

Standardisation biologique

En 1921, l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations décidait d'étudier sur le plan international la question de la standardisation biologique. Une commission permanente a été constituée en 1924, pour adopter des préparations-étalons internationales et définir les unités qui en exprimeraient l'activité. Lors d'une conférence intergouvernementale, qui s'est tenue en 1935 et à laquelle 24 pays ont participé, l'emploi obligatoire, par tous les pays, des préparations-étalons et unités internationales a été préconisé. Un an après, 36 pays avaient déjà officiellement adopté ces normes. La conférence a, en outre, estimé nécessaire que chaque pays possède un centre officiellement reconnu et pourvu d'un personnel spécialisé qui serait chargé de la conservation et de la distribution des étalons internationaux.

Les deux laboratoires centraux — l'Institut sérologique d'Etat à Copenhague et l'Institut national de Recherche médicale à Londres — verraient ainsi leur tâche allégée, puisqu'ils n'auraient plus à fournir ces étalons qu'à une seule institution par pays. En 1939, 57 centres de ce genre avaient été créés dans 38 pays.

La standardisation biologique s'est avérée utile dans trois directions : d'une part, elle met à la disposition du médecin-praticien des armes de calibre connu et de portée définie ; d'autre part, elle fournit aux autorités sanitaires des modules leur permettant de mesurer l'activité des remèdes biologiques qui sont mis sur le marché ; enfin, elle simplifie la tâche des fabricants qui peuvent exprimer en une seule unité le titre des produits vendus dans plusieurs pays.

Au moment où éclata la guerre, 31 substances dont le titrage s'effectue par des procédés biologiques avaient ainsi été étalonnées. Elles comprenaient les principaux sérums, la tuberculine, quatre vitamines, des hormones stéroïdiennes et hypophysaires, l'insuline, la digitale, l'ouabaïne et les arsénobenzènes. Pendant la guerre, trois nouvelles substances, l'héparine, la vitamine E et la pénicilline, sont venues allonger la liste.

La Conférence internationale de la Santé ayant résolu de continuer l'œuvre technique de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, la Commission Intérimaire a décidé d'établir un Comité d'experts sur la Standardisation biologique, composé de huit membres

¹⁷ A paraître dans le *Bull. OMS*, 1948, 1

¹⁸ *Bull. OMS*, 1948, 1, 215

¹⁹ *Chronique OMS*, 1947, 1, 196; *Actes off. OMS*, 6, 50

²⁰ *Actes off. OMS*, 6, 51

au maximum,²¹ qui serait chargé de lui indiquer quelles étaient les substances pour lesquelles l'établissement de préparations-étalons et d'unités internationales s'avérait nécessaire et urgent.²²

En décembre 1946, le Secrétariat a communiqué aux membres de ce comité²³ une note passant en revue les étalons internationaux existants et formulant des suggestions pour le travail futur. On y insistait sur la nécessité de chercher à étalonner les vaccins et les anatoxines et à établir un étalon international pour la streptomycine. Parmi les autres sujets dont l'étude méritait d'être reprise, figuraient les sérums antitétanique, antigangréneux, anti-venimeux, anticharbonneux et antityphoïdique, la tuberculine, le novarsénobenzol, les vitamines A, D et K et les hormones antéhypophysaires. Cette note a servi de base à l'établissement de l'ordre du jour de la première session²⁴ du Comité tenue à Genève du 9-13 juin 1947 ; une deuxième session s'est tenue du 18-23 mars 1948.²⁵

Voici les principaux sujets sur lesquels a porté la discussion :

Centres nationaux de contrôle

Les experts ont réaffirmé le principe selon lequel chaque pays devrait posséder un centre national unique pour la conservation et la distribution des étalons internationaux.

D'une enquête effectuée par le Secrétariat, il ressort que 26 des centres nationaux existant avant la guerre sont encore en fonction. Des démarches seront entreprises auprès des autorités sanitaires des pays qui ne possèdent pas encore de centre pour les inviter à en créer.

Anatoxines

Une récente méthode utilisant l'acide benzoïque permet d'obtenir des préparations d'anatoxine diphtérique d'un haut degré de pureté. Une anatoxine de ce type sera remise à divers laboratoires, afin que l'on détermine si elle peut servir de terme de comparaison. Si les résultats s'avèrent satisfaisants, la question de l'adoption de cet échantillon comme étalon international d'anatoxine diphtérique pourra se poser.

On suivra vraisemblablement la même voie pour l'anatoxine tétanique.

Etant donné l'hétérogénéité — maintes fois prouvée — de la toxine tétanique, qui influe sur le titrage des sérums, il serait désirable que l'analyse de cette toxine fût entreprise des points de vue chimique, physique et physiologique, aussi bien que du point de vue immunologique.

Vaccin anticholérique

L'étude de la standardisation de ce vaccin en rapport avec l'épidémie de choléra sévissant alors en Egypte, avait été déferée au comité, en octobre 1947, par le Comité d'experts sur la

Quarantaine.²⁶ Avant de chercher à établir un vaccin-étalon, le comité a estimé nécessaire de disposer de plus amples données sur le rapport existant entre le pouvoir immunisant du vaccin chez l'homme et chez les animaux de laboratoire. A ce propos, il a exprimé l'espoir que les autorités sanitaires de l'Inde voudront bien prêter tout l'appui possible au Major-Général S. S. Sokhey pour lui permettre de mener à bien l'enquête qu'il va entreprendre pour élucider ce point particulier.

En attendant, le comité a chargé le Dr M. V. Veldee de préparer des vaccins des types Ogawa et Inaba qui, après avoir été examinés par divers laboratoires du point de vue de leur stabilité, serviront de termes de comparaison et seront distribués par l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague. Enfin, pour faciliter l'emploi de ces vaccins dans des tests d'activité, l'Institut de Kasauli tiendra à la disposition des expérimentateurs des cultures lyophilisées vivantes de vibrions des types Ogawa et Inaba.

Lors de la cinquième session de la Commission intérimaire, le Dr Shousha Pacha avait demandé que, en vue de faciliter le diagnostic du choléra, des sérums agglutinant le vibron cholérique soient établis pour l'usage international. Il a été jugé plus expédient d'établir une préparation d'antigène O, qui permettra d'obtenir sur le lapin un antiserum grâce auquel le vibron cholérique vrai et le vibron d'El Tor pourront être différenciés des vibrions pseudo-cholériques. En outre, pour permettre la différenciation des souches Inaba et Ogawa, des sérums agglutinants monospécifiques de ces deux types seront établis dans l'Inde et distribués par l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague.

Tuberculine

C'est en 1931 que l'étalon international de « vieille » tuberculine avait été adopté, sans qu'une unité ait toutefois été définie. Le moment semblant venu de combler cette lacune, le Comité a proposé d'attribuer à l'unité une activité égale à celle qu'exercent 10 microgrammes de la préparation-étalon internationale.

A sa première session, le Comité avait reconnu qu'il était nécessaire d'établir un étalon international distinct pour le « Purified Protein Derivative » (PPD) retiré du *Mycobacterium tuberculosis*. Une préparation de PPD avait même été antérieurement sélectionnée pour servir d'étalon, si elle s'avérait appropriée. Or, des titrages comparatifs ont montré que cette préparation possédait des propriétés sensibilisantes trop marquées. Aussi, revenant sur sa décision antérieure, le comité a-t-il renoncé, dans sa seconde session, à établir un étalon de PPD. Il a, toutefois, chargé l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague de distribuer, aux fins d'essais comparatifs, une nouvelle préparation de PPD aussi peu sensibilisante que possible.

²¹ Pour le rapport, voir *Actes off. OMS*, 3, 5 ; et *Bull. OMS*, 1948, 1, 7

²² Rapport non encore publié ni examiné par la Commission au moment de la mise sous presse.

²³ Voir p. 37

²¹ *Actes off. OMS*, 4, 164

²² *Ibid.*, 5, 52

²³ Pour la liste des membres, voir tableau XII, p. 83

BCG

Ayant reconnu qu'il serait prématuré de vouloir étalonner le BCG, le comité, devant la nécessité urgente d'uniformiser les vaccins actuellement en usage, a recommandé que la souche initiale de BCG, conservée à l'Institut Pasteur de Paris, soit rendue accessible à tous les pays et que la préparation et l'utilisation du vaccin fassent, dans chaque pays, l'objet d'une coordination centrale.

Autres Antigènes

Il est apparu impossible d'étalonner pour le moment les vaccins antioquelucheux, antipesteux, antivariolique et anti-amaril. Toutefois, des échanges de souches, qu'il s'agisse de microbes ou de virus, et une comparaison tant de leur pouvoir antigène que des méthodes de titrage servant à déterminer ce pouvoir, faciliteraient les progrès dans ces domaines.

En ce qui concerne le vaccin anti-amaril, une liaison étroite devrait être établie entre le comité et le sous-comité de la fièvre jaune, afin que ces organismes puissent se concerter sur les exigences minimums auxquelles devra satisfaire un vaccin anti-amaril destiné à être utilisé conformément aux règlements sanitaires internationaux.

Sérum antistreptococcique

Une tentative de standardiser ce sérum avait dû être abandonnée en 1928, faute d'une méthode de titrage suffisamment exacte et en raison de l'existence de brevets couvrant la préparation de ce sérum. Aujourd'hui, ces brevets sont venus à expiration et le titrage sur l'animal s'est avéré satisfaisant. La question va, par conséquent, être reprise : des échantillons de sérum doués de pouvoirs immunisant et floculant élevés seront examinés dans différents laboratoires quant à leur aptitude à tenir lieu de préparation-étalon internationale.

Digitale

Le stock d'étalon international de digitale pourpre étant près d'être épuisé, le service de standardisation biologique de l'Institut national de Recherche médicale de Londres a réuni des échantillons de poudre de digitale provenant des Etats-Unis, de Grande-Bretagne et de Suisse. Le mélange, qui s'est avéré propre à servir d'étalon international, va être soumis à des titrages comparatifs dans 17 laboratoires des pays suivants : Angleterre, Canada, Etats-Unis, France, Hongrie, Inde, Pays-Bas, Suède, Suisse, et cela afin de déterminer quel sera le titre à attribuer à ce nouvel étalon.

Pénicilline

L'étalon de pénicilline qui fut établi en 1944 et qui est constitué par de la pénicilline G (II) cristallisée s'est montré en tout point approprié. En dépit des progrès récemment accomplis dans l'identification des diverses pénicillines, une modification quelconque de l'étalon existant ne serait pas justifiée. En revanche, il a été jugé désirable de préparer, pour servir de terme de comparaison, un échantillon aussi pur que possible de pénicilline K (IV).

Streptomycine

Devant l'impossibilité d'adopter actuellement un étalon international de streptomycine, le comité a dû se borner à établir une préparation-type destinée à servir de terme de comparaison. Son activité sera exprimée aussi bien en mg. de streptomycine pure qu'en unités provisoires, de valeur égale à l'unité S, préconisée par le Dr S. Waksman.

Vitamines

Etant donné les récents progrès enregistrés dans nos connaissances en ce domaine, les étalons internationaux existant pour les vitamines liposolubles A et D devront être remplacés par des préparations plus pures (ester de la vitamine A et vitamine D³). Cette tâche a été confiée à un sous-comité qui se réunira en automne 1948.

Groupes sanguins

Système ABO. — Le comité ayant décidé d'établir des étalons internationaux pour les sérums agglutinants anti-A et anti-B, des lots importants d'antisérums, naturels ou artificiellement provoqués, de ces deux groupes ont été recueillis en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis et mélangés. Si les préparations ainsi obtenues s'avèrent appropriées, après avoir fait l'objet de titrages comparatifs dans divers laboratoires, elles tiendront lieu d'étalons internationaux pour ces deux sérums.

Système Rh. — L'étude de l'antigène Rh a été confiée à un sous-comité qui aura à se prononcer sur le choix des sous-groupes pour lesquels des étalons internationaux seraient nécessaires et sur la façon de les désigner.

Centre international des Salmonella

Ce centre, établi en 1938 auprès de l'Institut sérologique d'Etat à Copenhague, devrait, de l'avis du comité, être repris par l'Organisation Mondiale de la Santé. Si cela apparaissait nécessaire, le champ d'action de ce centre pourrait être étendu, à peu de frais, de façon à couvrir d'autres espèces de bactéries intestinales.