés par rapport à cet étalon, et cela dans le but de recueillir dans les divers pays des avis sur la question de savoir si une suspension de verre Pyrex peut servir d'étalon d'opacité. Enfin, le D<sup>r</sup> Veldee facilitera aux expérimentateurs l'obtention des souches de *Haemophilus pertussis* et de souris qui sont utilisées dans les laboratoires des NIH pour pratiquer le test intracérébral.

### 3. Vaccin antivariolique

Le comité a examiné quelles recherches seraient nécessaires pour permettre de formuler des exigences minima applicables au vaccin antivariolique ; il recommande, à cet effet, que l'activité immunisante des souches mères de virus vaccinal utilisées dans les différents pays pour la préparation de vaccins antivarioliques soit évaluée sur le lapin infecté par des virus varioliques humains fraîchement isolés.

Le comité est d'avis que l'Inde serait un terrain approprié pour des recherches de ce genre ; sur la proposition de Sir Sahib Singh Sokhey, il recommande que l'OMS prie le Gouvernement de l'Inde de prendre les dispositions voulues pour que le titrage des souches mères de virus puisse s'effectuer de la manière indiquée, par l'intermédiaire de l'OMS.

### 4. Anatoxines diphtérique et tétanique <sup>6</sup>

Le comité décide que les anatoxines diphtérique et tétanique destinées à servir de préparations-étalons internationales doivent être comparées aux anatoxines simples qui sont couramment préparées dans les différents pays pour l'immunisation de l'homme, cela afin de déterminer le poids des préparations proposées comme étalons auquel devrait être attribuée la valeur appropriée d'une unité immunisante.

### 5. Sérum antistreptococcique <sup>7</sup>

Le Department of Biological Standards du National Institute for Medical Research, à Londres, a fourni une préparation satisfaisante de sérum antistreptococcique. Des essais préliminaires indiquent que cette

---

<sup>6</sup> Département de la Standardisation biologique, Institut sérologique de l'Etat, Copenhague, WHO/BS/48 ; Jerne, N. K., WHO/BS/68 (documents de travail non publiés)

<sup>7</sup> Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Londres, WHO/BS/60 (document de travail non publié)

préparation est apte à servir d'étalon international. L'activité de cette préparation par rapport à l'étalon de sérum antistreptococcique des National Institutes of Health des Etats-Unis sera déterminée dans des laboratoires de quatre pays.

#### 6. Sérum antitétanique

Le comité constate que, dans différents pays, l'opinion non officielle s'est montrée favorable à l'unification des deux notations — en unités internationales et en unités des Etats-Unis — généralement utilisées pour exprimer l'activité du sérum antitétanique. Tenant compte des circonstances dans lesquelles la première unité internationale de sérum antitétanique a été définie, il recommande que le poids de la préparation-étalon internationale de sérum antitétanique qui correspond aujourd'hui à une unité internationale d'activité soit doublé, de façon qu'à l'avenir l'unité internationale de sérum antitétanique soit égale à l'unité des Etats-Unis (celle des NIH). Le comité recommande que ce changement soit annoncé dès que possible et que la nouvelle notation soit adoptée universellement pour les nouveaux lots de sérum le 1<sup>er</sup> juillet 1950 au plus tard.

#### 7. Recherche du bacille tuberculeux <sup>8</sup>

Le comité estime que le problème de l'établissement de techniques-types pour la recherche des bacilles tuberculeux dans du matériel pathologique devrait être étudié en étroite collaboration avec le Comité d'experts de la Tuberculose, et de préférence par un sous-comité mixte.

#### 8. Séro-diagnostic des infections typho-paratyphoïdiques <sup>9</sup>

Le comité accepte l'offre du D<sup>r</sup> A. Felix de préparer huit antisérums de cheval pour l'identification des germes par les épreuves d'agglutination destinées au séro-diagnostic des infections typho-paratyphoïdiques.

Des antisérums spécifiques pour les antigènes suivants seront préparés : *Salmonella typhi* (H), *Salmonella typhi* (O), *Salmonella typhi* (Vi), *Salmonella paratyphi A* (H), *Salmonella paratyphi A* (O), *Salmonella paratyphi B* (H), *Salmonella paratyphi B* (O), *Salmonella paratyphi*, non spécifique (H).

Le comité recommande que ces antisérums soient examinés dans des laboratoires de six pays quant à leur aptitude à servir de préparations-étalons ; s'ils s'avèrent satisfaisants, ils seront adoptés comme préparations-étalons internationales. Il décide de renvoyer à la session suivante la question de la définition du pouvoir agglutinant.

<sup>8</sup> Timmerman, W. Aeg., WHO/BS/57 (document de travail non publié)

<sup>9</sup> Felix, A., document WHO/BS/53 ; à paraître dans *Bull. Org. mond. Santé*, 1950, 2, N<sup>o</sup> 3

### 9. Séro-diagnostic des rickettsioses<sup>10</sup>

Le comité accepte l'offre du Dr A. Felix de préparer des antisérums de cheval pour l'identification des souches X de *Proteus* utilisées pour les épreuves d'agglutination spécifique dans le séro-diagnostic des rickettsioses. Seront préparés des antisérums correspondant aux antigènes suivants : P. OX19, P. OXK, P. OX2. Le comité recommande que ces antisérums soient examinés dans des laboratoires de six pays du point de vue de leur aptitude à servir de préparations-étalons internationales.

Le comité recommande que les spécialistes en la matière soient priés de donner leur avis quant à l'utilité d'établir des antisérums-étalons pour l'identification des suspensions de rickettsies.

### 10. Séro-diagnostic de la syphilis

Le comité prend note du fait que la question du séro-diagnostic de la syphilis est étudiée par un sous-comité spécial du Comité d'experts des Maladies vénériennes;<sup>11</sup> il exprime le vœu qu'un membre du Comité d'experts pour la Standardisation biologique soit invité à assister aux réunions de ce sous-comité et à la Conférence internationale de sérologie qui est projetée.

### 11. PPD<sup>12</sup>

De nouveaux essais portant sur diverses préparations de PPD ont montré que leurs propriétés sensibilisantes ne les rendaient pas impropres à tenir lieu de préparations-étalons. Les réactions qu'elles produisent sur des animaux hypersensibles et chez l'homme présentent cependant des différences qualitatives marquées. En outre, le PPD et les préparations similaires obtenues selon diverses techniques contiennent des proportions variables de fractions actives, ayant elles-mêmes des poids moléculaires différents. Aussi le comité décide-t-il de reporter l'établissement d'une préparation de référence à sa prochaine session; toutefois, il recommande que, dans l'intervalle, un examen comparatif, tant biologique que physico-chimique, de types représentatifs de tuberculo-protéines purifiées soit entrepris dans cinq laboratoires.

<sup>10</sup> Felix, A., document WHO/BS/63; à paraître dans *Bull. Org. mond. Santé*, 1950, 2, N° 3

<sup>11</sup> Comité d'experts des Maladies vénériennes: Rapport du Sous-Comité de la Sérologie et des Techniques de Laboratoire (WHO/VD/38, document de travail non publié). Après approbation par le Conseil Exécutif, ce rapport sera publié dans *Organisation Mondiale de la Santé: Série de Rapports techniques*, sous le N° 15.

<sup>12</sup> Grasset, E., WHO/BS/59; Long, D. A., WHO/BS/64 (documents de travail non publiés)

## 12. BCG<sup>13</sup>

Le comité approuve les rapports établis à la demande du Fonds International de Secours à l'Enfance (FISE) par les D<sup>rs</sup> Timmerman & Gautier, par le D<sup>r</sup> Timmerman et par Sir Sahib Singh Sokhey, sur la préparation du BCG à l'Institut sérologique de l'Etat, à Copenhague, à l'Institut Pasteur, à Paris, à l'Institut Pasteur d'Algérie, et au King Institute, à Madras.<sup>14</sup>

Le comité a étudié les conditions nécessaires à la production d'un vaccin BCG sûr et efficace, et il les a définies (voir annexe 1, page 14). Il recommande que les laboratoires préparant du BCG pour le compte du FISE se conforment aux exigences contenues dans ce document.

Le comité prend acte du fait que l'Institut Pasteur, à Paris, est maintenant en mesure de fonctionner comme centre mondial pour la préparation et la distribution des cultures lyophilisées de BCG vivant qui serviront de cultures mères pour la préparation du vaccin BCG. La distribution de ces cultures s'effectuera mensuellement ; elles seront envoyées directement aux laboratoires qui produisent du BCG pour la campagne de vaccination du FISE, et aux autres laboratoires intéressés, après avis des centres nationaux de contrôle.

## 13. Digitale<sup>15</sup>

Des 17 participants à l'étude effectuée en vue de comparer le troisième étalon international proposé pour la digitale au deuxième étalon international, 15 ont fait connaître les résultats obtenus. La préparation-étalon proposée est de qualité satisfaisante et son activité est presque identique à celle du deuxième étalon international. Cette activité ne pourra être exactement définie que lorsque tous les résultats des essais comparatifs auront été acquis. Le comité recommande que le Department of Biological Standards du National Institute for Medical Research, à Londres, soit autorisé, après avoir consulté les laboratoires participant aux essais, à assigner à cet étalon l'activité indiquée par les résultats combinés des 17 titrages.

## 14. Sulfarsénol

Un lot approprié de sulfarsénol a été fourni par le Department of Biological Standards du National Institute for Medical Research, à Londres.

<sup>13</sup> Holm, J., WHO/BS/45 (document de travail non publié)

<sup>14</sup> Timmerman, W. Aeg. & Gautier, R., JC2/UNICEF/WHO/1, JC3/UNICEF/WHO/2 ; Timmerman, W. Aeg., JC3/UNICEF/WHO/32 ; Sokhey, S. S., JC3/UNICEF/WHO/1 (documents de travail non publiés) ; voir aussi *Actes off. Org. mond. Santé*, 22, 42, 44

<sup>15</sup> Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Londres, WHO/BS/51 (document de travail non publié)

Des essais comparatifs préliminaires, portant sur ce lot et sur le deuxième étalon international de sulfarsénol, indiquent que la nouvelle préparation est apte à constituer le troisième étalon international. La comparaison définitive des deux préparations sera confiée à des laboratoires de cinq pays.

### 15. Facteur anti-anémie pernicieuse<sup>16, 17</sup>

Il s'avère urgent de pouvoir disposer d'une préparation-étalon pour mesurer l'action qu'exercent, sur l'anémie pernicieuse, les extraits de foie et d'autres tissus animaux. Avec la vitamine B<sub>12</sub>, récemment isolée, on dispose d'une substance qui peut se révéler susceptible d'être utilisée à cette fin. En raison de la rareté et de l'activité très élevée de cette vitamine, la préparation-étalon ne pourrait être distribuée qu'en quantités extrêmement faibles. Des essais sur la stabilité de la vitamine B<sub>12</sub>, à l'état sec, sont en cours.

Dans l'intervalle, le comité recommande que le Department of Biological Standards du National Institute for Medical Research, à Londres, soit autorisé à obtenir de la vitamine B<sub>12</sub> pure en quantité suffisante pour être utilisée comme préparation-étalon pour le dosage des facteurs actifs contre l'anémie pernicieuse, et à s'assurer de l'opinion des spécialistes au sujet de la valeur qu'il conviendrait d'attribuer à une unité d'activité.

### 16. Hormones

#### 16.1 Œstrone et monobenzoate d'œstradiol<sup>18</sup>

Le comité constate que les préparations de monobenzoate d'œstradiol et d'œstrone ne sont plus désormais nécessaires comme étalons biologiques, et il recommande que leur distribution à titre d'étalons internationaux cesse le 1<sup>er</sup> janvier 1951. Dans l'intervalle, les usagers de ces étalons devront être informés de la décision prise.

#### 16.2 Thyrotrophine et corticotrophine

Le comité a envisagé la question de savoir s'il était nécessaire de poursuivre la préparation de l'étalon de thyrotrophine, dont l'établissement, recommandé par la troisième Conférence internationale sur la Standardisation des Hormones (1938),<sup>19</sup> avait été interrompu par la guerre. Il a

<sup>16</sup> Smith, E. Lester, document WHO/BS/61 ; à paraître dans *Bull. Org. mond. Santé*, 1950, 2, N° 3

<sup>17</sup> Hampshire, C. H., WHO/BS/58 (document de travail non publié)

<sup>18</sup> Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Londres, WHO/BS/50 (document de travail non publié)

<sup>19</sup> *Bull. Org. Hyg. S. d. N.* 1938, 7, 957

également considéré la nécessité d'établir un étalon pour la corticotrophine. Le comité recommande que l'avis des expérimentateurs spécialisés en la matière soit recueilli.

#### 16.3 *Androstérone*<sup>20</sup>

Le comité constate que la préparation-étalon internationale d'androstérone est surtout utilisée comme étalon chimique pur et que, dans ces conditions, elle est désuète comme étalon biologique. Cependant, comme cette préparation-étalon est encore utilisée dans une certaine mesure pour les titrages biologiques, le comité recommande que le stock de l'étalon international d'androstérone, qui est près de s'épuiser, soit reconstitué ; toutefois, les usagers devront être informés que la distribution de cet étalon, lorsque le stock en sera de nouveau réduit, sera limitée aux laboratoires qui l'utilisent pour des titrages biologiques.

Le comité autorise le Department of Biological Standards du National Institute for Medical Research, à Londres, à procéder à la reconstitution du stock de la préparation-étalon.

#### 16.4 *Secrétine*

Le comité a examiné la proposition qui lui était faite d'établir un étalon international pour la secrétine ; il recommande que de plus amples renseignements soient obtenus sur l'intérêt qu'il y aurait à établir un tel étalon.

### 17. Vitamines liposolubles

Le comité a adopté les parties I, II et III du rapport du Sous-Comité des Vitamines liposolubles<sup>21</sup> et pris note de la proposition contenue dans la partie IV, qui a trait au titrage de la teneur en vitamines des aliments.

Le comité recommande que l'étalon international de vitamine A soit constitué par de l'acétate *trans* de vitamine A cristallisé possédant les caractères et l'activité définis dans la partie I du rapport. D'autre part, la préparation-étalon actuelle de carotène  $\beta$  *trans* pur cessera de tenir lieu d'étalon international de vitamine A et deviendra l'étalon international de provitamine A, ayant l'activité définie dans le rapport.

Le comité recommande que l'étalon international de vitamine D soit constitué par la préparation de vitamine D<sub>3</sub> cristallisée possédant les caractères et l'activité définis dans la partie III du rapport ; en outre, la prépa-

<sup>20</sup> Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Londres, WHO/BS/50 (document de travail non publié)

<sup>21</sup> *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1950, 3

ration-étalon actuelle d'ergostérol irradié cessera de tenir lieu d'étalon international de vitamine D, mais sera maintenue comme préparation de référence.

## 18. Antibiotiques

### 18.1 *Pénicilline*<sup>22</sup>

Les stocks de l'étalon international de pénicilline sont près d'être épuisés. Aussi le comité décide-t-il d'obtenir une préparation de pénicilline G (II) pure qui serve de deuxième étalon international de pénicilline. Le Department of Biological Standards du National Institute for Medical Research, à Londres, est autorisé à organiser le titrage, par rapport à l'étalon existant, du deuxième étalon international de pénicilline qui est proposé. Le comité suggère que des laboratoires de six pays participent à ces titrages.

A propos de la recommandation faite au cours de la première session du Comité d'experts pour la Standardisation biologique de la Commission Intérimaire de l'OMS (1947),<sup>23</sup> à savoir qu'une préparation de référence pour la pénicilline K (IV) soit établie, le comité constate qu'une telle préparation n'est guère demandée aujourd'hui comme étalon pour le titrage biologique différentiel des pénicillines ; aussi recommande-t-il qu'aucune mesure ne soit prise pour le moment.

### 18.2 *Streptomycine*<sup>24</sup>

Le comité décide que la préparation de référence de streptomycine conservée depuis avril 1948 par le Department of Biological Standards du National Institute for Medical Research, à Londres, doit être adoptée comme étalon international de streptomycine. Il recommande en outre qu'une préparation de dihydrostreptomycine soit établie comme préparation de référence.

Le comité recommande que le titre de l'étalon international soit exprimé ou en unités d'activité, ou en équivalents-grammes de streptomycine-base, ou encore des deux manières.

L'unité d'activité devrait, tout d'abord, être définie comme le poids de préparation-étalon qui, pour autant qu'il est possible de le déterminer, contient un microgramme de streptomycine-base ; ainsi, l'unité internationale serait aussi semblable que possible à l'unité originale de Waksman.

---

<sup>22</sup> Welch, H., WHO/BS/67 (document de travail non publié)

<sup>23</sup> *Actes off. Org. mond. Santé*, 8, 7

<sup>24</sup> Welch, H., WHO/BS/67 (document de travail non publié)

## 19. Groupes sanguins

### 19.1 ABO<sup>25</sup>

On dispose des résultats obtenus par 8 des 11 expérimentateurs qui ont participé à l'examen des préparations de sérums anti-A et anti-B proposées comme étalons de sérums destinés au diagnostic des groupes sanguins A et B. Les préparations-étalons proposées sont de qualité et d'activité satisfaisantes. Pour en fixer exactement le titre, il faudra attendre que les essais soient terminés.

Le comité recommande l'établissement d'étalons internationaux de sérums agglutinants anti-A et anti-B et autorise le Department of Biological Standards du National Institute for Medical Research, à Londres, à assigner à ces étalons des activités déduites des titres modaux d'agglutination macroscopique obtenus au cours des 11 essais ; l'unité d'activité agglutinante sera dans chaque cas la réciproque du titre d'agglutination.

### 19.2 Rh<sup>26</sup>

Le comité n'estime pas opportun d'établir actuellement des préparations-étalons internationales pour les divers sérums anti-Rh, ou de formuler des recommandations concernant la nomenclature des groupes Rh.

Le comité est cependant d'avis qu'une définition du terme « Rh-négatif » qui pourrait être universellement acceptée est désirable, et il recommande que les principes suivants soient adoptés pour l'usage international :

Le terme « Rh-négatif » devrait, dans toute la mesure du possible, n'être appliqué à un donneur de sang humain que si ses érythrocytes ne sont pas agglutinés par trois des sérums anti-Rh, à savoir :

- 1) anti-Rh<sub>0</sub> (nomenclature de Wiener) ; anti-D (nomenclature de Fisher-Race)
- 2) anti-Rh' (nomenclature de Wiener) ; anti-C (nomenclature de Fisher-Race)
- 3) anti-Rh'' (nomenclature de Wiener) ; anti-E (nomenclature de Fisher-Race)

Les tests mettant en évidence les antigènes représentés par les anti-sérums 1 et 2 peuvent aisément être effectués à l'aide du sérum mélangé anti-Rh<sub>0</sub>' (Wiener), ou anti-D + C (Fisher-Race) ; pour les antigènes représentés par les anti-sérums 1 et 3, on utilisera le sérum mélangé anti-Rh<sub>0</sub>'' (Wiener), ou anti-D + E (Fisher-Race).

<sup>25</sup> WHO/BS/49 (document de travail non publié)

<sup>26</sup> Loghem, J. J. van, jr. (1949) *Bull. Org. mond. Santé*, 2, 233

Cependant, on ne dispose pas toujours des antisérums 2 et 3 ; si tel est le cas, des tests avec l'antisérum 1 peuvent être considérés comme suffisants pour identifier un donneur Rh-négatif, mais il faut tenir compte de ce que le risque d'incompatibilité se trouve de ce fait légèrement accru. Les tests avec l'antisérum 1 anti-Rh<sub>0</sub> (Wiener) — anti-D (Fisher-Race) — sont indispensables.

Le terme « Rh-négatif » devrait être appliqué au receveur de sang humain lorsque ses érythrocytes ne sont pas agglutinés par un sérum anti-Rh<sub>0</sub> (Wiener) — anti-D (Fisher-Race) —. Un receveur Rh-négatif n'est pas nécessairement un donneur Rh-négatif.

## 20. Demande du Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées <sup>27</sup>

Le comité accepte de collaborer avec le Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées à la préparation des appendices consacrés à la détermination de l'activité thérapeutique du sulfarsénol, du novarsénol, de la digitale, des vitamines, des sérums antitoxiques et de la « vieille tuberculine ».

## 21. Expression de l'activité biologique <sup>28</sup>

Le comité a examiné dans quels cas les trois différentes façons d'exprimer l'activité biologique d'une substance sont respectivement justifiées. Ces cas sont les suivants :

1) Que les principes actifs contenus dans des substances biologiques aient été ou non caractérisés par des procédés chimiques et physiques, l'activité des préparations de ces substances devra être exprimée en *unités*, dans tous les cas où le principe actif contenu aussi bien dans la préparation-étalon que dans la préparation à titrer peut être hétérogène.

2) L'expression de l'activité en *équivalents-grammes* est justifiée, bien que pas toujours désirable, lorsque le principe actif contenu dans la préparation-étalon est homogène et dépourvu de substances inertes et que les principes actifs des préparations à titrer pourraient être hétérogènes.

3) La désignation de l'activité en *grammes* n'est justifiée que si le principe actif contenu dans la préparation-étalon est homogène et dépourvu de substances inertes et qu'il est avéré que le principe actif des préparations à titrer est homogène. Dans ce cas, un titrage biologique ne sera nécessaire que si la détermination des caractéristiques d'une préparation par des procédés physiques et chimiques entraînerait des dépenses excessives.

<sup>27</sup> WHO/BS/47 (document de travail non publié)

<sup>28</sup> Miles, A. A. (1949) *Bull. Org. mond. Santé.* 2, 221

**Annexe 1****CONDITIONS QUE DOIVENT REMPLIR LES LABORATOIRES  
CHARGÉS DE LA PRÉPARATION DU VACCIN BCG  
DESTINÉ A LA CAMPAGNE DE VACCINATION DU FISE****1. Observations générales**

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons malheureusement éviter de procéder à la vaccination au BCG chez l'homme avant que le vaccin ait été soumis à toutes les épreuves de contrôle nécessaires. C'est là une situation extrêmement regrettable et il est urgent de mettre au point une technique de dessiccation sûre, comportant une estimation suffisamment précise des bacilles viables et de leurs propriétés dans le produit desséché. En attendant, de manière à écarter dans toute la mesure du possible les risques inhérents à cette situation, il faut absolument prendre des mesures de précaution rigoureuses afin de sauvegarder la pureté du vaccin. A tous les stades de la préparation, il peut y avoir contamination par d'autres micro-organismes.

On trouvera ci-après une étude détaillée des facteurs qui paraissent présenter une importance particulière.

**2. Personnel**

Il convient de souligner que, même si l'on opère dans des conditions de travail parfaites et en prenant des mesures de précaution idéales, la sécurité et l'efficacité du vaccin peuvent être sérieusement affectées par l'incompétence du personnel. Il faut donc choisir celui-ci avec le plus grand soin, en tenant compte tout spécialement de ses connaissances techniques et de son sens des responsabilités, ce dernier étant aussi important que les premières.

L'effectif du personnel collaborant à la préparation du vaccin doit être tel que, lorsqu'une absence se produit, il y ait toujours quelqu'un qui puisse effectuer le travail.

Tous les employés, y compris ceux qui assurent le nettoyage des locaux, doivent jouir d'une bonne santé, n'être atteints d'aucune maladie infectieuse et ne pas être porteurs de micro-organismes virulents. Ces personnes doivent être examinées médicalement par un spécialiste compétent avant d'être engagées dans le service du BCG, et il faut veiller particulièrement à ce qu'il n'y ait chez elles aucune forme d'infection tuberculeuse. Il convient de répéter ces examens médicaux tous les trois mois.

Les personnes qui tombent malades doivent être immédiatement mises en congé et ne doivent pas retourner dans les laboratoires de BCG avant d'avoir subi un examen médical minutieux prouvant qu'elles ne sont atteintes d'aucune maladie infectieuse.

Il est hautement désirable que tous les membres du personnel se consacrent exclusivement au travail sur le BCG. Il y a, cependant, des cas particuliers où il peut être inévitable que quelques-uns d'entre eux se livrent à d'autres activités, à certaines heures de la journée. Avant d'accorder une autorisation à cet effet, il importe d'être sûr qu'il n'en résultera aucun danger d'infection par des virus ou des micro-organismes virulents, notamment par des germes sporulés ou par le bacille de la tuberculose.

Il faut interdire aux visiteurs l'entrée de tous les laboratoires où le BCG est préparé, à moins d'avoir la certitude qu'ils sont indemnes d'infection tuberculeuse.

### 3. Bâtiment

La préparation du vaccin BCG devrait s'effectuer dans des locaux spéciaux, constituant un service topographiquement distinct et capable de se suffire à lui-même.

Un laboratoire idéal pour la production de vaccin BCG devrait être situé dans un bâtiment séparé, utilisé exclusivement pour la préparation du BCG. Toutefois, une solution acceptable pourrait être d'installer le service du BCG dans un bâtiment plus grand, soit à un étage distinct, soit à l'extrémité d'un corridor, pourvu que cet emplacement soit tel que le risque de contamination par des bacilles tuberculeux virulents ou d'autres agents infectieux soit négligeable. Chaque cas est un cas d'espèce qui doit être étudié en soi. La verrerie, l'appareillage et les instruments ne doivent jamais sortir du service du BCG. La préparation de tous les milieux de culture ou autres ingrédients, ainsi que toutes les stérilisations, doivent s'opérer dans le service même du BCG.

Le service doit comprendre au moins :

- 1) un laboratoire pour l'entretien des souches de BCG et pour l'ensemencement des milieux destinés à être utilisés dans la préparation du vaccin ;
- 2) un laboratoire pour la préparation du vaccin ;
- 3) un laboratoire pour la mise en ampoules du vaccin ;
- 4) un laboratoire pour la préparation des milieux et pour les stérilisations ;
- 5) un bureau administratif ;
- 6) des vestiaires, lavabos et water-closets suffisants.

#### 4. Ecuries

Aucun animal ne devrait être admis dans le service du BCG. Les injections et les autopsies nécessaires au contrôle de la souche mère et des lots de vaccin devraient être pratiquées dans des locaux réservés aux animaux ; ces locaux devraient être topographiquement et fonctionnellement séparés du service où s'effectue la préparation du vaccin.

#### 5. Précautions spéciales en vue d'éviter la contamination

Toutes les précautions possibles devraient être prises pour éviter la contamination bactérienne par l'intermédiaire de l'air, de l'eau, de l'équipement, du matériel ou du personnel. Tout le personnel travaillant dans le service devrait porter des blouses et des chaussures de laboratoire.

Les membres du personnel qui sont chargés de la préparation même du vaccin devraient porter des calots, masques, blouses et bottes fraîchement lavés ; ces articles devraient être gardés spécialement pour cet usage, dans une antichambre commandant l'entrée des locaux où le vaccin est manipulé. L'entretien et le nettoyage de ces locaux devraient être placés sous la surveillance directe d'un technicien qualifié. Toutes les pièces abritant le service devraient être fermées à clef lorsqu'elles ne sont pas utilisées. Les étuves devraient être fermées à clef. La garde des clefs des locaux et des étuves devrait être confiée à des membres responsables du personnel.

#### 6. Méthodes à appliquer pour la culture des souches de BCG et pour la production du vaccin

Les méthodes appliquées à la culture des souches de BCG et à la préparation du vaccin doivent être telles qu'à aucun moment il ne puisse y avoir de contamination par d'autres micro-organismes ou virus. La réalisation de ces conditions dépend du personnel, de l'emplacement du service, des laboratoires, des locaux réservés aux animaux d'expérience, du matériel, etc. ; tous ces points ont déjà été discutés. Il n'est pas souhaitable de prescrire rigoureusement les techniques à utiliser, étant donné la variété des méthodes qui peuvent être appliquées.

Les données suivantes devraient être enregistrées et tenues à jour sous la surveillance du directeur :

- 1) origine et date de réception de la souche mère ; date de tous les repiquages de la souche et méthodes de culture utilisées ;
- 2) caractères morphologiques de la culture à tous les stades importants de la préparation du vaccin ;

- 3) méthode de préparation de chaque lot de vaccin ;
- 4) recherche de la stérilité, de l'innocuité, du pouvoir infectieux et du pouvoir sensibilisant cutané.

Le vaccin devrait être conservé à une température convenable.

#### 7. Epreuves de contrôle

Les épreuves suivantes devraient être pratiquées :

1) *Epreuve de stérilité.* Il faut avoir recours à des méthodes appropriées en aérobiose et en anaérobiose.

2) *Epreuve d'innocuité.* 5 mg. au moins de bacilles du vaccin BCG prêt à l'emploi sont injectés à un ou plusieurs cobayes par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale. Après avoir été gardés en observation pendant 6 mois, les animaux sont sacrifiés et examinés. Il faut également soumettre à une épreuve d'innocuité l'un des repiquages servant de passage dans le processus de préparation d'un lot donné de vaccin, et cela trois semaines au moins avant que le lot ne soit prêt à être utilisé. 10 mg. de bacilles de ce repiquage sont injectés, par voie intrapéritonéale, à un ou plusieurs cobayes ; les animaux doivent être sacrifiés et examinés avant que le vaccin préparé à partir de ce repiquage ne soit approuvé.

3) *Epreuve du pouvoir sensibilisant cutané.* 5 mg. de bacilles d'un vaccin BCG prêt à l'emploi sont injectés par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale à un ou plusieurs cobayes. Au bout de 4 semaines, l'injection intracutanée de 100 unités internationales de « vieille tuberculine » sous un volume de 0,1 ml. devrait provoquer l'apparition d'une zone d'induration et d'œdème dont le diamètre ne soit pas inférieur à 5 mm.

4) *Epreuve d'activité.* Des doses croissantes du vaccin prêt à l'emploi sont injectées par voie intradermique à un ou plusieurs cobayes albinos. L'une de ces doses doit être égale à la dose utilisée pour l'homme. L'activité du vaccin devrait aussi être comparée aux résultats obtenus chez les enfants. Toutes les épreuves de contrôle, ainsi que leurs résultats, devraient être soigneusement notés.

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**  
**SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES**

(Edition française et édition anglaise)

	Prix Fr. s.
1. Comité d'experts pour l'Unification des Pharmacopées : Rapport sur la quatrième session . . . . .	0,40
2. Comité d'experts pour la Standardisation biologique : Rapport sur la troisième session . . . . .	0,80
3. Comité d'experts pour la Standardisation biologique : Rapport du Sous-Comité des Vitamines liposolubles . . . . .	0,40
4. Comité d'experts des Insecticides : Rapport sur la première session . .	<i>sous presse</i>
5. Comité d'experts des Statistiques sanitaires : Rapport sur la première session . . . . .	0,40
6. Vaccination contre les maladies contagieuses courantes de l'enfance	<i>sous presse</i>

**Commandes en gros**

Pour toute commande d'au moins 100 exemplaires, il est consenti aux administrations et organisations sanitaires une remise de 20 %. Adresser les commandes à l'Organisation Mondiale de la Santé, Section des Ventes, Palais des Nations, Genève, Suisse.

# PUBLICATIONS DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ \*

## RECUEIL INTERNATIONAL DE LÉGISLATION SANITAIRE

(Edition française et édition anglaise)

Le *Recueil* contient le texte intégral ou des extraits de lois et règlements nationaux relatifs à la santé publique et aux questions connexes, ainsi qu'une liste de textes législatifs récents en ces matières.

Volume 1 (3 numéros)	
Le numéro . . . . .	Fr. s. 5,—
Volume 2 (4 numéros)	
Le numéro . . . . .	Fr. s. 5,—
Prix de l'abonnement . . . . .	Fr. s. 20,—

## CHRONIQUE DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

(Publication mensuelle : éditions française, anglaise, espagnole, chinoise et russe)

La *Chronique* contient des informations d'ordre général sur l'Organisation, sur l'orientation de ses travaux, sur les réunions de ses comités d'experts, et des résumés de ses principales publications techniques.

Prix de l'abonnement pour 1950 . . . . .	Fr. s. 7,50
Le numéro . . . . .	Fr. s. 0,75

Numéro spécimen envoyé gratuitement sur demande.

## RELEVÉ ÉPIDÉMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

(Bilingue : français et anglais)

Destinée aux administrations sanitaires nationales et aux services de santé des ports et frontières, cette publication contient les notifications relatives aux maladies qualifiées de « pestilentielles » dans les conventions sanitaires internationales, ainsi que tous autres renseignements concernant l'application de ces conventions.

Le *Relevé* n'est pas mis en vente séparément, mais il peut être obtenu avec le *Rapport épidémiologique et démographique* (voir ci-dessous).

## RAPPORT ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET DÉMOGRAPHIQUE

(Bilingue : français et anglais)

Le *Rapport*, publié mensuellement, contient des statistiques des maladies contagieuses, de la natalité et de la mortalité, et des articles sur des questions épidémiologiques et démographiques.

Prix de l'abonnement pour 1950 . . . . .	Fr. s. 20,—
Le numéro . . . . .	Fr. s. 2,—
Prix de l'abonnement annuel comprenant le <i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i> . . . . .	Fr. s. 32,—

\* Tous les prix s'entendent franco de port.

## BULLETIN DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

Le *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*, publié trimestriellement en deux éditions distinctes (française et anglaise), est le principal organe scientifique de l'OMS. Il a succédé au *Bulletin mensuel de l'Office International d'Hygiène Publique* et au *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*. Le *Bulletin* est destiné à porter à la connaissance des gouvernements, des administrations sanitaires et du corps médical diverses communications émanant de représentants d'Etats Membres, des documents techniques examinés ou préparés par des comités d'experts, des articles originaux sur des sujets scientifiques ou des questions de santé publique présentant une importance internationale, et à fournir des renseignements bibliographiques.

Le N° 2 du volume 2 du *Bulletin* contient, outre le résumé d'une série de conférences sur les bacilles tuberculeux, données à Lausanne en avril 1949, et une partie bibliographique, les articles suivants :

- La désinsectisation des aéronefs — *J. Duguet*  
Des dérivés de la péthidine et de la méthadone — *P. O. Wolff*  
L'unité biologique d'activité : Son rôle et sa portée — *A. A. Miles*  
La nomenclature des sérums agglutinants Rhésus — *J. J. van Loghem, jr.*  
Remarques sur le séro-diagnostic de la syphilis — *J. F. Mahoney & Margaret R. Zwally*  
Le traitement rapide de la syphilis par la pénicilline : I. Revue générale — *E. W. Thomas*  
Le traitement rapide de la syphilis par la pénicilline : II. La pénicilline dans la syphilis prénatale et infantile — *E. W. Thomas*  
Les rickettsioses dans l'Afrique équatoriale — *M. Gaud*  
Répartition géographique de la peste des rongeurs sauvages — *P. C. C. Garnham*  
Aspects médicaux des causes et de la prévention de la criminalité et du traitement des délinquants — *M. S. Guttmacher*  
Notes sur le programme de formation du personnel sanitaire au Soudan anglo-égyptien — *D. A. Messinezy*

Le numéro . . . . . Fr. s. 6,—  
Abonnement pour un volume . . . . . Fr. s. 24,—

Des suppléments techniques relatifs à des travaux trop détaillés pour être inclus dans le *Bulletin* lui-même sont publiés de temps à autre.

### Supplément 1

Manuel de la Classification statistique internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès : Sixième Revision des Nomenclatures internationales des Maladies et Causes de Décès, 2 volumes.

Prix de l'ouvrage complet . . . . . Fr. s. 24,—

Les commandes et les demandes d'abonnement doivent être adressées soit à l'un des libraires dont la liste figure à la dernière page de la couverture, soit directement à l'Organisation Mondiale de la Santé, Section des Ventes, Palais des Nations, Genève (Suisse).