

Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation Mondiale de la Santé.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

N° 68

**COMITÉ D'EXPERTS
POUR LA STANDARDISATION
BIOLOGIQUE**

Sixième rapport

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

PALAIS DES NATIONS

GENÈVE

AVRIL 1953

COMITÉ D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Sixième session

Genève, 20-25 octobre 1952

Membres :

- D^r J. H. Gaddum, Professor of Pharmacology, Edinburgh University, Edimbourg, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
- Professeur E. Grasset, Directeur de l'Institut d'Hygiène ; Professeur de Bactériologie et d'Hygiène à l'Université de Genève, Suisse (*Vice-Président*)
- D^r C. Hamburger, Chef du Service des Hormones, Statens Seruminstitut, Copenhague, Danemark
- D^r N. K. Jerne, Chef p. i. du Service de Standardisation biologique, Statens Seruminstitut, Copenhague, Danemark
- D^r D. C. Lahiri, Assistant Director, Haffkine Institute, Bombay, Inde
- D^r C. A. Morrell, Directeur des Services des Aliments et Drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-Etre social, Ottawa, Canada (*Président*)
- Professor A. B. Nichols, Secretary, United States Pharmacopoeial Convention Inc., New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique
- D^r W. L. M. Perry, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londres, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord (*Rapporteur*)
- D^r J. Tréfouël, Directeur de l'Institut Pasteur, Paris, France
- D^r W. G. Workman, Chief, Biologics Control Laboratory, National Microbiological Institute, National Institutes of Health (US Public Health Service), Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique

Conseillers (selon accord avec la FAO) :

- D^r H. H. Green, Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory, New Haw, Weybridge, Surrey, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
- D^r C. A. Manthei, Animal Disease Station, US Bureau of Animal Industry, Beltsville, Md., Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. W. Stableforth, Director, Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory, New Haw, Weybridge, Surrey, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Secrétariat :

- D^r W. Aeg. Timmerman, Directeur de la Division des Substances thérapeutiques, OMS
- D^r E. M. Lourie, Chef de la Section de Standardisation biologique, OMS

Observateur de la FAO :

- * Sir Thomas Dalling, Conseiller vétérinaire principal, Sous-Division de la Production animale, Division de l'Agriculture, FAO

Le rapport sur la sixième session de ce comité a paru primitivement sous forme de document polycopié (WHO/BS/183), en date du 17 novembre 1952.

* A pris part aux discussions concernant les sujets qui intéressent spécialement la FAO.

IMPRIMÉ EN SUISSE

TABLE DES MATIÈRES

IMMUNOLOGIE

Antigènes et vaccins	Pages
1. Tuberculines	6
2. Anatoxines et toxine diphtériques	6
3. Vaccin anticoquelucheux	7
4. Etalon d'opacité des suspensions bactériennes	8
5. Vaccins antivaricoliens	8
6. Vaccins anticholériques et antigènes cholériques	8
7. Cardioline et lécithines	9

Sérums

8. Sérum anti- <i>Brucella abortus</i>	9
9. Antisérum de la fièvre Q	10
10. Sérums anticholériques	10
11. Sérums antityphoïdique et antiparatyphoïdiques	11
12. Sérum anticoquelucheux	11
13. Sérum antistreptococcique de la scarlatine	11
14. Sérum antistaphylococcique β	11
15. Sérum anti-gangrène gazeuse (œdémateux)	12
16. Sérums pour la détermination des groupes sanguins Rh	12
17. Sérums syphilitiques	12

PHARMACOLOGIE

Hormones

18. Insuline et préparations à base d'insuline	13
19. Hormone adrénocorticotrope	14
20. Thyrotrophine	14
21. Hormone de croissance	15
22. Gonadotrophine chorionique	15

Vitamines et enzymes

23. Vitamine A	15
24. Vitamine B ₁₂	16
25. Hyaluronidase	16
26. Thrombine	16

Antibiotiques	Pages
27. Pénicilline	17
28. Auréomycine	17
29. Bacitracine	17
30. Oxytétracycline	17
31. Dihydrostreptomycine	18
32. Pristimérine	18
Substances diverses	
33. Trypanocides à base de mélaminyle	18
34. Dimercaprol	19
35. Sulfate de dextrane	19
36. Fougère mâle	19
37. Pyrogènes	19
38. Tubocurarine	20

QUESTIONS GÉNÉRALES

39. Distribution des étalons existants par les centres internationaux et durée probable des stocks	20
40. Stabilité de certains étalons de sérums	20
41. Envois postaux de matériel biologique	21
42. Centres nationaux de contrôle	21
43. Préparations d'auteur	21
44. Collection proposée de substances chimiques de référence	21
45. Méthodes de diagnostic recommandées	22
46. Questions renvoyées par le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale	22
47. Rapports sur divers centres de préparation du vaccin BCG	23
48. Liste des étalons et des préparations de référence internationaux	23

ANNEXES

Annexe 1. Distribution des étalons internationaux par le Statens Seruminstitut de Copenhague	24
Annexe 2. Distribution des étalons internationaux par le National Institute for Medical Research de Londres	25
Annexe 3. Collection proposée de substances chimiques de référence: recommandations adressées par le Comité d'experts pour la Standardisation biologique au Comité d'experts de la Pharmacopée internationale	26

COMITÉ D'EXPERTS

POUR LA

STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Sixième rapport¹

La sixième session du Comité d'experts pour la Standardisation biologique s'est tenue à Genève, du 20 au 25 octobre 1952.

Après avoir souhaité la bienvenue aux experts, le Directeur général adjoint a souligné l'augmentation impressionnante et toujours plus rapide du nombre des étalons biologiques internationaux. Cette progression implique un accroissement de responsabilité qu'acceptent volontiers aussi bien le comité lui-même que les autres personnalités inscrites au tableau d'experts. Sans leurs avis et leurs travaux techniques, il serait impossible à l'OMS de s'acquitter pleinement de ses obligations dans ce domaine vital. L'OMS les remercie donc vivement de leur aide ininterrompue.

Un fait qui a frappé le Directeur général adjoint est la nette augmentation du nombre des étalons destinés au diagnostic, par rapport à celui des étalons de substances thérapeutiques. Parmi les premiers, plusieurs concernent le diagnostic des zoonoses. Il en résulte que l'OMS est appelée à coopérer de façon sans cesse plus étroite avec l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et cette évolution ne manquera pas de rapprocher encore les deux organisations dans leur effort commun pour accroître le bien-être de l'humanité. Le Directeur général adjoint a donc tenu, au nom de l'OMS, à remercier la FAO de sa constante collaboration.

¹ Au cours de sa onzième session, le Conseil Exécutif a adopté la résolution suivante :

Le Conseil Exécutif

1. PREND ACTE du sixième rapport du Comité d'experts pour la Standardisation biologique ;
2. REMERCIE les membres du comité du travail qu'ils ont accompli ; et
3. AUTORISE la publication du rapport.

(Résolution EB11.R17, *Actes off. Org. mond. Santé*, 46, 6)

IMMUNOLOGIE

ANTIGÈNES ET VACCINS

1. Tuberculines

*Dérivé protéinique purifié (PPD) de tuberculine de mammifères*²

Le comité a étudié la valeur de l'unité d'activité à attribuer à l'Étalon international de dérivé protéinique purifié de tuberculine de mammifères. Il a confirmé que l'unité de cet étalon devrait, si possible, être égale à l'Unité internationale de vieille tuberculine. L'étalon établi l'année dernière³ et préparé par le D^r Florence Seibert, du Henry Phipps Institute, Philadelphie, Pa., Etats-Unis d'Amérique (par dessiccation en ampoules de PPD de tuberculine de mammifères dissoute dans une solution de phosphate tampon), renferme une certaine proportion de substances non spécifiques. Dans les travaux précédemment publiés, l'unité adoptée pour le PPD de tuberculine de mammifères était contenue dans 0,00002 mg de préparation sans sels tampons. Comme l'étalon international contient des sels tampons, l'unité de cette préparation correspond à un poids légèrement plus élevé, que l'on a calculé être de 0,000028 mg. Selon décision du comité, l'Unité internationale correspond à 0,000028 mg de l'Étalon international de dérivé protéinique purifié de tuberculine de mammifères.

*PPD de tuberculine aviaire*⁴

Au sujet du PPD de tuberculine aviaire, le comité a pris note de certaines difficultés que l'on a éprouvées pour préparer l'étalon international proposé et pour obtenir des cultures stables de la souche D4 de *Mycobacterium tuberculosis* (aviaire). Le laboratoire de Weybridge, Surrey, Royaume-Uni, poursuit ses travaux sur ce point et on espère que ses préparations pourront être soumises à l'examen au cours de l'année prochaine.

2. Anatoxines et toxine diphtériques

Voir sous section 3, « Vaccin anticoquelucheux ».

² Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/173 (document de travail non publié); Green, H. H., WHO/BS/181 (document de travail non publié)

³ *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1952, 56, 6

⁴ Green, H. H., WHO/BS/181 (document de travail non publié)

3. Vaccin anticoquelucheux

Le comité a examiné les recommandations formulées dans un mémorandum soumis par le Président (le D^r G. S. Wilson) de la Conférence des chefs de laboratoire qui préparent des vaccins antidiphtériques et anticoquelucheux. Cette conférence, organisée par l'OMS, s'est tenue à Dubrovnik, Yougoslavie, du 13 au 18 octobre 1952.⁵

a) *Étalon international d'anatoxine diphtérique adsorbée*

Le comité a pris note de la recommandation selon laquelle il conviendrait d'établir rapidement une préparation-étalon et il a fait connaître que des progrès considérables avaient déjà été accomplis dans les travaux dont il avait proposé l'exécution lors de sa cinquième session.⁶

b) *Préparation-étalon internationale d'opacité*

Le comité a noté que la conférence a recommandé l'établissement d'une Préparation-étalon internationale d'opacité, et il a souligné qu'un étalon était sur le point d'être établi (voir section 4, page 8).

c) *Préparation de référence de toxine pour la réaction de Schick*

Le comité a noté que la conférence a recommandé l'établissement, aux fins de distribution, d'une préparation de référence de cette nature et il a autorisé le Statens Seruminstitut de Copenhague à rechercher si l'on pourrait se procurer un matériel stable et approprié à cet effet.

d) *Étalon de vaccin anticoquelucheux*

Le comité a noté que la conférence a recommandé l'établissement d'un étalon de vaccin anticoquelucheux et il a autorisé le Statens Seruminstitut à poursuivre ses recherches sur la possibilité d'y parvenir.

e) *Étalon de sérum anticoquelucheux*

Le comité a noté que la conférence lui a recommandé de prévoir l'établissement, aux fins de distribution, d'un étalon de référence de sérum anticoquelucheux agglutinant et il a autorisé le Statens Seruminstitut à étudier s'il serait possible de donner effet à cette recommandation.

⁵ *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1953, **61**

⁶ *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1952, **56**, 5

f) Souche de référence d'Haemophilus pertussis virulent

Le comité a noté que la conférence a recommandé d'envisager l'établissement, aux fins de distribution, d'une souche de référence d'*Haemophilus pertussis* virulent. N'étant toutefois pas convaincu de l'utilité de cette mesure, le comité a émis l'opinion que les laboratoires qui s'intéressent à la question pourraient se procurer des souches virulentes en se consultant mutuellement et en procédant à des échanges.

4. Etalon d'opacité des suspensions bactériennes ⁷

Le comité a noté que le Statens Seruminstitut de Copenhague a effectué une enquête sur l'étalon d'opacité employé par les National Institutes of Health de Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique. De l'avis unanime, cette préparation convient comme Préparation internationale de référence d'opacité. Le comité a donc autorisé le Statens Seruminstitut à établir, après avoir consulté les National Institutes of Health, de Bethesda, soit la préparation existante, soit un nouveau lot d'une préparation équivalente, comme Préparation internationale de référence d'opacité et à lui assigner une opacité de 10 Unités internationales par millilitre.

5. Vaccins antivarioliques ⁸

Le comité a pris note d'un rapport émanant du Groupe consultatif pour les recherches de laboratoire sur le vaccin antivariolique desséché, dans lequel figure un programme d'examen comparatifs, effectués en collaboration, à entreprendre sur un certain nombre de vaccins fluides et de vaccins desséchés, de manière à déterminer la valeur de ces derniers. Au cours de la première étape, on se borne à des observations sur les animaux de laboratoire.

6. Vaccins anticholériques et antigènes cholériques

Vaccins

Le comité a noté que l'examen des préparations-étalons proposées pour les vaccins anticholériques est arrêté par l'absence, à la fois de souches cholériques virulentes et de souris sensibles dans les laboratoires participants. Le comité a accepté les offres faites par l'Institut Pasteur de Paris,

⁷ Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/172 (document de travail non publié)

⁸ Groupe consultatif pour les recherches de laboratoire sur le vaccin antivariolique desséché, WHO/Smallpox/3 (document de travail non publié)

par le Central Research Institute de Kasauli, Inde, et par les National Institutes of Health de Bethesda : les deux premiers ont proposé de distribuer aux laboratoires participants des vibrions cholériques virulents et le troisième de fournir des couples de souris sensibles.

*Antigènes pour la préparation d'antisérums de diagnostic ; antisérums de diagnostic*⁹

Le comité a noté que le Statens Seruminstitut de Copenhague a actuellement reçu, d'une part, des préparations desséchées de vibrions cholériques (Ogawa et Inaba respectivement) préparées par feu le Dr P. B. Bruce White, du National Institute for Medical Research, Londres, en vue de la production d'antisérums, et d'autre part, des antisérums agglutinants monospécifiques des souches Ogawa et Inaba respectivement préparés par le Lieutenant-Colonel M. L. Ahuja, du Central Research Institute, Kasauli. Le comité a décidé que ces préparations devraient être reconnues comme préparations internationales de référence, sous réserve qu'elles se révèlent satisfaisantes après examen. Le comité a demandé au Statens Seruminstitut et à l'Institut Haffkine de Bombay d'entreprendre cette vérification, en collaboration avec d'autres laboratoires s'intéressant à cette question.

7. Cardioline et lécithines

Le comité a autorisé le Statens Seruminstitut à procéder, en consultant le New York State Department of Health, Albany, N.Y., Etats-Unis d'Amérique, à la réunion et à la caractérisation de lots de cardioline, de lécithine de cœur de bœuf et de lécithine de jaune d'œuf qui seraient susceptibles de remplacer les préparations internationales provisoires de référence de ces substances. Le comité a recommandé que l'on entreprenne une étude comparative en collaboration de la réactivité des préparations et que l'on poursuive les épreuves de stabilité actuellement en cours.¹⁰

SÉRUMS

8. Sérum anti-Brucella abortus¹¹

Le comité a noté que le Weybridge Veterinary Laboratory a obtenu, pour l'étalon international proposé, un lot de sérum d'origine bovine

⁹ Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/167 (document de travail non publié)

¹⁰ WHO/VD/SERO/14 (document de travail non publié)

¹¹ Stableforth, A. W., WHO/BS/162 (document de travail non publié)

d'une activité équivalant à celle de l'étalon que ce laboratoire détient depuis plusieurs années déjà pour le compte de l'Office international des Epizooties (OIE). Ce lot de sérum a maintenant été examiné par un certain nombre de chercheurs intéressés, qui, tous, estiment qu'il peut être adopté comme étalon international. Le comité a donc établi ce lot comme Etalon international de sérum anti-*Brucella abortus*. Il a également discuté de la valeur de l'unité d'activité à lui assigner, mais tout en reconnaissant que l'attribution d'une unité d'activité à l'ensemble des sérums utilisés à des fins diagnostiques offre certains avantages, le comité a considéré que les renseignements dont on dispose actuellement ne permettent pas de définir une unité d'activité pour toutes ces préparations. Il a, d'autre part, décidé de réexaminer cette question dès que l'occasion s'en présentera.

Le comité a également décidé qu'une fraction de l'étalon international serait remise au Weybridge Veterinary Laboratory, qui détiendra ainsi l'étalon conjointement avec le Statens Seruminstitut. Cette disposition est tout particulièrement justifiée par le fait que l'étalon de l'OIE, sur lequel est basé le nouvel étalon international, a été utilisé dès 1933 et a été distribué par le laboratoire de Weybridge depuis 1937.¹²

9. Antisérums de la fièvre Q¹³

Lors de sa cinquième session, le comité avait décidé d'établir un Etalon international d'antisérums de la fièvre Q et avait convenu qu'il serait constitué par un mélange de sérums humains. Depuis lors, on a suggéré d'utiliser de préférence du sérum d'origine bovine, plus facile à obtenir et à remplacer, compte tenu des quantités nécessaires. Le comité a reconnu que cette substitution était souhaitable. Il a noté que le sérum a été desséché sous congélation et qu'une étude comparative est en cours avec la collaboration de plusieurs laboratoires pour déterminer si ce lot peut convenir. Le comité a décidé que la question de l'unité d'activité à lui attribuer serait étudiée lors d'une session ultérieure.

Le comité a recommandé que, comme dans le cas du sérum anti-*Brucella abortus*, une fraction de l'Etalon international d'antisérums de la fièvre Q soit remise au Weybridge Veterinary Laboratory qui détiendra ainsi le sérum conjointement avec le Statens Seruminstitut de Copenhague.

10. Sérums anticholériques

Voir page 9, sous la rubrique « Antigènes pour la préparation d'antisérums de diagnostic ; antisérums de diagnostic ».

¹² Stableforth, A. W., WHO/BS/128 (document de travail non publié)

¹³ Kaplan, M. M., WHO/BS/177 (document de travail non publié)

11. Sérums antityphoïdique et antiparathyphoïdiques¹⁴

Le comité a noté que le Dr A. Felix, du Central Enteric Reference Laboratory and Bureau, Public Health Laboratory Service (Medical Research Council), Londres, a maintenant presque complètement terminé la préparation des sérums destinés à la caractérisation des suspensions agglutinables devant servir au sérodiagnostic des infections typho-paratyphoïdiques, et que le National Institute for Medical Research de Londres a entrepris la préparation de ces sérums sous une forme qui permette de les utiliser comme éventuels étalons internationaux. Quand les préparations seront définitivement prêtes, le Statens Seruminstitut organisera une étude comparative en collaboration afin de déterminer si elles peuvent convenir.

Le comité a, d'autre part, noté que l'étalon provisoire de sérum antityphoïdique,¹⁵ également préparé par le Dr Felix, est disponible aux fins de distribution, depuis décembre 1950.

12. Sérum anticoquelucheux

Voir sous section 3, page 7, « Vaccin anticoquelucheux ».

13. Sérum antistreptococcique de la scarlatine¹⁶

Le comité a reconnu comme Etalon international de sérum antistreptococcique de la scarlatine la préparation déjà disponible. Les différences de grandeur existant entre les unités nationales actuellement adoptées ont fait l'objet d'une discussion et le comité a décidé que l'Unité internationale devrait équivaloir, si possible, à l'unité employée par les National Institutes of Health de Bethesda. Une Unité internationale correspond donc à 0,049 mg d'Etalon international de sérum antistreptococcique de la scarlatine.

14. Sérum antistaphylococcique β ¹⁷

Comme le sérum antistaphylococcique β fait l'objet de demandes régulières depuis un certain nombre d'années et que la préparation actuelle

¹⁴ *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1950, 2, 6 ; Felix, A. (1950) *Bull. Org. mond. Santé*, 2, 685

¹⁵ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/182 (document de travail non publié)

¹⁶ Miles, A. A., WHO/BS/150 (document de travail non publié)

¹⁷ Ipsen, J. & Rostocj, O. (1946), *Bull. Org. Hyg. S.d.N.* 12, 413 ; Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/166 (document de travail non publié)

semble donner satisfaction à tous égards, le comité a décidé que cette préparation ne serait plus considérée comme étalon provisoire et il l'a, par conséquent, reconnue comme Etalon international de sérum anti-staphylococcique β . Une Unité internationale correspond à 2,623 mg de l'étalon.

15. Sérum anti-gangrène gazeuse (œdématisiens)

Le comité a noté que l'Etalon international actuel de sérum anti-gangrène gazeuse (œdématisiens) est presque épuisé et il a autorisé le Statens Seruminstitut à établir comme Deuxième Etalon international de sérum anti-gangrène gazeuse (œdématisiens) la préparation employée à titre d'étalon temporaire pendant la deuxième guerre mondiale. Le nouvel étalon proposé a déjà été comparé à l'étalon international existant et s'est révélé satisfaisant. L'Unité internationale correspondra à 0,1135 mg du nouvel étalon.¹⁸

16. Sérums pour la détermination des groupes sanguins Rh¹⁹

Le comité a pris note des progrès réalisés par le Lister Institute of Preventive Medicine de Londres, dans la réunion de sérums destinés à la détermination des groupes sanguins Rh et susceptibles d'être reconnus comme étalons internationaux. L'Institut dispose déjà d'une quantité suffisante de sérum anti-D, que l'on répartit actuellement en ampoules. Le comité a décidé que cette préparation serait soumise à un examen comparatif effectué en collaboration, afin de déterminer si elle pourrait convenir comme étalon international.

On procède actuellement à la réunion de sérums anti-C et anti-E.

17. Sérums syphilitiques²⁰

Le comité a noté les progrès importants accomplis par le Statens Seruminstitut dans la réunion de sérums desséchés sous congélation de donneurs syphilitiques et non syphilitiques, sérums qui sont destinés à permettre d'apprécier la valeur des méthodes de sérodiagnostic de la syphilis.

¹⁸ Hartley, P. & Evans, D. G. (1943), *Bull. Org. Hyg. S.d.N.* **10**, 129

¹⁹ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/165 (document de travail non publié)

²⁰ WHO/VD/SERO/15, WHO/VD/SERO/16 (documents de travail non publiés)

PHARMACOLOGIE

HORMONES

18. Insuline et préparations à base d'insuline^{21, 22}

Le comité a noté que le Troisième Etalon international d'insuline (1952) a été établi et qu'une Unité internationale correspond à 0,04082 mg du nouvel étalon. Cette préparation, désormais disponible aux fins de distribution, est détenue par le National Institute for Medical Research, Londres.

Le comité a examiné s'il était nécessaire de disposer d'étalons internationaux d'insuline-globine-zinc et d'insuline-protamine-zinc. Il a autorisé le National Institute for Medical Research à rechercher s'il ne serait pas préférable d'avoir des préparations-étalons de globine et de protamine respectivement non associées à l'insuline, que l'on utiliserait en même temps que l'Etalon international d'insuline existant. Le comité a recommandé que le National Institute for Medical Research s'efforce d'obtenir des lots convenables de globine et de protamine et s'attache à réunir des renseignements sur la stabilité des préparations d'insuline-globine-zinc et d'insuline-protamine-zinc.

Il est vraisemblable qu'on observera un accroissement considérable de la demande d'Etalon international d'insuline et le comité a accepté l'offre faite par le United States Pharmacopoeia Revision Committee, de rassembler une quantité importante d'insuline, en vue de l'établissement du Quatrième Etalon international d'insuline et peut-être même de préparations-étalons internationales d'insuline associée à la globine et à la protamine. Le comité a donc autorisé le National Institute for Medical Research à procéder à la réunion et à l'examen de préparations susceptibles de convenir, en consultant l'Insulin Committee de l'University de Toronto, Canada, et le United States Pharmacopoeia Revision Committee.

A la suite d'enquêtes faites par le Department of National Health and Welfare d'Ottawa,²³ le comité a décidé qu'il n'y avait pas lieu de recommander des tests pour déceler la présence de facteurs glyco-génolytiques dans les lots d'insuline fabriquée.

²¹ Miles, A. A., Mussett, M. V. & Perry, W. L. M. (1952), *Bull. Org. mond. Santé*, 7, 445

²² Miles, A. A. & Perry, W. L. M., WHO/BS/138 (document de travail non publié)

²³ Morrell, C. A., WHO/BS/139 (document de travail non publié)

19. Hormone adrénocorticotrope ²⁴

Le comité a décidé que le Deuxième Etalon international d'hormone adrénocorticotrope, qui est envisagé, serait une préparation semblable à l'étalon existant. Il a considéré que l'on dispose encore de renseignements trop insuffisants sur la nature des préparations purifiées par l'oxycellulose pour justifier l'emploi d'une telle préparation comme nouvel étalon. Il a, par conséquent, décidé que les quatre préparations fournies pour le nouvel étalon seraient mélangées et que la forme à donner à l'étalon serait déterminée, après consultation entre le National Institute for Medical Research de Londres et le United States Pharmacopoeia Revision Committee. Le nouvel étalon proposé sera alors soumis, dans différents laboratoires du monde entier, à une étude comparative par rapport à l'étalon existant.

Le comité a, en outre, décidé qu'une certaine quantité d'hormone adrénocorticotrope devrait être purifiée par la méthode à l'oxycellulose et distribuée pour examen comparatif en même temps que le nouvel étalon proposé, en vue de déterminer si une telle préparation purifiée peut être titrée par rapport à l'étalon non purifié ou si elle nécessitera l'établissement d'un étalon indépendant. Le comité a autorisé le National Institute for Medical Research à entrer en consultations avec le United States Pharmacopoeia Revision Committee et à procéder à la réunion de la quantité voulue de préparation purifiée, en employant, peut-être, une partie du mélange des quatre lots déjà reçus.

20. Thyrotrophine ²⁵

Le comité a pris acte des difficultés que suscite l'établissement de l'Etalon international proposé de thyrotrophine. Il a décidé que les deux lots de thyrotrophine bovine déjà reçus seraient mélangés sans addition d'aucune autre substance d'origine animale. Le mélange sera dilué avec un produit inerte et présenté sous forme de comprimés. Le comité a recommandé que le National Institute for Medical Research procède à ce travail le plus tôt possible, en consultant le United States Pharmacopoeia Revision Committee. Il a également recommandé que l'étalon, sous sa forme finale, soit distribué à des laboratoires de diverses parties du monde pour y être titré par rapport à la substance de référence actuellement utilisée par la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique.

²⁴ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/156 (document de travail non publié); Nichols, A. B., WHO/BS/158 (document de travail non publié)

²⁵ Miles, A. A., WHO/BS/155 (document de travail non publié); Nichols, A. B., WHO/BS/158 (document de travail non publié)

21. Hormone de croissance²⁶

Le comité a recommandé que le National Institute for Medical Research poursuive ses efforts en vue de se procurer une quantité suffisante de substance susceptible de convenir pour la préparation de l'étalon international proposé. Il a en outre décidé qu'une fois réuni, ce matériel serait soumis à un titrage comparatif en collaboration par rapport à la préparation de référence adressée par le Dr C. H. Li, de l'Université de Californie. Le comité a discuté de la forme sous laquelle l'étalon devrait être distribué et des méthodes de titrage à employer au cours de l'étude comparative ; il a autorisé le National Institute for Medical Research à procéder aux consultations et aux recherches nécessaires.

22. Gonadotrophine chorionique²⁷

Le comité a pris note que quatre lots de gonadotrophine chorionique ont été réunis par le National Institute for Medical Research et allaient être répartis entre plusieurs laboratoires intéressés, qui procéderont à des titrages par différentes méthodes en vue de comparer la précision et l'exactitude de ces méthodes ; le comité a recommandé que les recherches soient poursuivies.

VITAMINES ET ENZYMES

23. Vitamine A²⁸

Le comité a discuté de l'utilisation de l'Étalon international actuel de vitamine A (acétate pur de vitamine A). Cet étalon fait l'objet d'une très large distribution, mais il est presque exclusivement employé pour l'étalonnage des instruments spectrophotométriques et non comme étalon pour titrages biologiques. Les stocks de l'étalon actuel sont presque épuisés, mais le comité a décidé de ne pas procéder à son remplacement (voir section 44, page 21).

²⁶ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/140 (document de travail non publié) ; Nichols, A. B., WHO/BS/158 (document de travail non publié)

²⁷ Jacques, R. & Perry, W. L. M., WHO/BS/141 (document de travail non publié)

²⁸ Miles, A. A., WHO/BS/154 (document de travail non publié)

24. Vitamine B₁₂²⁹

Le comité a pris note des progrès accomplis dans la réunion de matériel qui puisse convenir à la préparation de l'Étalon international proposé de vitamine B₁₂ et il a demandé au National Institute for Medical Research d'organiser une étude comparative de ce matériel par plusieurs laboratoires. Le comité a réaffirmé que l'Unité internationale devrait correspondre à un microgramme de vitamine B₁₂ cristallisée.

25. Hyaluronidase³⁰

Le comité a discuté des progrès accomplis en vue d'établir un Etalon international d'hyaluronidase et il a noté que le United States Pharmacopoeia Revision Committee procédait à un essai préliminaire sur de l'hyaluronidase testiculaire bovine pour étudier la méthode de titrage. Sous réserve que l'essai préliminaire ait donné des résultats satisfaisants, le comité a autorisé le National Institute for Medical Research à procéder, en consultation avec le United States Pharmacopoeia Revision Committee, à la réunion d'un certain nombre de lots d'hyaluronidase testiculaire bovine qui seront mélangés pour constituer l'étalon international proposé.

26. Thrombine³¹

Le comité a noté que l'emploi de la thrombine humaine est de plus en plus réduit en raison du danger d'hépatite par sérum homologue, et il a décidé que la préparation-étalon devrait être établie à partir de thrombine d'origine bovine. Il a autorisé le National Institute for Medical Research de Londres à procéder, en consultation avec les National Institutes of Health de Bethesda, à la réunion de thrombine bovine en vue de l'établissement de l'étalon international proposé et à organiser une étude comparative en collaboration pour déterminer si cette préparation pourrait convenir à cet effet.

²⁹ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/142 (document de travail non publié); Nichols, A. B., WHO/BS/164 (document de travail non publié)

³⁰ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/160 (document de travail non publié); Nichols, A. B., WHO/BS/163 (document de travail non publié)

³¹ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/161 (document de travail non publié)

ANTIBIOTIQUES**27. Pénicilline**³²

Le comité a noté que le Deuxième Etalon international proposé de pénicilline a été titré par plusieurs laboratoires de diverses parties du monde, par rapport à l'étalon international actuel, et il a accepté de reconnaître cette préparation comme Deuxième Etalon international de pénicilline. Une Unité internationale correspond à 0,0005988 mg de l'étalon international.

28. Auréomycine³³

Le comité a noté que l'étalon international proposé d'auréomycine a été soumis à un titrage comparatif en collaboration dont les résultats sont en cours d'analyse. Il a autorisé le National Institute for Medical Research à établir cette préparation comme Etalon international d'auréomycine et à lui assigner une unité d'activité en se basant sur les résultats de l'examen comparatif.

29. Bacitracine³⁴

Le comité a noté que l'Etalon international proposé de bacitracine a été soumis à un titrage comparatif en collaboration dont les résultats sont en cours d'analyse. Il a autorisé le National Institute for Medical Research à établir cette préparation comme Etalon international de bacitracine et à lui assigner une unité d'activité en se basant sur les résultats de l'examen comparatif.

30. Oxytétracycline^{35, 36}

Le comité a noté que l'Etalon international proposé d'oxytétracycline a été soumis à une étude comparative effectuée en collaboration, en vue

³² Humphrey, J. H., Mussett, M. V. & Perry, W. L. M. (1953) *Bull. Org. mond. Santé*, 8 (sous presse)

³³ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/143 (document de travail non publié)

³⁴ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/144 (document de travail non publié)

³⁵ Oxytétracycline est la dénomination commune internationale de « Terramycine » (voir *Chron. Org. mond. Santé*, 1953, 7, 42).

³⁶ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/145 (document de travail non publié)

de déterminer s'il pourrait convenir et que des différences d'activité ont été observées selon les ampoules. Le comité a recommandé que les recherches effectuées par le National Institute for Medical Research soient poursuivies et qu'en cas de besoin cet institut s'efforce d'obtenir un lot de substance plus satisfaisant pour servir d'étalon international.

31. Dihydrostreptomycine ³⁷

Le comité a noté que l'Etalon international proposé de dihydrostreptomycine a été soumis à un titrage comparatif en collaboration dont les résultats sont en cours d'analyse. Il a autorisé le National Institute for Medical Research à établir cette préparation comme étalon international et à lui assigner une unité d'activité en se basant sur les résultats de l'examen comparatif.

32. Pristimérine ³⁸

Le comité a noté que le National Institute for Medical Research a reçu un échantillon de Pristimérine à titre de préparation d'auteur (voir section 43, page 21) et que cette substance est à la disposition des chercheurs intéressés.

SUBSTANCES DIVERSES

33. Trypanocides à base de mélaminyle ³⁹

Le comité a noté que le National Institute for Medical Research a reçu des lots de substance destinés à l'établissement de préparations de référence de Melarsen, Mel B et MSb. Il a décidé que, bien que le Melarsen puisse être parfaitement défini par des épreuves chimiques, une étude comparative des trois préparations devrait être effectuée par plusieurs laboratoires et il a autorisé le National Institute for Medical Research à répartir les substances en vue de cette étude.

³⁷ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/146 (document de travail non publié)

³⁸ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/151 (document de travail non publié); Bhathagar, S. S. & Divekar, P. V. (1951), *J. sci. industr. Res.* **10 B**, 56

³⁹ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/148 (document de travail non publié)

34. Dimercaprol ⁴⁰

Le comité a reconnu l'étalon britannique actuel comme Etalon international de dimercaprol. Il a autorisé le National Institute for Medical Research à procéder à la réunion de quantités appropriées de matériel en vue de remplacer cet étalon lorsque ce sera nécessaire.

35. Sulfate de dextrane ⁴¹

Le comité a noté que le National Institute for Medical Research a reçu un lot de sulfate de dextrane à titre de préparation d'auteur (voir section 43, page 21). Il a recommandé que l'institut en distribue des échantillons aux chercheurs intéressés dans l'ensemble du monde, en les priant de les examiner et de formuler un avis à leur sujet, de manière qu'un étalon international puisse être établi, s'il y a lieu.

36. Fougère mâle ⁴²

Le comité a noté que le National Institute for Medical Research a reçu des lots de fougère mâle. Il n'a pas encore été possible de soumettre ce matériel à l'essai et le comité recommande de poursuivre les efforts pour intéresser des chercheurs à cette question.

37. Pyrogènes ⁴³

Le comité a noté que le National Institute for Medical Research a pris des dispositions pour se procurer deux préparations différentes de pyrogènes, l'une de polysaccharide brut et l'autre de polysaccharide très purifié. Il recommande que ces deux préparations soient desséchées sous congélation en ampoules et que des échantillons soient ensuite adressés aux chercheurs intéressés dans le monde entier pour être étudiés. Tous les participants à cette étude devront être priés, d'une part, d'examiner si l'une et l'autre de ces substances peuvent convenir comme étalon international pour les épreuves d'activité des pyrogènes et, d'autre part, de déterminer la sensibilité du lapin à ces substances. Le comité a, en outre,

⁴⁰ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/159 (document de travail non publié)

⁴¹ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/151 (document de travail non publié)

⁴² National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/149 (document de travail non publié)

⁴³ Perry, W. L. M., WHO/BS/147 (document de travail non publié)

recommandé que les deux préparations soient titrées par rapport l'une à l'autre par les méthodes les plus diverses, en vue d'obtenir des renseignements sur la précision et l'exactitude des méthodes de titrage.

38. Tubocurarine

Le comité a décidé que l'Etalon international de D-tubocurarine porterait à l'avenir le nom d'Etalon international de tubocurarine.

QUESTIONS GÉNÉRALES

39. Distribution des étalons existants par les centres internationaux et durée probable des stocks

Le comité a pris note des rapports, soumis par le Statens Seruminstitut de Copenhague⁴⁴ et le National Institute for Medical Research de Londres,⁴⁵ sur la distribution des étalons internationaux. Ces rapports indiquent également les stocks existants et la durée probable de tous les étalons actuels. Ces renseignements sont présentés sous forme de tableaux dans les Annexes 1 et 2 du présent rapport (voir pages 24 et 25).

40. Stabilité de certains étalons de sérums⁴⁶

Le comité a examiné un rapport soumis par le Statens Seruminstitut au sujet des épreuves de stabilité effectuées sur les Etalons internationaux de sérum antitétanique et de sérum antidysentérique (Shiga). Ces épreuves ont été pratiquées à la fois sur les étalons desséchés eux-mêmes et sur les solutions glycérolées délivrées par les centres nationaux de contrôle. Les résultats montrent que la stabilité des préparations étalons desséchées est très bonne, mais le comité a recommandé au Statens Seruminstitut de poursuivre ces études. Il a été suggéré, en outre, que des essais pourraient être effectués pour déterminer le taux d'humidité des étalons de sérums desséchés et son effet sur leur stabilité. Les solutions glycérolées sont beaucoup moins stables, mais le comité a estimé que la période de validité

⁴⁴ Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/168 (document de travail non publié)

⁴⁵ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/153 (document de travail non publié)

⁴⁶ Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/169 (document de travail non publié)

de six mois donne des garanties suffisantes. Il a prié le Statens Seruminstitut de poursuivre ses travaux, notamment à des températures intermédiaires entre celles qui ont déjà été employées au cours des essais précédents.

41. Envois postaux de matériel biologique ⁴⁷

Le comité a noté que l'OMS s'est mise en rapport avec l'Union postale universelle en vue de faciliter le transport rapide du matériel biologique. Des dispositions ont été prises pour que la collaboration avec l'union se poursuive à ce sujet et le comité a estimé qu'il n'était pas nécessaire, à l'heure actuelle, de consulter d'autres organismes officiels pour obtenir une aide supplémentaire dans ce domaine.

42. Centres nationaux de contrôle

Le comité a discuté des fonctions et de l'activité des centres nationaux de contrôle et réaffirmé sa recommandation, faite lors de sa cinquième session,⁴⁸ selon laquelle il y aurait lieu de renforcer les contacts avec le personnel des centres par des visites de spécialistes des questions d'étalons biologiques : ces spécialistes devraient de préférence appartenir à l'OMS. Le comité a été nettement d'avis que de telles visites sont essentielles pour obtenir les meilleurs résultats dans la répartition et l'emploi des étalons internationaux dans le monde.

43. Préparations d'auteur ⁴⁹

Le comité a discuté de la collection de préparations d'auteur dont il a pris l'initiative lors de sa dernière session. Il a décidé que la collection ne serait pas limitée aux antibiotiques, mais serait étendue à d'autres substances biologiquement actives. Il a, en outre, décidé qu'aucune substance ne pourrait être reçue comme préparation d'auteur sans l'approbation du comité (voir sections 32 et 35, pages 18 et 19).

44. Collection proposée de substances chimiques de référence ⁵⁰

Le comité a noté que le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale a approuvé le principe d'une collection de substances chimiques

⁴⁷ WHO/BS/176 (document de travail non publié)

⁴⁸ *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1952, 56, 17

⁴⁹ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/151 (document de travail non publié)

⁵⁰ Miles, A. A. & Perry, W. L. M., WHO BS/152 (document de travail non publié)

de référence.⁵¹ Il a décidé d'adresser à ce comité les recommandations particulières contenues dans l'Annexe 3 (page 26 du présent rapport).

Le comité a admis comme principe général que les préparations étalons constituées par des substances chimiques de référence, qu'elles soient ou non employées dans les épreuves biologiques, devraient être placées sous la responsabilité du Comité d'experts de la Pharmacopée internationale.

45. Méthodes de diagnostic recommandées⁵²

Le comité a passé en revue les renseignements recueillis par l'OMS sur l'utilité que pourrait avoir la publication de méthodes de diagnostic recommandées, mais il a estimé qu'il n'était probablement pas l'organisme le plus qualifié pour donner des avis sur le contenu détaillé d'un manuel de procédés courants de pathologie clinique. Il a néanmoins prié l'OMS de faire de nouvelles enquêtes pour déterminer dans quelle mesure une telle publication serait nécessaire.

Le comité a reconnu qu'il serait utile d'établir la description des méthodes préconisées pour l'emploi de certains étalons internationaux (y compris la préparation de sous-étalons), tout particulièrement de ceux qui sont destinés au diagnostic. Il a admis qu'il était en mesure de prendre la responsabilité de donner des avis pour l'exécution de ce travail.

46. Questions renvoyées par le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale

a) Le comité a approuvé les projets de monographies qui traitent des préparations à base d'insuline et qui sont destinés au Volume II de la *Pharmacopoea Internationalis*.⁵³

b) Les membres du comité enverront, avant le 1^{er} décembre 1952, leurs observations sur différents autres projets de monographies et d'appendices également destinés au Volume II de la *Pharmacopoea Internationalis*. Le National Institute for Medical Research établira, si possible, l'Étalon international d'auréomycine en temps voulu pour permettre l'insertion d'une monographie sur l'auréomycine dans le Volume II de la *Pharmacopoea Internationalis*.

⁵¹ Comité d'experts de la Pharmacopée internationale (OMS), rapport sur la dixième session, WHO/Pharm/220, p. 13 (document de travail non publié)

⁵² WHO/BS/175 (document de travail non publié)

⁵³ WHO/Pharm/182, Rev.1 ; WHO/Pharm/184, Rev.1 (documents de travail non publiés)

47. Rapports sur divers centres de préparation du vaccin BCG

a) Le comité a approuvé les rapports du Dr W. Aeg. Timmerman sur les laboratoires de préparation du BCG de Karachi, d'Athènes et d'Ankara.⁵⁴

b) Le comité a décidé que les conditions requises des laboratoires qui préparent du vaccin BCG devraient être amendées par l'addition d'une clause obligeant ces laboratoires à manipuler et maintenir les souches et les vaccins BCG dans des pièces à l'abri de la lumière du jour.

c) Le comité a recommandé que l'OMS étudie les conditions requises des laboratoires qui préparent du vaccin BCG, en vue de les adapter aux connaissances actuelles.

48. Liste des étalons et des préparations de référence internationaux

Une liste des étalons et des préparations de référence internationaux a été publiée dans le cinquième rapport.⁵⁵ Il convient d'ajouter à cette liste les étalons ou préparations qui suivent :

1. « Préparation internationale » de lobe antérieur d'hypophyse.⁵⁶
2. Etalon international provisoire de sérum antityphoïdique (voir section 11, page 11).
3. Etalon international de sérum anti-*Brucella abortus* (voir section 8, page 9).
4. Etalon international de sérum antistreptococcique de la scarlatine (voir section 13, page 11).
5. Etalon international de sérum antistaphylococcique β (voir section 14, page 11).
6. Etalon international de dimercaprol (voir section 34, page 19).

⁵⁴ Timmerman, W. Aeg., WHO/BS/178 ; WHO/BS/179 ; WHO/BS/180 (documents de travail non-publiés)

⁵⁵ *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1952, 56, 19

⁵⁶ National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres (1943) *Bull. Org. Hyg. S.d.N.* 10, 125

**Annexe 1. — DISTRIBUTION DES ÉTALONS INTERNATIONAUX
PAR LE STATENS SERUMINSTITUT DE COPENHAGUE**

Étalon	Nombre approximatif d'unités par ampoule	Nombre d'ampoules distribuées par an				Moyenne annuelle depuis 1945	Nombre d'ampoules préparées à partir de chaque ampoule-mère	Nombre d'ampoules en stock au 1 ^{er} septembre 1952	Durée probable du stock (années)
		1939	1945	1948	1951				
<i>Sérums antitoxiques et antibactériens</i>									
Sérum antidiphthérique	100	130	101	134	138	135	95	195	96
Sérum antidiphthérique pour l'épreuve de flocculation	5.000	94	47	112	118	115	—	En vrac	8
Sérum antitétanique	50	139	107	140	156	155	30	98	16
Sérum anti-gangrène gazeuse (porfirings)	250	122	100	122	124	125	25	60	10
Sérum anti-gangrène gazeuse (œdémateins)	100	118	58	124	116	120	16	32	4
Sérum anti-gangrène gazeuse (histolyticus)	100	59	38	96	92	95	16*	9*	1*
Sérum antistaphylococcique-α	100	122	65	112	100	105	20	282	35
Sérum antistaphylococcique-β	200	9	1	10	16	15	2	359	60
Sérum antidysentérique (Shiga)	1.600	113	84	108	102	105	12	415	41
Sérum antipneumococcique (type I)	2.000	21	0	0	0	0	2,5	8	†
Sérum antipneumococcique (type II)	2.000	13	0	0	0	0	2,5	23	†
<i>Sérums pour la détermination des groupes sanguins</i>									
Sérum anti-A	260	—	—	—	3	—	1	313	?
Sérum anti-B	260	—	—	—	3	—	1	513	?
<i>Antigènes</i>									
Vieille tuberculine	200.000	15	0	14	10	12	1	En vrac	> 100
PPD de mammifères	500.000	—	—	—	—	—	1	18,5 g	?
Anatoxine diphtérique simple	50 mg	—	—	—	—	—	1	50 g	?
Anatoxine tétanique	25 mg	—	—	—	—	—	1	54 g	?
PRÉPARATIONS INTERNATIONALES PROVISOIRES DE RÉFÉRENCE									
Cardiolipine	72 mg	—	—	—	—	—	1	30	?
Lécithine de cœur de bœuf	900 mg	—	—	—	—	—	1	33	?
Lécithine de jaune d'œuf	900 mg	—	—	—	—	—	1	37	?
Antigène O du choléra (Ogawa)	100 mg	—	—	—	—	—	1	500	?
Antigène O du choléra (Inaba)	100 mg	—	—	—	—	—	1	400	?

* Premier étalon international

** Deuxième étalon international

† A cessé d'être distribué

ANNEXE 4. — DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS ET MATERIELS
PAR LE NATIONAL INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH DE LONDRES

Etat	Nombre d'ampoules distribuées par an											Moyenne annuelle depuis 1945	Stock au 1 ^{er} janvier 1952	Durée probable au stock (années)				
	Total																	
	1939	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949				1950	1951	Centres nation. de contrôle	Autres laboratoires
Vitamines																		
Provitamine A	354	230	8	20	26	42	44	38	56	187	271	109	135	1.382	138	120	En vrac	50
Vitamine A	154	26	13	43	18	6	44	97	42	79	50	66	2.974	5.468	460	2.964	5.232	1 1/2
Vitamine B ₁	57	19	17	33	68	14	28	13	31	31	20	23	19	506	187	62	685	11
Vitamine C	196	118	19	55	36	72	77	132	110	251	169	25	—	1.103	157	127	539	22
Vitamine D ₂ *	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	En vrac	*
Vitamine D ₃	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	En vrac	*
Vitamine E	—	—	2	131	23	23	30	29	20	17	42	30	35	305	67	29	218	7
Hormones, etc.																		
Insuline	160	63	15	28	63	2	59	47	69	56	97	63	126	675	183	74	1.040	14
Hormone du lobe postérieur de l'hypophyse	56	90	15	40	68	6	70	31	69	95	75	83	134	681	151	80	602	7
Hormone brute du lobe antérieur de l'hypophyse	—	—	—	1	—	—	15	4	27	5	33	5	9	88	11	14	110	8
ACTH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.111	6**
Gonadotrophine (sérique)	379	17	8	16	11	7	46	39	126	85	72	89	52	767	180	73	1.026	14
Gonadotrophine (chorionique)	295	21	8	140	11	2	30	41	141	82	124	78	31	867	137	75	1.477	18
Prolactine	372	16	11	29	11	5	25	19	20	24	32	36	43	487	187	28	122	4
Progestérone	25	21	5	14	65	2	42	28	32	31	32	18	14	280	49	28	371	13
Oestradiol*	33	29	10	36	11	2	35	31	26	22	43	19	3	256	44	26	—	*
Oestrone*	45	21	15	40	14	2	74	36	75	31	49	26	34	404	58	59	560	*
Androstérone*	22	8	3	81	68	9	33	95	28	74	69	59	57	538	68	59	47	*
Héparine	—	—	—	—	—	—	68	30	32	43	50	70	32	271	54	46	528	11
Glucosides et alcaloïdes																		
Digitaline	318	119	68	82	105	39	58	68	108	342	58	231	164	1.464	296	147	4.700	32
Ouabaine	11	4	9	21	110	8	55	21	31	9	18	19	29	200	45	26	64	2
Tubocurarine	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11	17	29	30	87	0	22	141	6
Arsénicaux																		
Néarsphénamine	152	78	80	102	170	36	116	105	207	41	89	62	60	1.053	245	97	931	10
Sulfarsphénamine	145	50	80	84	30	84	110	68	144	29	54	26	138	838	204	81	6.500	80
Oxophénarsine	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0	10	12	0	4	596	150
Antibiotiques																		
Pénicilline	—	—	—	—	—	—	5	77	20	20	32	13	80	200	47	41	1.242	30
Streptomycine	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	41	33	8	41	335	8

* A cessé d'être distribué

** Estimation basée sur une distribution restreinte

Annexe 3

**COLLECTION PROPOSÉE DE SUBSTANCES CHIMIQUES
DE RÉFÉRENCE *****Recommandations adressées par le Comité d'experts
pour la Standardisation biologique
au Comité d'experts de la Pharmacopée internationale**

Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique note que le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale s'est rallié¹ aux vues qu'il avait exprimées à sa cinquième session en recommandant qu'une collection de substances chimiques de référence soit instituée.² Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique formule donc les propositions spécifiques suivantes :

1) La responsabilité de la collection devrait être confiée au Comité d'experts de la Pharmacopée internationale car un nombre élevé des substances considérées sont prescrites dans les monographies de la *Pharmacopoea Internationalis*. Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique serait tout disposé à donner son avis au Comité d'experts de la Pharmacopée internationale sur des problèmes tels que la conservation et la distribution des substances, chaque fois que la nécessité s'en fera sentir, et il accueillerait favorablement, à la phase initiale des travaux, la constitution d'un sous-comité des deux Comités d'experts pour discuter de ces questions.

2) La collection devrait comprendre :

a) des étalons de substances qui peuvent être parfaitement caractérisées par des épreuves chimiques et physiques, mais qui sont demandées sous forme soit de substances chimiques de référence, soit d'étalons commodes pour les titrages biologiques (par exemple, l'androstérone) ;

b) des étalons de substances chimiques nécessaires pour certains des essais décrits dans la *Pharmacopoea Internationalis* (par exemple, l'histamine) ;

c) des substances chimiques de référence nécessaires pour les recherches biologiques (par exemple, les cortico-stéroïdes).

* Voir section 44, page 21.

¹ Comité d'experts de la Pharmacopée internationale (OMS), rapport sur la dixième session, WHO/Pharm/220 (document de travail non publié)

² *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1952, 56, 15

3) La collection devrait être conservée par un institut poursuivant activement des recherches d'ordre chimique. Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique recommande que, si possible, un laboratoire approprié des Etats-Unis d'Amérique soit prié d'assumer cette tâche. Cet institut devrait être responsable envers le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale de l'entretien de la collection.

4) La distribution des substances serait effectuée selon un système semblable à celui qui est utilisé à Copenhague et à Londres pour les étalons biologiques, c'est-à-dire qu'elle serait faite par l'intermédiaire de centres nationaux chargés, en particulier, de s'assurer que des substances parfois très rares et de grande valeur sont exclusivement remises à des chercheurs dignes de confiance.

5) Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique vient de décider³ de ne pas remplacer l'Étalon international de vitamine A. Etant donné les demandes constantes de préparation de référence de vitamine A pour l'étalonnage de divers instruments, le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale devrait envisager d'introduire cette substance, parmi les toutes premières, dans la collection de substances chimiques de référence. Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique désire souligner que le stock de l'étalon international actuel ne permettra pas de satisfaire les demandes, à leur rythme présent, pendant plus d'un an.

6) Le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale devrait également envisager très prochainement de délivrer des préparations chimiques de référence d'ouabaïne et d'oxophénarsine, car le Comité d'experts pour la Standardisation biologique a l'intention de ne pas renouveler les étalons internationaux de ces substances lorsque les stocks seront épuisés.

7) Il conviendrait d'envisager, en particulier, l'introduction des substances suivantes dans la collection :

Androstérone	Vitamine B ₁
Monobenzoate d'oestradiol	Vitamine C
Oestriol	Chloramphénicol
Oestrone	Cortico-stéroïdes
Progestérone	Acides aminés
Provitamine A	

8) Cette question devrait être considérée comme extrêmement urgente et il conviendrait de demander à l'OMS d'étudier ce problème le plus tôt possible.

³ Voir section 23, page 15.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

	Numéro	Prix		
Administration de la Santé publique, Comité d'experts de l'				
Premier rapport	55	Fr. s. 1,20	2/3	\$0,30
Alimentation et (de la) Nutrition, Comité mixte FAO/OMS d'experts de l'				
Rapport sur la première session . .	16	Fr. s. 0,60	1/3	\$0,15
Rapport sur la deuxième session . .	44	Fr. s. 1,60	3/-	\$0,40
Antibiotiques, Comité d'experts des				
Rapport sur la première session . .	26	Fr. s. 0,40	9d.	\$0,10
Assainissement, Comité d'experts de l'				
Rapport sur la première session . .	10	Fr. s. 1,—	2/-	\$0,25
Deuxième rapport	47	Fr. s. 0,60	1/3	\$0,15
Bilharziose en Afrique, Groupe mixte OIHP/OMS d'études sur la				
Rapport sur la première session . .	17	Fr. s. 0,40	9d.	\$0,10
Brucellose, Groupe mixte FAO/OMS d'experts de la				
Rapport sur la première session . .	37	Fr. s. 1,—	2/-	\$0,25
Choléra, Comité d'experts du				
Premier rapport	52	Fr. s. 0,60	1/3	\$0,15
Choléra, Groupe mixte OIHP/OMS d'études sur le				
Rapport sur la troisième session . .	18	Fr. s. 0,60	1/3	\$0,15
Déficiences alimentaires graves lors de calamités, Prophylaxie et traitement des				
Rapport d'un groupe d'experts-conseils	45	Fr. s. 1,40	2/9	\$0,35
Drogues susceptibles d'engendrer la Toxicomanie, Comité d'experts des				
Rapport sur la deuxième session . .	21	Fr. s. 0,40	9d.	\$0,10
Troisième rapport	57	Fr. s. 0,40	9d.	\$0,10
Fièvre jaune, Groupe consultatif d'experts de la				
Rapport sur la première session . .	19	Fr. s. 0,40	9d.	\$0,10
Formation professionnelle et technique du Personnel médical et auxiliaire, Comité d'experts pour la				
Rapport sur la première session . .	22	Fr. s. 1,—	2/-	\$0,25
Hygiène des Gens de Mer, Comité mixte OIT/OMS de l'				
Rapport sur la première session . .	20	Fr. s. 0,40	9d.	\$0,10
Insecticides, Comité d'experts des				
Rapport sur la première session . .	4	Fr. s. 1,20	2/3	\$0,30
Rapport sur la deuxième session . .	34	Fr. s. 2,20	4/3	\$0,55
Troisième rapport	46	Fr. s. 1,—	2/-	\$0,25
Quatrième rapport	54	Fr. s. 2,60	5/-	\$0,65