

I. COMITÉ D'EXPERTS SUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

RAPPORT SUR LA PREMIÈRE SESSION

Tenue du 9 au 13 juin 1947, au Palais des Nations, Genève.

(Présenté à la Commission Intérimaire au cours de sa quatrième session.)¹

La Commission Intérimaire de l'Organisation Mondiale de la Santé a hérité des fonctions qu'exerçait l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations dans le domaine de la standardisation biologique. Pour que cette œuvre bénéficie, sur le plan international, d'une direction technique appropriée, la Commission Intérimaire, à sa deuxième session (novembre 1946), a adopté la résolution suivante :

« La Commission Intérimaire charge son Président et son Secrétaire exécutif du soin de choisir un petit groupe d'experts dont le nombre ne dépassera pas huit et qui constituera le noyau du futur comité de standardisation biologique.

« Ces experts auront à déterminer quels sont les sujets dont l'étude apparaît le plus urgent et à élaborer, pour le soumettre à l'approbation de la Commission Intérimaire, un plan de travail comprenant l'établissement d'étalons et unités internationaux dans les domaines qui viendraient à être retenus. »

Se fondant sur cette résolution, le Président et le Secrétaire exécutif ont nommé les sept personnalités suivantes, un siège étant réservé pour un expert de l'Union des Républiques Socialistes Soviétiques :

D^r J. Ørskov, Directeur de l'Institut sérologique de l'Etat, Copenhague, Danemark ;

D^r J. Tréfouël, Directeur de l'Institut Pasteur, Paris, France ;

Lt.-Col. Sir Sahib Singh Sokhey, Directeur de l'Institut Haffkine, Bombay, Inde ;

D^r W. Aeg. Timmerman, Directeur, Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, Pays-Bas ;

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

D^r A. A. Miles, Directeur, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Londres, Royaume-Uni ;

D^r M. V. Veldee, Chef du Laboratoire de Contrôle biologique du Service d'Hygiène publique des Etats-Unis d'Amérique.

En décembre 1946, une note du Secrétariat, passant en revue les étalons internationaux existants et proposant la standardisation de nouvelles substances, a été distribuée à ces experts². Sur la base de leurs observations, il a été établi un ordre du jour provisoire qui a été soumis à la Commission Intérimaire au cours de sa troisième session (avril 1947)³. Le Comité d'experts sur la Standardisation biologique a adopté cet ordre du jour, avec quelques adjonctions, au début de sa première session qui s'est tenue à Genève du 9 au 13 juin 1947, et il a élu Président le D^r W. Aeg. Timmerman (Pays-Bas).

Le rapport ci-après est fondé sur des décisions qui ont, sans exception, été prises à l'unanimité par le Comité.

* * *

1. Centres nationaux de contrôle.

Le Comité a approuvé, en principe, la recommandation de la Conférence intergouvernementale pour la Standardisation biologique de 1935⁴, à l'effet :

« Que chaque pays possède un ou des centres nationaux, reconnus par l'autorité compétente, qui soient chargés de conserver les étalons internationaux ainsi que les étalons nationaux équivalents ;

« Que chacun de ces centres possède un personnel qui soit apte à surveiller l'utilisation de ces étalons dans son propre pays et qui représente l'autorité scientifique compétente dans ce domaine. »

Le Comité estime, toutefois, que pour simplifier les opérations et en assurer la bonne marche, il serait désirable de limiter à un seul le nombre des centres de contrôle dans chaque pays ; ce centre serait, à l'exclusion de tout autre, responsable devant le Comité pour la conservation et la distribution de tous les étalons internationaux à l'intérieur du pays considéré. Le Comité est également d'avis qu'il y aurait lieu d'établir ces centres de contrôle sans se préoccuper de savoir si un pays donné est ou non en mesure de maintenir en même temps des laboratoires capables de satisfaire à toutes les conditions énoncées dans la résolution ci-dessus.

Le Comité recommande que le Secrétariat

- a) détermine si les centres nationaux de contrôle désignés avant la guerre fonctionnent encore actuellement ;
- b) fasse des démarches auprès des autorités sanitaires des pays intéressés dans lesquels il n'existe pas de centres nationaux de contrôle, en vue de la création de tels centres, et
- c) attire l'attention des centres nationaux de contrôle sur la nécessité de se montrer aussi économes que possible dans l'utilisation des étalons internationaux et d'établir des étalons nationaux titrés en unités internationales.

2. Remplacement d'étalons par suite de circonstances exceptionnelles.

Le Comité a approuvé les mesures d'urgence prises par le Service de standardisation biologique de l'Institut national pour la Recherche médicale, de Hampstead, pour le remplacement des préparations-étalons internationales indiquées ci-après :

1. Hormone œstrogène,
2. Androstérone,
3. Progestérone,
4. Hypophyse (lobe postérieur),
5. Néoarsphénamine,

⁴ Voir « Rapport de la Conférence intergouvernementale pour la Standardisation biologique, tenue à Genève du 1^{er} au 4 octobre 1935 », *Bull. trim. Org. Hyg.* 1935, 4, 645-656 (Vol. 4. Extr. n° 11) (C.H.1178 (I)).

¹ *Actes off. OMS*, n° 6, pages 12, 53, 190, 214.

² WHO.IC/BS/1, document de travail, non publié.

³ WHO.IC/BS/2, document de travail, non publié.

et la modification de la façon d'établir la solution de β -carotène qui tient lieu d'étalon de vitamine A.

Il a également approuvé les mesures prises par le Service de standardisation biologique de l'Institut sérologique d'Etat, de Copenhague, pour le remplacement des préparations-étalons ci-après :

1. Sérum anti-*perfringens*,
2. Sérum antivibron septique,
3. Sérum antidiphthérique pour l'épreuve de floculation.

3. Adoption d'étalons internationaux.

Le Comité a approuvé les mesures prises par le Service de standardisation biologique de l'Institut de Hampstead pour établir les préparations-étalons internationales provisoires indiquées ci-après et en définir les unités :

1. Vitamine E (1941),
2. Héparine (1942),
3. Pénicilline (1944).

Ces trois étalons provisoires ont été adoptés par le Comité comme étalons internationaux définitifs.

Le Comité a pris acte de l'existence d'une préparation desséchée d'antitoxine staphylococcique- β , établie à l'Institut de Copenhague pour servir de terme de comparaison, mais a décidé de renvoyer à une date ultérieure la question de l'adoption de cette préparation comme étalon international.

Le Comité a tenu à exprimer ses remerciements les plus chaleureux aux Directeurs des Services de standardisation biologique de l'Institut de Hampstead et de Copenhague pour les initiatives qu'ils ont ainsi prises pendant la période de guerre.

4. Remplacement de l'étalon de digitale.

A titre de mesure exceptionnelle, le Comité a autorisé le Service de standardisation biologique de l'Institut de Hampstead à procéder immédiatement à la préparation du troisième étalon international de digitale, destiné à remplacer le deuxième étalon international dont les stocks sont presque épuisés. Il a recommandé que le nouvel étalon consiste en un mélange d'un certain nombre d'échantillons de feuilles pulvérisées de *Digitalis purpurea* — chaque échantillon devant être aussi conforme que possible à la préparation-étalon existante — et que le mélange final de ces échantillons soit soumis à des essais comparatifs dans des laboratoires de différents pays. Les résultats de ces essais devront être communiqués au Comité en vue de l'adoption du mélange final de feuilles pulvérisées comme troisième étalon international. Dans l'intervalle, le Service de standardisation biologique de l'Institut de Hampstead a été autorisé à délivrer le premier étalon international à la place du second, lorsque les stocks de ce dernier seront complètement épuisés.

5. Remplacement de l'étalon de sulfarsénol.

Le Comité a autorisé le Service de standardisation biologique de l'Institut de Hampstead à sélectionner un lot approprié de sulfarsénol, destiné à servir de second étalon international pour cette substance, et à prendre les dispositions nécessaires pour que cette préparation soit titrée par rapport au premier étalon international dans des laboratoires de différents pays. Les résultats de ces essais comparatifs devront être communiqués au Comité, en vue de l'adoption de cette préparation comme second étalon international de sulfarsénol.

6. Standardisation de substances antigéniques.

1) Anatoxines.

Le Comité recommande que des préparations internationales d'anatoxines diphtérique et tétanique soient établies pour servir de terme de comparaison dans les titrages biologiques de ces antigènes, et que l'offre généreuse du Dr Veldee de fournir des échantillons des anatoxines d'un haut degré de pureté récemment préparées aux Etats-Unis soit acceptée avec gratitude. Après un examen préliminaire par les soins du Service de standardisation biologique de l'Institut de Copenhague, ces anatoxines devront être distribuées à des laboratoires de pays intéressés qui les examineront pour déterminer si elles sont aptes à servir de préparations internationales de comparaison. D'autre part, il y aurait lieu de demander à certains expérimentateurs de faire connaître leur opinion sur l'opportunité et la possibilité d'adopter ces préparations comme étalons internationaux pour les anatoxines diphtérique et tétanique et d'en exprimer l'activité en unités.

2. BCG.

Le Comité a reconnu qu'il était impossible, à l'heure actuelle, d'établir un étalon pour le vaccin BCG. Toutefois, afin de satisfaire à la nécessité urgente d'uniformiser les vaccins BCG actuellement en usage, le Comité recommande :

- a) que la souche initiale de BCG, conservée à l'Institut Pasteur de Paris, soit rendue accessible à tous les pays ;
- b) que l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague, qui distribue déjà, au nom du Comité, un certain nombre de préparations internationales, assume également la distribution de la souche de BCG ;
- c) que la préparation et l'utilisation du vaccin fassent, dans chaque pays, l'objet d'une coordination centrale.

3) Vieille tuberculine et PPD.

Le Comité a reconnu que, en dehors de l'étalon international existant pour la vieille tuberculine, il est absolument nécessaire d'établir un étalon international distinct pour le « Purified Protein Derivative » (PPD.) tiré du *Mycobacterium tuberculosis*. Une préparation de PPD., qui avait été obtenue par l'entremise du Dr Madsen et avait été déposée, pour la durée de la guerre, à l'Institut national d'Hygiène de Bethesda (Md.), est disponible et a déjà été soumise à des essais comparatifs préliminaires. Le Comité recommande :

- a) que des fonds soient affectés au transport de cette préparation, de Washington à l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague, et
- b) que cet Institut organise des titrages comparatifs de cette préparation par divers expérimentateurs, en vue de son adoption comme étalon international.

Le Comité recommande également que, lorsque des données expérimentales suffisantes auront été réunies sur la préparation de PPD. en question, certains expérimentateurs soient invités à faire connaître leur opinion sur l'opportunité et la possibilité d'exprimer l'activité biologique du PPD. et de la vieille tuberculine en unités internationales.

4) Autres préparations antigéniques.

A la suite d'une discussion approfondie, le Comité a considéré qu'il est, à l'heure actuelle, impossible d'établir des étalons pour les substances suivantes :

- a) Vaccin anticoquelucheux,
- b) Vaccin anticholérique,
- c) Vaccin antipesteux,
- d) Vaccin antivariolique,
- e) Vaccin antiamaril.

Le Comité a estimé, toutefois, que des échanges de souches de bactéries et de virus et une comparaison tant de leur activité antigénique que des méthodes de titrage employées pour déterminer cette activité faciliteraient considérablement les progrès dans ces domaines.

En ce qui concerne le vaccin antiamaril, le Comité a été nettement d'avis que ce vaccin devrait être étalonné aussitôt que faire se pourrait. Dans l'intervalle, il y aurait lieu d'établir une liaison étroite entre le Groupe d'experts sur la Fièvre jaune (qui doit être créé par le Comité d'experts sur la Quarantaine) et le Comité d'experts sur la Standardisation biologique, afin que ces organismes puissent se consulter en ce qui concerne, notamment, les exigences minima auxquelles doit satisfaire un vaccin antiamaril destiné à être utilisé en conformité avec les règlements sanitaires internationaux.

7. Antigènes contenus dans le sang humain.

1) Système ABO.

Le Comité recommande d'établir des étalons internationaux pour le sérum anti-A et le sérum anti-B. A cet effet, un mélange de sérums anti-A et un autre de sérums anti-B, possédant l'un et l'autre un haut degré d'activité, devront être soumis à des épreuves comparatives, effectuées par différents expérimentateurs, l'activité de ces mélanges étant exprimée en unités appropriées.

2) Système Rh.

Le Comité a constaté l'existence de deux questions urgentes concernant les antigènes Rh, à savoir :

- a) l'adoption d'une nomenclature internationale acceptée par tous ;
- b) l'établissement d'antisérums-étalons pour les antigènes Rh qui présentent une importance pour la médecine et l'obstétrique.

Le Comité a décidé de créer un Sous-Comité d'experts sur les Antigènes Rh pour étudier ces deux questions et faire rapport à leur sujet. Ce Sous-Comité devra être composé de généticiens et d'hématologues, dont les noms seront proposés après que les expérimentateurs au courant de la question dans différents pays auront été consultés.

8. Antibiotiques.

a) Pénicillines.

Le Comité a estimé que les progrès récemment accomplis dans l'identification et la définition des différentes pénicillines ne justifient actuellement ni une modification quelconque de l'étalon international de pénicilline existant (1944), ni une nouvelle définition de l'unité d'activité.

Toutefois, il a été jugé désirable de préparer, pour servir de terme de comparaison, un échantillon aussi pur que possible de pénicilline K (IV).

b) Streptomycine.

Le Comité a estimé qu'il était actuellement impossible d'établir un étalon international pour la streptomycine.

Néanmoins, afin d'assurer plus d'uniformité dans le titrage de la streptomycine, il est nécessaire d'établir une préparation internationale pour servir de terme de comparaison. L'activité de cette préparation devra être exprimée aussi bien en milligrammes de streptomycine basique pure, conformément à la pratique en usage aux Etats-Unis, qu'en unités internationales provisoires, de valeur pratiquement égale à celle de l'unité-S, proposée à l'origine par le Dr S. Waksman.

9. Vitamines.

Le Comité a estimé que, dans le domaine des vitamines, les problèmes les plus urgents étaient :

- a) Le remplacement de l'étalon international de vitamine A existant, qui est une préparation de β -carotène, par un étalon constitué par un ester de la vitamine A.

La préparation internationale existante de β -carotène devrait alors être adoptée comme étalon international de β -carotène destiné à l'agriculture.

- b) Le remplacement des étalons internationaux de vitamine D existants — qui étaient, respectivement, des préparations de calciférol (vitamine D₂) et d'ergostérol irradié — par un étalon international constitué par de la vitamine D₃.

Le Comité a décidé de créer un Sous-Comité d'experts sur les vitamines liposolubles qui sera chargé d'étudier ces questions et de faire rapport à leur sujet, et qui devra comprendre des experts travaillant déjà sur ces problèmes.

Le Comité a également étudié la question des vitamines non encore étalonnées et a estimé qu'elles pouvaient être suffisamment caractérisées par des procédés physiques et chimiques, ou qu'elles étaient encore si mal définies du point de vue de leur action biologique que toute tentative de standardisation était vouée à l'échec.

10. Centre international des Salmonella.

Le Comité a examiné la proposition du Dr J. Ørskov, tendant à ce que le Centre international des Salmonella, établi en 1938 à l'Institut sérologique d'Etat de Copenhague, soit repris par l'Organisation Mondiale de la Santé et que, sous le nom de Centre international des bactéries entériques, son activité s'étende aux bacilles de la dysenterie, aux bacilles coliformes et au *Proteus*.

Le Comité a recommandé que le Centre international des Salmonella soit repris comme tel par l'Organisation Mondiale de la Santé, mais que la question de l'extension de son activité aux bacilles de la dysenterie et autres bacilles de l'intestin, reste en suspens jusqu'au jour où le Comité aura pu prendre l'avis d'autres experts en ces domaines.