

*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° 96

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

**Huitième rapport**

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ  
PALAIS DES NATIONS  
GENÈVE

JUILLET 1955

## COMITÉ D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

### Huitième session

Genève, 18-23 octobre 1954

#### Membres :

- \*D<sup>r</sup> E. Dussert, Jefe del Departamento de Control y Laboratorios, Instituto Bacteriológico de Chile, Santiago, Chili
- D<sup>r</sup> E. Grasset, Directeur de l'Institut d'Hygiène ; Professeur de Bactériologie et d'Hygiène à l'Université de Genève, Suisse (*Président*)
- \*D<sup>r</sup> R. Kobayashi, Directeur de l'Institut national de Santé, Tokyo, Japon
- D<sup>r</sup> O. Maaløe, Chef du Service de Standardisation biologique, Statens Seruminstitut, Copenhague, Danemark (*Rapporteur*)
- Professeur A. A. Miles, Director, Lister Institute of Preventive Medicine, Londres, Angleterre
- D<sup>r</sup> C. A. Morrell, Directeur des Services des Aliments et Drogues, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa, Canada
- Professeur A. B. Nichols, Secretary, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> W. L. M. Perry, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londres, Angleterre (*Vice-Président*)
- Professeur R. Prigge, Directeur, Paul-Ehrlich-Institut, Staatliche Anstalt für experimentelle Therapie, Francfort-sur-le-Main, Allemagne
- Professeur J. Tréfouël, Directeur de l'Institut Pasteur, Paris, France
- D<sup>r</sup> P. M. Wagle, Director, Haffkine Institute, Bombay, Inde
- D<sup>r</sup> W. G. Workman, Chief, Biologics Control Laboratory, National Microbiological Institute, National Institutes of Health (Public Health Service), Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique

#### Représentant de la FAO :

- D<sup>r</sup> A. W. Stableforth, Consultant vétérinaire, Sous-Division de la Production animale, Division de l'Agriculture, FAO

#### Secrétariat :

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

Ce rapport a paru primitivement sous forme de document polycopié (WHO/BS/299), en date du 15 novembre 1954.

---

\* N'a pu assister à la session.

## TABLE DES MATIÈRES

IMMUNOLOGIE	Pages
1. Sérums pour la détermination des groupes sanguins . . . . .	5
2. Préparations internationales de référence des vaccins anticholériques, antigènes et sérums de diagnostic du choléra . . . . .	6
3. Préparations internationales de référence des sérums anti- <i>Clostridium welchii</i> ( <i>perfringens</i> ) . . . . .	7
4. Anatoxine diphtérique et toxine diphtérique pour épreuve de Schick . . . . .	7
5. Vaccins antigrippaux et réactifs de diagnostic de la grippe . . . . .	8
6. Préparation internationale de référence pour l'opacité . . . . .	9
7. Vaccin et sérum anticoquelucheux . . . . .	9
8. Vaccins antipoliomyélitiques . . . . .	10
9. Etalon international de sérum anti-fièvre Q . . . . .	10
10. Sérum et vaccin antirabiques . . . . .	10
11. Etalon international de sérum anti-rouget du porc N . . . . .	11
12. Réactifs et sérums de diagnostic de la syphilis . . . . .	11
13. Etalon international de dérivé protéinique purifié de tuberculine aviaire . . . . .	12
14. Sérums et vaccins antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques . . . . .	12
<b>PHARMACOLOGIE</b>	
<b>Antibiotiques</b>	
15. Oxytétracycline . . . . .	13
16. Nouveaux antibiotiques (carbomycine, érythromycine, néomycine, polymyxine B, tétracycline, viomycine) . . . . .	13
17. Benzylpénicilline procainée dans l'huile additionnée de monostéarate d'aluminium (PAM) . . . . .	14
<b>Hormones (et protamine)</b>	
18. Hormones antéhypophysaires (hormone adrénocorticotrope, prolactine, thyroïdienne) . . . . .	14
19. Insuline . . . . .	15
20. Préparation internationale de référence de protamine . . . . .	15
<b>Substances diverses</b>	
21. Sulfate de dextrane . . . . .	16
22. Hyaluronidase . . . . .	16
23. Fougère mâle . . . . .	16
24. Préparations internationales de référence de trypanocides à base de mélaminyle . . . . .	17
25. Ouabaïne . . . . .	17
26. Pyrogènes . . . . .	17
27. Vitamine A . . . . .	18

## QUESTIONS GÉNÉRALES

28. Préparations d'auteur . . . . .	18
29. Stabilité des étalons internationaux . . . . .	18
30. Méthodes d'essai biologique pour la <i>Pharmacopoea Internationalis</i> . . . . .	18
31. Centres internationaux des Shigellae . . . . .	19

## ANNEXE

Note sur les préparations d'auteur . . . . .	19
--	----

## COMITÉ D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

### Huitième rapport \*

Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique a tenu sa huitième session à Genève du 18 au 23 octobre 1954.

Le Directeur général adjoint de l'Organisation Mondiale de la Santé, après avoir souhaité la bienvenue aux experts, les a remerciés de s'être dépensés pour préparer la session et de vouloir bien persévérer dans leurs efforts afin que celle-ci porte tous ses fruits. Il a également remercié l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture de continuer à collaborer si utilement à ceux des travaux du Comité qui intéressent à la fois les vétérinaires et les médecins.

### IMMUNOLOGIE

#### 1. Sérums pour la détermination des groupes sanguins

##### 1.1 *Sérum pour la détermination du groupe sanguin anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D)*

L'étalon international proposé de sérum pour la détermination du groupe sanguin anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D) a été préparé en vue de permettre de caractériser les sérums devant servir en pratique courante à déterminer, par agglutination dans de l'eau physiologique exempte d'actifs, le groupe sanguin en question. Comme il est difficile aux laboratoires de se

---

\* Au cours de sa quinzième session, le Conseil Exécutif a adopté la résolution suivante :

Le Conseil Exécutif

1. PREND ACTE du huitième 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 EB15.R4, *Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, 60, 2)

procurer de tels sérums et qu'il leur est en revanche relativement facile d'obtenir des sérums qui, par agglutination en présence d'albumine, rendent possible la détermination du groupe sanguin anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D), le Comité a autorisé le Statens Seruminstitut, Copenhague, à étudier avec le Laboratoire international de référence pour la détermination des groupes sanguins, Londres, la possibilité de préparer un étalon de sérum qui, associé à l'albumine ou à d'autres substances activantes, servirait à la détermination du groupe sanguin anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D).

### 1.2 Sérums pour la détermination des groupes sanguins anti-Rh' (anti-C) et anti-Rh" (anti-E)

Le Comité a noté que les quelques lots de sérums pour la détermination des groupes sanguins anti-Rh' (anti-C) et anti-Rh" (anti-E) qui avaient été envoyés au Laboratoire international de référence pour la détermination des groupes sanguins, Londres, en vue de la constitution d'étalons internationaux pour ces deux types de sérums, étaient en l'occurrence insuffisants. Comme l'établissement de ces étalons exigera sans doute un certain temps, le Comité a cru utile de signaler une autre méthode pour caractériser les sérums destinés à la détermination des groupes sanguins anti-Rh' (anti-C) et anti-Rh" (anti-E) ; il s'agirait, pour les laboratoires intéressés, de prélever, sur des sujets à sang homologue facilement disponibles, des globules rouges qu'ils feraient identifier par le Laboratoire international de référence et qu'ils emploieraient ensuite comme antigènes « standards » pour le titrage des sérums dont ils ont besoin en pratique courante pour déterminer les groupes sanguins anti-Rh' (anti-C) et anti-Rh" (anti-E).

## 2. Préparations internationales de référence des vaccins anticholériques, antigènes et sérums de diagnostic du choléra

Le Comité a prié le Dr P. M. Wagle, du Haffkine Institute, Bombay, d'organiser, en collaboration avec le Dr M. L. Ahuja, du Central Research Institute, Kasauli (Inde), et en consultation avec le Statens Seruminstitut, Copenhague, les nouvelles études comparatives sur les préparations internationales de référence des vaccins anticholériques.<sup>1</sup>

Le Comité a, d'autre part, approuvé la publication d'un mémoire sur les préparations, sur leurs propriétés et sur la façon dont elles peuvent être utilisées.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Voir *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1954, 86, 7.

<sup>2</sup> Maaløe, O., WHO/BS/255 (document de travail non publié)

### 3. Préparations internationales de référence des sérums anti-*Clostridium welchii* (*perfringens*)

Le Comité a noté que le Laboratoire vétérinaire de Weybridge (Surrey, Angleterre) s'était procuré un lot de sérum pour chacun des nouveaux étalons internationaux proposés de sérums anti-*Clostridium welchii*, types B et D, et qu'il avait effectué une étude comparative<sup>1</sup> sur le point de savoir si ces lots conviendraient comme étalons internationaux.<sup>2</sup> Le Comité a adopté ces substances comme préparations internationales de référence des sérums anti-*Clostridium welchii*, types B et D. Il a, d'autre part, décidé que 0,0137 mg de la préparation du type B représentent une unité d'activité provisoire de sérum antitoxique bêta, et 0,0657 mg de la préparation du type D une unité d'activité provisoire de sérum antitoxique epsilon. En attendant que les propriétés de ces sérums antitoxiques soient mieux connues, il est à prévoir qu'on les utilisera pour le titrage des sérums thérapeutiques et non pour l'identification des types de *Cl. welchii*.

Le Comité a constaté que l'étalon international actuel de sérum anti-gangrène gazeuse (*perfringens*) est bien un sérum anti-*Cl. welchii* type A, et il a recommandé qu'on l'étudie en même temps que les préparations internationales de référence en vue d'attribuer des unités d'activité aux trois préparations de sérums antitoxiques pour les composants toxiques connus de *Cl. welchii*. Le Comité a autorisé le Laboratoire vétérinaire de Weybridge et le Statens Seruminstitut, Copenhague, à organiser cet examen comparatif.

### 4. Anatoxine diphtérique et toxine diphtérique pour épreuve de Schick

#### 4.1 Anatoxine diphtérique adsorbée

Le Comité a noté que le lot d'anatoxine diphtérique adsorbée par l'hydroxyde d'aluminium, qu'a préparé l'Institut Paul-Ehrlich, Francfort-sur-le-Main, a maintenant été envoyé au Statens Seruminstitut, Copenhague; il a autorisé cet institut à faire de cette préparation un étalon international, sous réserve de l'approbation des participants à une étude comparative sur son activité et sa thermostabilité.

<sup>1</sup> Participants: Maaløe, O., Statens Seruminstitut (Danemark); Mason, J. H., South African Institute for Medical Research (Union Sud-Africaine); Morgan, F. G., Commonwealth Serum Laboratories (Australie); Prigge, R., Institut Paul-Ehrlich (Allemagne); Stableforth, A. W., Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory (Angleterre et Pays de Galles); Wellcome Research Laboratories (Angleterre)

<sup>2</sup> Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/281 (document de travail non publié); Stableforth, A. W., WHO/BS/283 (document de travail non publié)

Le Comité a pris connaissance d'un rapport sur des titrages d'un grand nombre de préparations d'anatoxine diphtérique, d'après lequel se confirme la nécessité de créer un étalon international de cette substance.<sup>1</sup>

#### 4.2 *Étalon international de toxine diphtérique pour épreuve de Schick*

Le Comité a examiné des rapports<sup>2</sup> sur des études comparatives<sup>3</sup> concernant une préparation desséchée de toxine diphtérique et l'a adoptée comme étalon international de toxine diphtérique pour épreuve de Schick. Il a attribué à cet étalon une concentration telle que 900 unités internationales sont contenues dans une ampoule de la préparation standard actuelle.

Le Comité a décidé qu'il n'y avait pas lieu d'établir des étalons internationaux pour les solutions-témoins de Schick.

### 5. Vaccins antigrippaux et réactifs de diagnostic de la grippe

#### 5.1 *Vaccins antigrippaux*

Le Comité a examiné les possibilités qui s'offrent de constituer une préparation de référence stable de vaccin antigrippal, mais il a dû reconnaître qu'à l'heure actuelle cette entreprise semblait présenter des difficultés techniques insurmontables.<sup>4, 5</sup>

Le Comité a néanmoins recommandé que, dans tous essais d'application pratique qui seraient organisés, on encourage l'exécution simultanée de titrages en laboratoire des vaccins utilisés.

#### 5.2 *Réactifs de diagnostic de la grippe*

Le Comité a examiné la question soulevée par le Comité d'experts de la Grippe, touchant l'intérêt qu'il y aurait à établir des réactifs standards pour la différenciation des types de virus grippaux.<sup>6</sup> De l'avis du Comité,

<sup>1</sup> Greenberg, L. (1955) *Bull. Org. mond. Santé*, 12, 751

<sup>2</sup> Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/274 (document de travail non publié); Prigge, R., WHO/BS/275 et Add. 1 et 2 (document de travail non publié)

<sup>3</sup> Participants: Barr, M., Wellcome Research Laboratories (Angleterre); Greenberg, L., Biologics Control Laboratories (Canada); Prigge, R., Institut Paul-Ehrlich (Allemagne); Rostock, O. et Schiebel, I., Statens Seruminstitut (Danemark)

<sup>4</sup> National Institute for Medical Research, Centre mondial de la Grippe et Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/258 (document de travail non publié)

<sup>5</sup> WHO/Influenza/18 (document de travail non publié)

<sup>6</sup> *Org. mond. Santé: Sér. Rapp. techn.* 1953, 64, 11; Payne, A. M.-M., WHO/BS/290 (document de travail non publié)

le Comité d'experts de la Grippe pourrait s'assurer que le typage est réalisable avec une précision suffisante au moyen des seuls sérums de référence. Si tel était bien le cas, le Comité serait heureux d'apporter un concours sans réserve à la constitution et à la distribution de sérums diagnostiques de référence pour le typage des virus grippaux.

## 6. Préparation internationale de référence pour l'opacité

Le Comité a adopté un rapport<sup>1</sup> sur la préparation internationale de référence pour l'opacité, qui devra être joint à titre de note explicative aux envois de cette préparation.

## 7. Vaccin et sérum anticoquelucheux

### 7.1 Vaccin anticoquelucheux

Le Comité a noté que le National Institute for Medical Research, Londres, avait obtenu et desséché une fraction d'un des vaccins qu'on espère utiliser dans les essais d'application pratique actuellement entrepris en Angleterre. Si l'on constate qu'il possède un pouvoir immunisant, ce vaccin, composé d'éléments constitutifs d'une efficacité avérée chez l'homme,<sup>2</sup> pourrait servir de préparation internationale de référence.

Le Statens Seruminstitut, Copenhague, organise actuellement des essais collectifs qui consisteront à comparer ce vaccin avec les étalons des Etats-Unis d'Amérique et du Royaume-Uni.<sup>3</sup>

### 7.2 Sérum anticoquelucheux agglutinant

Le Comité a reconnu qu'il y aurait intérêt à établir une préparation de référence pour caractériser les suspensions agglutinantes de *Haemophilus pertussis*. Il a prié le Statens Seruminstitut, Copenhague, de poursuivre l'examen comparatif du sérum fourni par l'Institut Pasteur de Paris, afin de déterminer s'il conviendrait comme préparation internationale de référence.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Maaløe, O. (1955) *Bull. Org. mond. Santé*, **12**, 769

<sup>2</sup> Perry, W. L. M., WHO/BS/259 (document de travail non publié)

<sup>3</sup> Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/282 (document de travail non publié)

## 8. Vaccins antipoliomyélitiques

Après examen des informations recueillies à ce jour, le Comité a décidé que le moment n'était pas encore venu de constituer des préparations internationales de référence des vaccins antipoliomyélitiques.<sup>1</sup> Le Comité a néanmoins reconnu qu'il y aurait lieu de constituer des préparations internationales de référence des sérums spécifiques neutralisant les trois types de virus poliomyélitique, et ce afin de caractériser aussi bien les sérums que les vaccins, et il a accepté d'explorer les possibilités qui s'offriraient dans ce sens.

## 9. Etalon international de sérum anti-fièvre Q

Le Comité, se fondant sur les résultats de l'essai comparatif,<sup>2, 3</sup> a attribué à l'étalon international de sérum anti-fièvre Q une concentration telle que 0,1017 mg de l'étalon international correspondent à une unité internationale.

## 10. Sérum et vaccin antirabiques

### 10.1 Sérum antirabique

Le Comité a noté les progrès de l'étude comparative sur l'étalon international proposé de sérum antirabique ainsi que des examens entrepris pour déterminer sa spécificité et sa thermostabilité.<sup>4</sup> Le Comité, fidèle à sa pratique qui consiste à choisir autant que possible comme unité internationale une unité qui a déjà fait ses preuves, a recommandé que l'unité d'activité de l'étalon international corresponde à l'unité d'activité du sérum antirabique étalon des Etats-Unis d'Amérique.

<sup>1</sup> Dick, G. W. A. & Perry, W. L. M., WHO/BS/260 (document de travail non publié)

<sup>2</sup> Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/276 et Add. 1 (document de travail non publié); Laboratoire vétérinaire de Weybridge, WHO/BS/296 (document de travail non publié)

<sup>3</sup> Participants: Cox, H. R., Lederle Laboratories (Etats-Unis d'Amérique); Grasset, E., Université de Genève (Suisse); Lackman, D., Rocky Mountain Laboratory (Etats-Unis d'Amérique); Lennette, E. H., California State Viral and Rickettsial Disease Laboratory (Etats-Unis d'Amérique); Slavin, G., Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory (Angleterre et Pays de Galles); Stoker, M. G. P., Université de Cambridge (Angleterre)

<sup>4</sup> Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/277 et Add. 1 (document de travail non publié); Kaplan, M. M., WHO/BS/294 (document de travail non publié); Laboratoire vétérinaire de Weybridge, WHO/BS/295 (document de travail non publié)

### 10.2 Vaccin antirabique

Le Comité a noté que les National Institutes of Health, Bethesda, Md. (Etats-Unis d'Amérique) avaient offert un lot, et il a prié l'OMS d'organiser des études comparatives en prévision de l'adoption éventuelle de ce lot comme étalon de vaccin antirabique.

## 11. Etalon international de sérum anti-rouget du porc N

Le Comité a adopté comme étalon international de sérum anti-rouget du porc N le lot de sérum anti-rouget du porc fourni par l'Institut Paul-Ehrlich, Francfort-sur-le-Main.<sup>1, 2</sup>

Le Comité, après avoir fait le point des études comparatives du pouvoir protecteur de l'étalon international et de celui de l'étalon national allemand existant, a estimé qu'il était nécessaire de pousser les recherches avant de pouvoir attribuer au premier une concentration telle que l'unité internationale corresponde à l'unité nationale allemande.<sup>3</sup> Le Laboratoire vétérinaire de Weybridge et l'Institut Paul-Ehrlich ont été autorisés à poursuivre leurs études comparatives.

## 12. Réactifs et sérums de diagnostic de la syphilis

### 12.1 Cardiolipine et lécithines

Le Comité a noté que la thermostabilité des préparations internationales de référence de cardiolipine et de lécithines s'est révélée satisfaisante.<sup>4</sup>

Le Comité, constatant que le stock de ces préparations est en voie d'épuisement, a autorisé la Statens Seruminstitut, Copenhague, à se procurer des lots importants en vue de son remplacement.

### 12.2 Sérums de syphilitiques

Le Comité a pris note des rapports sur l'état des travaux entrepris par

<sup>1</sup> Laboratoire vétérinaire de Weybridge, Département des Etalons, WHO/BS/297 (document de travail non publié)

<sup>2</sup> Participants : Prigge, R., Institut Paul-Ehrlich (Allemagne) ; Schoening, H. W., Animal Disease and Parasite Research Branch, Agricultural Research Service (Etats-Unis d'Amérique) ; Stableforth, A. W., Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory (Angleterre et Pays de Galles) ; van Waveren, G. M., Institut national de Sérologie (Pays-Bas)

<sup>3</sup> Voir *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1954, 86, 11.

<sup>4</sup> Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/278 et Add.1 (document de travail non publié)

le Laboratoire sérologique international de Référence de l'OMS, Copenhague, pour déterminer s'il serait possible d'employer comme préparations internationales de référence des mélanges de sérums de syphilitiques donnant une réaction positive.<sup>1</sup>

### 13. Etalon international de dérivé protéinique purifié de tuberculine aviaire

Après avoir pris note des résultats des essais comparatifs<sup>2</sup> effectués sur le lot de tuberculine aviaire purifiée préparé par le Laboratoire vétérinaire de Weybridge, le Comité a adopté cette substance comme étalon international de dérivé protéinique purifié de tuberculine aviaire.<sup>3</sup> Le Comité a choisi une concentration telle que l'unité internationale correspond à 0,0000726 mg de l'étalon international.

### 14. Sérums et vaccins antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques

#### 14.1 *Sérums agglutinants antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques*

Le Comité a noté que l'étude comparative sur les sérums agglutinants antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques préparés par le Central Public Health Laboratory, Londres, se poursuivait.<sup>4</sup>

#### 14.2 *Vaccin antityphoïdique*

Le Comité a exprimé l'avis que les essais d'application pratique actuellement entrepris en Yougoslavie au sujet des vaccins antityphoïdiques atténués à l'alcool et au phénol offrent une occasion exceptionnelle de réunir des préparations internationales de référence dont l'efficacité a été contrôlée sur l'homme.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> WHO/BS/289 (document de travail non publié); OMS, Laboratoire sérologique international de Référence, et Statens Seruminstitut, Département statistique, Copenhague, WHO/BS/289 Rev.1 (document de travail non publié)

<sup>2</sup> Participants: Maaløe, O., Statens Seruminstitut (Danemark); Mitchell, C. A., Animal Diseases Research Institute (Canada); Ottosen, H. E., Laboratoire national de Sérologie vétérinaire (Danemark); Simms, B. T., Animal Disease and Parasite Research Branch, Agricultural Research Service (Etats-Unis d'Amérique); Stableforth, A. W., Ministry of Agriculture and Fisheries Veterinary Laboratory (Angleterre et Pays de Galles)

<sup>3</sup> Laboratoire vétérinaire de Weybridge, WHO/BS/293 et Add.1 et 2 (document de travail non publié)

<sup>4</sup> Statens Seruminstitut, Service de Standardisation biologique, Copenhague, WHO/BS/279 (document de travail non publié)

<sup>5</sup> Payne, A. M.-M., WHO/BS/291 (document de travail non publié)

Le Comité a recommandé à l'OMS de faire en sorte que 5 litres de chacun des vaccins soient mis à la disposition du Statens Seruminstitut, Copenhague, pour lui permettre d'entreprendre des recherches comparatives approfondies sur les méthodes actuelles de titrage en laboratoire. Si les résultats des recherches en laboratoire et des essais d'application pratique étaient satisfaisants, on aurait l'espoir de pouvoir établir une préparation internationale de référence de vaccin antityphoïdique offrant toute garantie de stabilité.

## PHARMACOLOGIE

### ANTIBIOTIQUES

#### 15. Oxytétracycline

Le Comité a examiné un rapport<sup>1</sup> sur la substance que, sous réserve de l'approbation des participants aux essais comparatifs,<sup>2</sup> le National Institute for Medical Research, Londres, doit établir comme étalon international d'oxytétracycline avec attribution d'une unité internationale d'activité. Le Comité a adopté le rapport qui sera joint, à titre de note explicative, aux envois de cet étalon.

#### 16. Nouveaux antibiotiques<sup>3</sup>

##### 16.1 *Tétracycline, érythromycine et polymyxine B*

Le Comité a demandé au National Institute for Medical Research, Londres, de se procurer des lots appropriés de tétracycline et d'érythromycine et d'en préciser les caractères dans le détail, en vue de l'établissement d'étalons internationaux de ces substances.

Le Comité a noté qu'il existe un étalon britannique de polymyxine B, dont une fraction est offerte pour servir d'étalon international; il a été

---

<sup>1</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/285 (document de travail non publié)

<sup>2</sup> Participants: Gibbard, J., Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (Canada); Grove, D. C., Food and Drug Administration (Etats-Unis d'Amérique); Hedger, F. H., Chas. Pfizer & Co., Inc. (Etats-Unis d'Amérique); Humphrey, J. H. et Lightbown, J. W., National Institute for Medical Research (Grande-Bretagne); Lund, E., Statens Seruminstitut (Danemark)

<sup>3</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/263 (document de travail non publié)

convenu de demander au National Institute for Medical Research de prendre les dispositions nécessaires pour soumettre cette substance à un examen comparatif, afin de l'établir éventuellement comme étalon international.

#### 16.2 *Autres antibiotiques*

Le Comité a décidé, d'autre part, qu'il n'était pas nécessaire d'établir des étalons internationaux pour la carbomycine, la néomycine et la viomycine.

#### 17. Benzylpénicilline procainée dans l'huile additionnée de monostéarate d'aluminium (PAM)

Le Comité a examiné les normes relatives à la benzylpénicilline procainée dans l'huile additionnée de monostéarate d'aluminium (PAM) qui sont spécifiées dans le quatrième rapport du Comité d'experts des Maladies vénériennes et des Tréponématoses.<sup>1</sup> Il a demandé au National Institute for Medical Research, Londres, d'examiner s'il serait possible d'établir une préparation internationale de référence pour le PAM et d'établir, pour l'essai de cette substance, des techniques de laboratoire appropriées, comportant des épreuves sur l'animal plutôt que sur l'homme, afin de déterminer la durée de la pénicillinémie.

### HORMONES (ET PROTAMINE)

#### 18. Hormones antéhypophysaires

##### 18.1 *Hormone adrénocorticotrope*

Le Comité a noté les résultats préliminaires<sup>2</sup> des essais comparatifs auxquels a été soumis le deuxième étalon international proposé pour l'hormone adrénocorticotrope, et il a confirmé l'autorisation qu'il avait donnée au National Institute for Medical Research, Londres, d'établir cette substance comme deuxième étalon international et de lui attribuer une unité d'activité, compte tenu de l'ensemble des résultats de l'étude comparative et sous réserve de l'approbation des participants.

<sup>1</sup> Voir *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1953, 63, 60.

<sup>2</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/262 et Add.1 (document de travail non publié)

### 18.2 *Prolactine*

Le Comité a noté que l'on a proposé au National Institute for Medical Research, Londres, une petite quantité d'une substance qui semblerait convenir pour remplacer l'étalon international actuel de prolactine. Bien que la quantité offerte soit minime, le Comité a demandé au National Institute for Medical Research d'organiser des essais comparatifs de cette substance.

### 18.3 *Étalon international de thyrotrophine*

Le Comité a pris note du rapport<sup>1</sup> sur les essais comparatifs de l'étalon proposé<sup>2</sup> et a établi cette substance comme étalon international de thyrotrophine. Le Comité a autorisé le National Institute for Medical Research, Londres, à attribuer une unité d'activité à l'étalon d'après les résultats de l'étude comparative<sup>3</sup> et sous réserve de l'approbation des participants.

## 19. Insuline

Le Comité a noté que le National Institute for Medical Research, Londres, a réuni la substance nécessaire à l'établissement du quatrième étalon international d'insuline.<sup>4</sup> Le Comité a autorisé le National Institute for Medical Research à établir cette substance comme quatrième étalon international d'insuline et à lui assigner une unité d'activité en se fondant sur les résultats de l'étude comparative et sous réserve de l'approbation des participants.

## 20. Préparation internationale de référence de protamine

Le Comité a établi comme préparation internationale de référence de protamine le lot qui avait été soumis à une étude comparative.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Mussett, M. V. & Perry, W. L. M., WHO/BS/284 (document de travail); sera publié dans *Bull. Org. mond. Santé*.

<sup>2</sup> Voir *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1954, 86, 19.

<sup>3</sup> Participants: Courrier, R., Académie des Sciences (France); Crooke, A. C., Birmingham United Hospitals (Angleterre); Gilliland, I. C., London Postgraduate Medical School (Angleterre); Hamburger, C. et Wichmann, R., Statens Seruminstitut (Danemark); Morris, C. J. O. R., London Hospital (Angleterre); Pugsley, L. I., Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (Canada); Purves, H. D. et Adams, D. D., Ecole de Médecine de Dunedin (Nouvelle-Zélande); Rademaker, R., N. V. Organon (Pays-Bas); Trikojus, V. M., Université de Melbourne (Australie)

<sup>4</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/267 (document de travail non publié)

<sup>5</sup> Perry, W. L. M., WHO/BS/261 (document de travail non publié)

**SUBSTANCES DIVERSES****21. Sulfate de dextrane**

Le Comité a examiné un rapport sur les essais comparatifs auxquels a été soumise la préparation d'auteur actuelle de sulfate de dextrane. Il ressort de ces essais qu'il n'est pas exact d'exprimer l'activité du sulfate de dextrane en unités internationales d'héparine.<sup>1</sup> En conséquence, le Comité a autorisé le National Institute for Medical Research, Londres, à assigner, de concert avec les participants à ces essais, une unité d'activité à cette préparation ; il l'a autorisé, d'autre part, à se procurer la substance nécessaire à l'établissement d'un étalon international de sulfate de dextrane, auquel sera attribué, à la suite d'un titrage comparatif, une unité d'activité exprimée en fonction de la préparation d'auteur existante.

**22. Hyaluronidase**

Le Comité a noté que l'on disposait de la substance appropriée à l'établissement d'un étalon international d'hyaluronidase.<sup>2</sup> Il a autorisé le National Institute for Medical Research, Londres, à poursuivre les études comparatives et à établir cette substance comme étalon international d'hyaluronidase. Il l'a autorisé, en outre, à définir l'unité internationale comme étant approximativement équivalente à l'« unité de réduction de la turbidité » usitée aux Etats-Unis, en se fondant sur les résultats des études comparatives et sous réserve de l'approbation des participants.

**23. Fougère mâle**

Le Comité a examiné divers rapports<sup>3</sup> concernant des examens, en laboratoire, d'échantillons de fougère mâle. Il n'a été constaté aucune corrélation entre l'activité anthelminthique et la teneur en filicine. Comme on ne possède aucune donnée établissant l'existence d'une relation quel-

<sup>1</sup> Mussett, M. V. & Perry, W. L. M., WHO/BS/270 (document de travail non publié)

<sup>2</sup> Reinert, H., WHO/BS/271 (document de travail non publié)

<sup>3</sup> National Institute for Medical Research, Department of Biological Standards, Londres, WHO/BS/272 (document de travail non publié); Tréfouël, J., WHO/Pharm/Ed.Sec./17 (document de travail non publié)

conque entre les résultats des essais de laboratoire et l'efficacité thérapeutique chez l'homme, le Comité s'est vu dans l'obligation de surseoir à toute nouvelle décision en la matière.

#### 24. Préparations internationales de référence de trypanocides à base de mélaminyle

Le Comité a examiné les résultats d'essais comparatifs de lots de trois trypanocides à base de mélaminyle.<sup>1, 2</sup> Le Comité a établi les préparations internationales de référence de Mel B et de MSb. Comme le Mèlarsen est une substance chimique nettement définie, l'échantillon qu'en détient le National Institute for Medical Research, Londres, sera offert pour figurer dans la collection de substances chimiques de référence que le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale envisage d'établir.<sup>3</sup>

#### 25. Ouabaïne

Le Comité a noté que le stock d'étalon international d'ouabaïne est épuisé, mais il a décidé qu'il n'était pas nécessaire de le remplacer, car il s'agit d'une substance chimique nettement définie.<sup>4</sup> Le Comité a également noté que le National Institute for Medical Research, Londres, possède une certaine quantité d'ouabaïne qu'il pourrait mettre à disposition pour la faire figurer dans la collection de substances chimiques de référence que le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale envisage d'établir.<sup>5</sup>

#### 26. Pyrogènes

Le Comité a pris note d'un rapport sur l'état d'avancement des essais comparatifs de deux préparations de pyrogènes qui sont actuellement en cours.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> « Mèlarsen » = *p*-mèlaminylphénylarsionate disodique ; « Mel B » = mèlaminyl-4-phénylarséno-dithioglycérine ; « MSb » = polymère du *p*-mèlaminylphénylstibonate de sodium

<sup>2</sup> Perry, W. L. M., WHO/BS/273 (document de travail non publié)

<sup>3</sup> OMS, Comité d'experts de la Pharmacopée internationale, douzième rapport, WHO/Pharm/266, p. 17 (document de travail non publié)

<sup>4</sup> Perry, W. L. M., WHO/BS/269 (document de travail non publié)

<sup>5</sup> *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1954, 86, 20 ; Perry, W. L. M., WHO/BS/264 (document de travail non publié)

### 27. Vitamine A

Le Comité a noté que le stock d'étalon international de vitamine A (acétate de vitamine A pur) est épuisé. Conformément à la décision prise à la sixième session du Comité,<sup>1</sup> cet étalon ne sera pas remplacé.

## QUESTIONS GÉNÉRALES

### 28. Préparations d'auteur

Le Comité a discuté la question de savoir s'il serait pratiquement réalisable d'établir des étalons internationaux ou des préparations internationales de référence de divers métabolites biologiquement actifs.<sup>2</sup> L'étude des substances mentionnées ne dépassant pas le stade de la recherche, le Comité a décidé que celles-ci rentrent dans la catégorie des préparations d'auteur, telles qu'elles sont définies dans l'annexe (voir page 19).

### 29. Stabilité des étalons internationaux

Le Comité a pris note de rapports<sup>3</sup> sur la stabilité des étalons internationaux. Il a confirmé ses conclusions antérieures, à savoir que certains sérums étalons donnent, à cet égard, toute satisfaction.

### 30. Méthodes d'essai biologique pour la *Pharmacopoea Internationalis*

En réponse à une demande du Comité d'experts de la Pharmacopée internationale,<sup>2</sup> le Comité a accepté de continuer à donner des avis sur les projets de méthodes d'essais biologiques pour la *Pharmacopoea Internationalis* et à approuver éventuellement ces projets.

<sup>1</sup> Voir *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.*, 1953, **68**, 15.

<sup>2</sup> Rocha e Silva, M., WHO/BS/292 (document de travail non publié) ; concerne les substances suivantes : bradykinine, darmstoff, dépressan, hypertensine (angiotonine), kallidine, kallikréine (padutine), prostglandine, rénine, substance-P, vascularine, vésiglandine.

<sup>3</sup> Jerne, N. K., WHO/BS/257 (document de travail non publié) ; Perry, W. L. M., WHO/BS/265 (document de travail non publié)

<sup>4</sup> OMS, Comité d'experts de la Pharmacopée internationale, treizième rapport, WHO/Pharm/282, p. 12 (document de travail non publié)

Le Comité a, d'autre part, accepté d'examiner et de commenter divers projets concernant une épreuve de l'activité thérapeutique de la suramine<sup>1</sup> et des essais de pyrogènes,<sup>2</sup> soumis par le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale.

### 31. Centres internationaux des shigellae

A sa quatrième session, le Comité avait recommandé l'établissement de deux centres internationaux des shigellae.<sup>3</sup> Il a noté que ces centres ont été établis le 1<sup>er</sup> janvier 1954, l'un au Central Public Health Laboratory, à Londres, l'autre au Communicable Disease Center, à Atlanta, Ga. (Etats-Unis d'Amérique).<sup>4</sup>

---

#### Annexe

#### NOTE SUR LES PRÉPARATIONS D'AUTEUR

L'objet essentiel de l'établissement d'étalons internationaux est de fournir un moyen universel d'exprimer d'une manière uniforme l'activité de préparations qui sont employées dans la thérapeutique ou pour le diagnostic des maladies de l'homme et des animaux et dont les caractères ne peuvent être déterminés comme il convient par des moyens chimiques et physiques. Toutefois, le Comité d'experts pour la Standardisation biologique reconnaît qu'en établissant des étalons internationaux il vise encore à un autre but, moins important il est vrai, à savoir : faciliter les recherches auxquelles peut donner lieu l'adoption d'une substance de référence unique. Ces recherches sont de nature à favoriser l'utilisation clinique des substances en question.

Néanmoins, il y a des limites à la somme de travail dont peuvent s'acquitter le Comité d'experts pour la Standardisation biologique et les centres internationaux d'étalons biologiques lorsqu'il s'agit de créer de nouveaux étalons ; il est donc évident que les substances qui ont des indications cliniques reconnues doivent avoir la priorité. En raison de leur plus grande urgence, ces travaux risquent de retarder considérablement

---

<sup>1</sup> WHO/Pharm/273 Rev. 3 Add. 1 (document de travail non publié)

<sup>2</sup> BS/8/5 (document de travail non publié)

<sup>3</sup> Voir *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* 1951, 36, 15.

<sup>4</sup> WHO/BS/280 (document de travail non publié)

l'établissement d'étalons de substances qui n'intéressent que les chercheurs et de réduire ainsi sensiblement l'utilité de tels étalons.

C'est afin de parer à cette situation que le Comité d'experts pour la Standardisation biologique a créé une catégorie de substances connues sous le nom de « préparations d'auteur ». Les principes qui président à l'établissement de ces préparations peuvent être résumés comme suit :

1) Les centres internationaux d'étalons biologiques sont disposés à conserver les préparations d'auteur et à les répartir entre les chercheurs intéressés dans tous les pays du monde.

2) Les préparations en question sont, soit offertes spontanément par leurs auteurs, soit fournies par eux sur la demande du Comité d'experts pour la Standardisation biologique.

3) En principe, les préparations d'auteur ne seront acceptées que si elles sont déjà conditionnées en petites fractions pour la distribution finale (par exemple, en ampoules) et si elles peuvent être fournies en quantité suffisante, non seulement pour être remises aux chercheurs intéressés, mais aussi, le cas échéant, pour servir à définir les caractères auxquels doivent répondre les préparations de référence définitives.

4) L'auteur doit fournir toutes les données établissant que la préparation présente un degré de stabilité suffisant.

5) Il est recommandé, d'une manière générale, d'assigner une unité d'activité à chaque préparation d'auteur. Si l'auteur a déjà défini une unité d'un ordre de grandeur commode, exprimée en fonction de sa préparation, cette unité peut servir de base pour la détermination d'une unité internationale.

6) Le Comité d'experts pour la Standardisation biologique ne peut en aucun cas se porter officiellement garant de l'authenticité ou de la stabilité d'une préparation d'auteur ; toutefois, pour rendre service aux chercheurs, il se charge de conserver et de répartir ces préparations dans les mêmes conditions que les étalons internationaux.

A titre d'information, il est signalé aux auteurs qui désireraient soumettre des préparations, que Hartley<sup>1</sup> a étudié certains des principes qui régissent l'établissement et l'utilisation des préparations étalons. En cas de doute, on pourra obtenir des avis compétents auprès de l'OMS.

---

<sup>1</sup> Hartley, P. (1935) *Pharm. J.* **2**, 625 ; Hartley, P. (1945) *Bull. Org. Hyg. S.d.N.* **12**, 79