

Organisation Mondiale de la Santé

Série de Rapports techniques

N° 3

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

**Rapport du Sous-Comité
des Vitamines liposolubles**

Londres, 26-29 avril 1949

	Pages
I. Vitamine A	3
II. Provitamine A	6
III. Vitamine D	8
IV. Titrage de la teneur en vitamines des aliments	9

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

PALAIS DES NATIONS

GENÈVE

FÉVRIER 1950

COMITÉ D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Sous-Comité des Vitamines liposolubles

Membres :

- Professeur A. Chevallier, Professeur de Physique biologique à l'Université de Strasbourg, France
- Miss K. H. Coward, D.Sc., Head, Nutrition Department, School of Pharmacy, University of London, Royaume-Uni
- Professeur N. B. Guerrant, Professor of Biochemistry, Department of Agricultural and Biological Chemistry, Pennsylvania State College, State College, Pa., Etats-Unis d'Amérique
- Professeur B. C. P. Jansen, Professeur de Chimie physiologique à l'Université d'Amsterdam, Pays-Bas
- Sir Edward Mellanby, Secretary, Medical Research Council, Londres, Royaume-Uni (*Président*)
- D^r E. M. Nelson, Chief, Division of Vitamins, Food and Drug Administration, Washington, D.C., Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. Nicolaysen, Professeur de Bromatologie ; Directeur de l'Institut de Recherches sur la Nutrition, Université d'Oslo, Norvège
- D^r F. Verzár, Professeur de Physiologie à l'Université de Bâle, Suisse (*Représentant de l'OAA*)

Membres cooptés :

- Miss E. M. Hume, Member, External Scientific Staff, Medical Research Council ; Honorary Member, Lister Institute for Preventive Medicine, Londres, Royaume-Uni (*Secrétaire technique*)
- Mr J. O. Irwin, D.Sc., Statistical Research Unit, Medical Research Council ; London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni
- Professor R. A. Morton, Professor of Biochemistry, University of Liverpool, Royaume-Uni

Observateurs :

- Mr N. T. Gridgeman, Biochemist, Research Department, Lever Bros and Unilever Ltd, Port Sunlight, Royaume-Uni
- D^r A. A. Miles, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research (Medical Research Council), Londres, Royaume-Uni
- D^r A. Neuberger, Department of Biochemistry, National Institute for Medical Research (Medical Research Council), Londres, Royaume-Uni

Secrétaire :

- D^r R. Gautier, Sous-Directeur général de l'OMS

Le rapport de ce sous-comité a paru originalement sous forme de documents ronéographiés : WHO/BS/65, en date du 29 avril 1949, et WHO/BS/65 Rev. 1, en date du 8 novembre 1949.

COMITÉ D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Rapport du Sous-Comité des Vitamines liposolubles¹

Le Sous-Comité des Vitamines liposolubles s'est réuni à Londres, du 26 au 29 avril 1949, dans les bureaux du Medical Research Council, 26 Old Queen Street.

Le Sous-Directeur général de l'OMS a esquissé la procédure administrative qui a conduit à l'établissement de ce sous-comité, dont le mandat est de donner des avis au Comité d'experts pour la Standardisation biologique.² Il s'est ensuite félicité de voir un représentant de l'OAA participer aux travaux du sous-comité.

Sir Edward Mellanby, qui avait présidé les conférences internationales pour la standardisation des vitamines de 1931 et de 1934,^{3, 4} a été élu Président.

I. Vitamine A

Préambule

Il a toujours été admis que le carotène β n'était pas un étalon de référence idéal pour la détermination de la vitamine A ; cependant, on ne disposait d'aucune préparation de vitamine A satisfaisante au moment où la dernière conférence, en 1934, a adopté le carotène β comme préparation-étalon.

Divers esters de vitamine A ont été préparés au cours des dernières années. Parmi ces esters, c'est l'acétate de vitamine A qui paraît le plus apte à servir d'étalon pour remplacer le carotène β . Il est désirable, cependant, de conserver la préparation-étalon de carotène β comme étalon de provitamine A.

¹ Lors 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

² *Actes off. Org. mond. Santé*, 13, 307 ; 14, 23

³ Société des Nations, Organisation d'Hygiène (1931) *Rapport de la Conférence internationale pour la Standardisation des Vitamines (Londres, 17 au 20 juin 1931)*, Genève (C. H. 1055 (1))

⁴ Société des Nations, Organisation d'Hygiène (1934). Seconde Conférence pour la Standardisation des Vitamines, *Bull. trim. Org. Hyg. S.d.N.* 3, 450

1. *Etalon international*

Le sous-comité recommande que l'étalon international de vitamine A soit constitué par de l'acétate de vitamine A cristallisé, ayant les caractéristiques spécifiées ci-dessous.

2. *Définition de l'unité*

Le sous-comité recommande que l'unité internationale possède l'activité de 0,344 µg. de la préparation-étalon d'acétate de vitamine A cristallisé, équivalant à 0,3 µg. de vitamine A-alcool.

3. *Mode de distribution*

Il est recommandé que la préparation-étalon internationale soit distribuée sous forme de solution dans une huile végétale appropriée (voir partie I, 5), de concentration telle que 0,1 mg. contienne 0,344 µg. (= 1 unité internationale) d'acétate de vitamine A.

4. *Propriétés de la préparation-étalon de vitamine A*

L'acétate de vitamine A pure, forme *trans*, cristallisé (C₂₂H₃₂O₂), a les caractéristiques suivantes :

Point de fusion : 57,8° à 59,0° C. (corr.)

$E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 325 mµ = 1.525 (isopropanol), correspondant à un coefficient d'extinction moléculaire de 50.000.

5. *Solvant pour l'étalon de vitamine A*

Une huile destinée à servir de solvant pour l'acétate de vitamine A ne doit pas contenir moins de 0,1 % de tocophérol, ni plus de 32 parties par million d'oxygène total provenant de peroxydes.^{5, 6} Il est recommandé qu'un échantillon de l'huile utilisée pour la solution puisse être obtenu sur demande.

6. *Facteur de conversion des résultats des mesures spectrophotométriques en unités internationales*

Le sous-comité recommande que l'unité internationale corresponde à l'activité de 0,344 µg. d'acétate de vitamine A. Cette quantité équivaut à 0,3 µg. de vitamine A-alcool.

⁵ Greenbank, G. R. & Holm, G. E. (1934) *Industr. Engng Chem.* **26**, 243

⁶ Lea, C. H. (1938) *Spec. Rep. Food Invest. Bd, Lond.* No. 46; voir aussi Lea, C. H. (1946) *J. Soc. chem. Ind., Lond.* **65**, 286.

Les essais biologiques effectués en grand sur des rats, pour le Medical Research Council de Grande-Bretagne et pour la United States Pharmacopoeia Commission, montrent que cette définition de l'unité assure la continuité avec l'unité correspondant à 0,6 μg . de la préparation-étalon internationale de carotène β , utilisée depuis 1934.

La valeur de $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 325 $m\mu$ = 1.750 pour la vitamine A-alcool.

Etant donné que 0,3 μg . de vitamine A-alcool représente la valeur de l'unité internationale et que 1.750 est la valeur du coefficient d'absorption, il s'ensuit que le coefficient de conversion doit être 1.900 :

$$\left(\frac{10^6}{0,3 \times 1750} = 1.900 \right)$$

Etant donné, d'autre part, que 0,344 μg . d'acétate de vitamine A représente la valeur de l'unité internationale, et que la valeur de $E_{1\text{ cm.}}^{1\%}$ 325 $m\mu$ = 1.525, il s'ensuit également que le coefficient de conversion est 1.900 :

$$\left(\frac{10^6}{0,344 \times 1525} = 1.900 \right)$$

7. Conditions d'utilisation du coefficient de conversion

Le facteur de conversion 1.600, recommandé en 1934, était destiné à être utilisé pour des mesures spectrophotométriques qui, à cette époque, ne pouvaient être corrigées de façon appropriée pour éliminer l'absorption accessoire.

Le nouveau coefficient de conversion 1.900 ne peut être utilisé sans précautions, étant donné qu'un petit nombre seulement des produits à titrer ne présentent pas d'absorption accessoire dans l'ultra-violet, y compris la région significative de 325 à 328 $m\mu$. Il est par conséquent nécessaire :

- 1) de préciser les conditions dans lesquelles le coefficient est utilisable ;
- 2) d'indiquer comment, en principe, on peut tenir compte de l'absorption accessoire.

Les conditions prévues sous 1) sont les suivantes :

a) le maximum d'absorption doit se trouver dans la bande de 325 à 328 $m\mu$;

b) la forme de la courbe d'absorption doit correspondre de très près à celle de l'étalon international compensé par une solution de l'huile de dilution, lorsqu'il est mesuré dans les mêmes conditions. Il ne doit pas y avoir un écart de plus de 0,02 entre l'intensité d'absorption de l'échantillon et celle de l'étalon, dans la région comprise entre 310 et 350 $m\mu$,

cet écart étant exprimé en fractions décimales du maximum ; les courbes d'absorption de la vitamine A-alcool et de l'acétate de vitamine A, exprimées comme ci-dessus, sont données par Morton & Stubbs.⁷

Pour effectuer la correction prévue sous 2), les courbes d'absorption qui ne remplissent pas les conditions ci-dessus peuvent être corrigées par une méthode géométrique, afin d'éliminer l'absorption accessoire, à condition que le maximum d'absorption ne soit pas déplacé dans la bande des longueurs d'ondes.⁸

Si le maximum de la courbe d'absorption se trouve en dehors de la bande des longueurs d'ondes indiquée, il est nécessaire de purifier le produit avant de le soumettre à l'analyse spectrophotométrique. Par exemple, les fractions non saponifiables de l'huile de foie de morue donnent habituellement des courbes spectrophotométriquement normales ;^{9, 10} l'huile de foie de baleine donne habituellement une fraction spectrophotométriquement normale après chromatographie,¹¹ et un certain nombre d'huiles de foie de poisson présentent une fraction qui possède une courbe normale après extraction fractionnée par solvants sélectifs.¹² La destruction photochimique sélective de la vitamine A a également été utilisée avec succès.^{13, 14}

Dans le cas de quelques substances à très faible teneur vitaminique, telles que le sérum sanguin et certaines denrées alimentaires, il peut être commode d'utiliser l'épreuve colorimétrique, moins spécifique. Chaque fois que l'on doit avoir recours aux épreuves colorimétriques, en employant le trichlorure d'antimoine ou la dichlorhydrine de glycérol par exemple, l'expérience doit être réglée d'après la préparation-étalon internationale. Il ne faut pas perdre de vue, cependant, que, à moins que les colorations fournies par l'étalon et l'échantillon ne soient de même teinte, l'évaluation de l'activité obtenue de cette manière peut être fautive.

II. Provitamine A

1. Etalon international

Le sous-comité recommande que l'échantillon actuel de carotène β pur, ayant les propriétés décrites ci-dessous, soit conservé comme étalon international de provitamine A.

⁷ Morton, R. A. & Stubbs, A. L. (1948) *Biochem. J.* **42**, 195

⁸ Morton, R. A. & Stubbs, A. L. (1946) *Analyst*, **71**, 348

⁹ Society of Public Analysts (1933) *Analyst*, **58**, 203

¹⁰ Association of Official Agricultural Chemists (1945) *Methods of analysis*, 6th ed., Washington, D.C., p. 504

¹¹ Gridgeman, N. T., Gibson, G. P. & Savage, J. P. (1948) *Analyst*, **73**, 662

¹² Chevallier, A. & Dubouloz, P. (1936) *Bull. Soc. Chim. biol.* **18**, 703

¹³ Chevallier, A. & Manuel, S. (1941) *Bull. Soc. Chim. biol.* **23**, 1203

¹⁴ Neal, R. H., Haurand, C. H. & Luckman, F. H. (1941) *Industr. Engng Chem. Anal. Ed.* **13**, 150

2. Définition de l'unité

Le sous-comité recommande que l'unité de provitamine A ait une activité égale à celle de 0,6 μg . de la préparation-étalon internationale.

3. Mode de distribution

Le sous-comité recommande que la préparation-étalon internationale soit distribuée sous forme de solution dans une huile végétale appropriée (voir partie II, 5), de concentration telle que 5 mg. contiennent 1 unité internationale.

4. Propriétés de l'étalon de provitamine A

La préparation-étalon de carotène β , forme *trans* ($\text{C}_{40}\text{H}_{56}$), a les caractéristiques suivantes :

Point de fusion: 180° C. (corr.)

$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 465 $\text{m}\mu$ = 2.290 (benzène), correspondant à un coefficient d'extinction moléculaire de 122.700.

$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 455 $\text{m}\mu$ = 2.440 (cyclohexane), correspondant à un coefficient d'extinction moléculaire de 130.800.

5. Solvant pour l'étalon de provitamine A

Une huile destinée à servir de solvant pour la préparation de provitamine A ne doit pas contenir plus de 32 parties par million d'oxygène total provenant de peroxydes ;^{15, 16} 0,01 % d'hydroquinone y sera ajouté.

6. Utilisation de l'étalon de provitamine A

L'existence de deux étalons impose désormais la nécessité d'utiliser les unités correspondantes pour exprimer l'activité en vitamine A et en provitamine A des aliments ou autres substances ne contenant que l'une de ces formes.

Il faut souligner que, lorsque la préparation-étalon de provitamine A est utilisée dans des titrages biologiques, les résultats dépendent de la combinaison de deux facteurs :

- a) la teneur en provitamine A de la substance examinée ;
- b) la capacité qu'a l'animal d'utiliser une préparation ayant cette teneur.

¹⁵ Greenbank, G. R. & Holm, G. E. (1934) *Industr. Engng Chem.* **26**, 243

¹⁶ Lea, C. H. (1938) *Spec. Rep. Food Invest. Bd, Lond.* No. 46 ; voir aussi Lea, C. H. (1946) *J. Soc. chem. Ind., Lond.* **65**, 286.

D'autre part, si la préparation-étalon est utilisée pour l'application de méthodes de comparaison chimiques ou physiques, la mesure portera seulement sur la teneur en provitamine A. Le résultat ne sera valable qu'en l'absence de toute forme de provitamine A autre que le carotène β .

III. Vitamine D

Préambule

L'étalon international de vitamine D, constitué par une solution d'ergostérol irradié, a été adopté en 1931 par la Commission permanente de Standardisation biologique de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations. Etant donné qu'il s'agissait d'une solution contenant principalement de la vitamine D₂, elle ne s'est pas avérée suffisamment représentative des vitamines D.

La suggestion présentée à la deuxième Conférence internationale pour la Standardisation des Vitamines, en 1934, selon laquelle l'étalon d'ergostérol irradié devrait être, en fin de compte, remplacé par la vitamine D₂ cristallisée pure (calciférol), est, par conséquent, inacceptable à l'heure actuelle. Il était admis, à cette époque déjà, que l'étalon de vitamine D₂ n'était pas apte à servir d'étalon pour déterminer l'activité en vitamine D des aliments destinés aux oiseaux de basse-cour. On ne disposait pas, alors, de Vitamine D₃ cristallisée, qui ne présente pas cet inconvénient; mais cette substance a maintenant été préparée en quantité suffisante pour permettre son adoption comme étalon international. Il convient de remarquer, toutefois, que l'activité en vitamine D — exprimée en unités internationales — d'aliments pour volailles, dont on n'est pas certain qu'ils contiennent seulement la vitamine D₃, ne peut être déterminée que par titrage sur les oiseaux de basse-cour.

1. *Etalon international*

Le sous-comité recommande que la préparation de vitamine D₃ cristallisée, telle qu'elle est définie ci-dessous, actuellement détenue par le National Institute for Medical Research, à Londres, soit adoptée comme étalon international de vitamine D.

Ce nouvel étalon remplacera la solution actuelle d'ergostérol irradié. Cette dernière sera maintenue seulement à titre de préparation de référence, et non comme étalon international.¹⁷ Des échantillons de la préparation-étalon de 1931 pourront être obtenus sur demande.

¹⁷ La raison qui a incité le sous-comité à ne pas conserver l'étalon original comme étalon international définitif, mais seulement à titre de préparation de référence, est la suivante :

L'étalon de vitamine D₃ cristallisée n'a pas encore fait l'objet d'un contrôle assez prolongé pour qu'on puisse en garantir la stabilité. L'étalon original s'est montré stable pendant plusieurs années; il pourrait être utile, au cas où des difficultés se présenteraient lors de l'utilisation de la préparation de vitamine D₃.

2. Définition de l'unité

L'unité internationale de vitamine D dont le sous-comité recommande l'adoption aura une activité en vitamine D égale à celle de 0,025 μg . de la préparation-étalon internationale de vitamine D_3 cristallisée.

3. Mode de distribution

Il est recommandé que le lot de 14 g. de vitamine D_3 cristallisée, actuellement conservé en atmosphère d'azote à -5°C . par le National Institute for Medical Research, à Londres, soit réparti en ampoules, de telle façon que chaque ampoule contienne environ la quantité requise pour une distribution semestrielle. Pour chacune de ces distributions, le contenu d'une ampoule sera dissous dans une huile végétale appropriée (voir partie III, 5), de manière que 1 mg. de la solution contienne 0,025 μg . (= 1 unité internationale).

4. Propriétés de l'étalon de vitamine D

La vitamine D_3 ($\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{OH}$), recristallisée immédiatement après avoir été extraite de l'ampoule scellée, possédait les caractéristiques suivantes :

Point de fusion : 87° à 89°C . (corr.)

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20^\circ} = + 110^\circ \text{ (éthanol)}$$

$E_{1\text{cm.}}^{1\%} = 265 \text{ m}\mu = 490$ (éthanol), correspondant à un coefficient d'extinction moléculaire de 18.800.

Il convient de relever que la détermination des constantes physiques de cette substance doit être effectuée aussitôt que possible après le prélèvement de l'échantillon.

5. Solvant pour l'étalon de vitamine D

Une huile destinée à servir de solvant pour la préparation de la vitamine D ne doit pas contenir plus de 32 parties par million d'oxygène total provenant de peroxydes ; ^{18, 19} 0,01 % d'hydroquinone y sera ajouté.

IV. Titrage de la teneur en vitamines des aliments

Le sous-comité estime que la valeur et l'utilité des étalons internationaux de vitamines seraient plus grandes si l'OMS et l'OAA proposaient des méthodes appropriées pour le titrage des différentes vitamines dans les aliments et les recommandaient pour l'usage courant.

¹⁸ Greenbank, G. R. & Holm, G. E. (1934) *Industr. Engng Chem.* **26**, 243

¹⁹ Lea, C. H. (1938) *Spec. Rep. Food Invest. Bd, Lond.* No. 46 ; voir aussi Lea, C. H. (1946) *J. Soc. chem. Ind., Lond.* **65**, 286.

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 organismes 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 Révision 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).