

Le contrôle des substances antimicrobiennes : l'apport des laboratoires genevois de microbiologie médicale

Autor(en): **Regamey, Robert H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **18 (1965)**

Heft 2

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-739212>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

LE CONTRÔLE DES SUBSTANCES ANTIMICROBIENNES. L'APPORT DES LABORATOIRES GENEVOIS DE MICROBIOLOGIE MÉDICALE

PAR

Robert H. REGAMEY

Les procédés destinés à la prophylaxie et à la thérapie des maladies infectieuses sont nombreux et divers: vaccins et sérums, antibiotiques et agents chimiques administrés à l'homme, moyens physiques et chimiques pour la désinfection de l'air, de l'eau, des aliments, des objets d'usage. Les termes « bactéricide », « bactériostatique », « désinfectant », « antiseptique » figurent sur de nombreux prospectus qui intéressent des appareils ou des substances destinées à l'amélioration de la santé. On dépense des sommes considérables dans l'intention de détruire des microorganismes pathogènes en nébulisant des produits réputés antimicrobiens, en installant des lampes à rayons ultraviolets ou des appareils producteurs d'ozone. On suce des tablettes, on absorbe des comprimés renfermant des antiseptiques et des vitamines à la moindre alerte de rhume. Ces mesures sont-elles recommandables? Les effets espérés sont-ils justifiés par des travaux préalables concluants?

SÉRUMS ET VACCINS

La naissance de ces produits dits immunobiologiques remonte à l'ère pasteurienne. La démonstration magistrale de l'efficacité de la vaccination contre le charbon devait susciter le désir de rendre homme et animaux immuns contre un grand nombre de maladies. Le bilan objectif pour l'homme fait ressortir quelques succès éclatants, tels ceux de la prévention du tétanos, de la poliomyélite, de la fièvre jaune, de la diphtérie, de la variole peut-être, mais ce bilan démontre les échecs partiels ou absolus de nos efforts dans la prophylaxie spécifique de la tuberculose, des fièvres typhoïde et paratyphoïdes, de la toxoplasmose et de nombreuses autres affections bactériennes ou virales; il révèle l'insuffisance thérapeutique des immunsérums et la précarité de leur effet préventif.

Le médecin qui fait usage d'un sérum ou d'un vaccin recourt à une préparation qui représente pour lui une entité bien définie; il ne suspecte pas « a priori » que deux vaccins antidiphthériques puissent être fort différents l'un de l'autre, qu'il s'agisse de leur aptitude immunisante ou des manifestations indésirables qu'ils déclenchent.

Le médecin praticien pas plus que le pharmacien d'officine ne sont capables d'estimer l'efficacité et l'innocuité des produits immunobiologiques. Il s'est avéré très tôt indispensable de soumettre les sérums et les vaccins à des contrôles officiels qui furent confiés à des organismes gouvernementaux; en Suisse, c'est le Service fédéral de l'Hygiène publique qui assume cette tâche. Les premiers contrôles portèrent essentiellement sur la *stérilité*, vérifiée par l'ensemencement de milieux de culture et sur l'*innocuité*, vérifiée par l'injection d'animaux. Par la suite, il devint indispensable de soumettre les produits à des tests d'*efficacité*. Ici la tâche devenait compliquée. Pour que fabricant et contrôleur puissent s'entendre, il fallait recourir à une langue commune, c'est-à-dire adopter des étalons (standards) ou des préparations de référence. Les produits immunologiques circulant de pays à pays, il convenait de créer des normes ayant un caractère international. L'élaboration des étalons fut assumée par la Société des Nations et le premier standard, celui du *sérum antidiphthérique*, fut créé en 1922. La tâche de la S.D.N. fut reprise ensuite par l'Organisation Mondiale de la Santé et, en 1960, nous disposions de 65 substances *immunobiologiques* de référence (16 antigènes, 48 anticorps et 1 préparation de référence d'opacité), ainsi que de 41 substances *pharmacologiques* (19 antibiotiques, 10 hormones et 12 préparations diverses: vitamines, ferments, digitale, pyrogène, etc.); 46 autres substances étaient à l'étude, dont le vaccin contre la fièvre typhoïde, le vaccin antipoliomyélitique, la streptokinase. Deux laboratoires sont chargés de la préparation et de la distribution des étalons: le Statens Seruminstitut de Copenhague et le National Institute for Medical Research de Londres. Il existe en outre un centre O.M.S. des substances chimiques authentiques, confié à l'Apothekens Kontrollaboratorium de Stockholm [1, 2].

La création de standards internationaux (définis par un poids) et celle de préparations internationales de référence (définies par une activité biologique) ne simplifiait pas le système de contrôle, au contraire. Ni la S.D.N., ni l'O.M.S. n'ont élaboré de méthodes pour l'usage des étalons: les laboratoires gouvernementaux et les institutions privées étaient libres de choisir la technique qui leur convenait. Or, lorsqu'on veut évaluer une substance immunobiologique en la comparant avec un étalon, on constate que d'un titrage à l'autre les résultats peuvent notablement varier, même lorsqu'on recourt à des animaux de même qualité, à une instrumentation et à des solvants identiques, à des manipulations stéréotypées. Contrôles chez le producteur et contrôles de l'Etat conduisaient souvent à des désaccords pénibles.

Par ailleurs, lorsqu'une préparation nouvelle apparaît sur le marché, l'étalon international fait encore défaut. Comme le choix d'un étalon demande beaucoup de temps, il arrive que le contrôleur officiel n'est pas en mesure de donner un *licet* pour ce produit, même si celui-ci est de bon aloi.

De nombreux autres inconvénients contribuent à augmenter les difficultés des contrôles, surtout lorsqu'il s'agit de vérifier l'efficacité et l'innocuité de préparations complexes du type vaccin antipoliomyélitique par exemple. C'est pourquoi certains producteurs, contrôleurs gouvernementaux et chercheurs indépendants entamèrent le dialogue et créèrent, dans le sein de l'Association internationale des Sociétés de Microbiologie, un groupement de travail qui porte le nom de « Section permanente de Standardisation microbiologique ».

Cette Section a pour but d'aborder l'étude des problèmes tant théoriques que pratiques liés à la standardisation des sérums, vaccins, préparations antimicrobiennes et produits assimilés. Elle choisit des substances de référence provisoires destinées à permettre l'évaluation des préparations nouvelles (l'élaboration des étalons internationaux et des préparations internationales de référence est la tâche de la seule O.M.S.); elle organise des réunions sur des thèmes généraux et des symposia sur des sujets particuliers. Les comptes rendus de ces manifestations sont publiés (Lyon 1955, Rome 1956, Opatijà 1957, Bruxelles 1958, etc.). Le numéro consacré à la 8^e rencontre, Berne 1962, forme le volume 1 des « Progress in Immunobiological Standardization ». Pour 1965, cinq symposia sont organisés et portent sur la rage, les développements biotechniques, les tests de neurovirulence, les méthodes d'immunochimie, le problème des animaux de laboratoire [3, 5, 6].

Le siège permanent de la Section est établi à l'Institut d'hygiène de Genève. Il est rattaché à l'Institut universitaire de microbiologie médicale et assume les tâches de la trésorerie, de l'organisation des réunions, de l'orientation des membres, des publications et de certains contrôles spécifiques. Il constitue une plaque tournante qui met l'Institut en contact avec les spécialistes de la plupart des pays.

Les laboratoires de l'Institut genevois possèdent plusieurs équipes de chercheurs: bactériologues, virologues, immunochimistes, sérologues. Les installations actuelles sont modernes et bien dotées. Outre les travaux de routine incombant aux centres de diagnostic, les équipes entreprennent l'étude de problèmes d'immunologie de base ou d'immunologie appliquée: antigènes tréponémiques, sérologie de la toxoplasmose, propriétés allergisantes du lysozyme et des implants cellulaires, activité spécifique et parasécifique des gammaglobulines et autres protéines sériques, lysotypie.

ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques constituent aujourd'hui l'une des armes les plus puissantes dont dispose le médecin contre l'infection. Ils sont présentés sous des dénominations fort diverses et entrent dans la composition de nombreuses préparations galéniques, isolés ou associés à d'autres substances antimicrobiennes.

Pas plus que les sérums et les vaccins, les antibiotiques ne sont des produits stables. Conservés, même dans des conditions favorables, certains d'entre eux perdent

plus ou moins rapidement leur effet biologique. Dans les préparations galéniques, tablettes, sirops, collyres, poudres ou pommades, l'antibiotique subit l'influence des composants associés, qui peuvent le détériorer ou simplement l'inactiver par des processus d'adsorption. Aussi les médicaments réputés contenir un antibiotique doivent-ils être soumis à des contrôles d'efficacité non seulement lorsqu'ils sortent de fabrique, mais encore au cours de leur stockage. L'Office intercantonal du Contrôle des Médicaments (O.I.C.M.) assume d'une façon générale la vérification des produits galéniques; il charge certains instituts d'examens spécialisés, notamment lorsqu'il s'agit de vitamines, hormones et antibiotiques. Le contrôle des antibiotiques est confié à l'Institut universitaire de microbiologie médicale de Genève; le laboratoire spécialisé de cet Institut se consacre non seulement à des épreuves d'efficacité biologique, mais encore à des recherches de base ainsi qu'à des recherches appliquées, le plus souvent demandées par des entreprises pharmaceutiques intéressées à la production de préparations qui renferment des antibiotiques.

Les contrôles exigés par l'O.I.C.M. sont justifiés, puisque le 25 % des préparations offertes sur le marché (1962/1963) durent être refusées, bien qu'une tolérance de $\pm 15\%$ soit de règle. La plupart des difficultés que rencontre le producteur sont liées à l'usage de la néomycine et de la pénicilline. Le premier de ces antibiotiques offre de nombreux phénomènes d'interférence avec les composants qui l'accompagnent. Le second, en lui-même peu stable, est facilement inactivé par les excipients, notamment lors de stockage, même de courte durée [4].

Le laboratoire des antibiotiques vient de participer à l'élaboration d'un nouveau standard international d'oxytétracycline. Il a consacré plusieurs années de travail à la mise au point de techniques de contrôle basées sur l'analyse statistique ainsi qu'à la détection qualitative, puis quantitative des différents antibiotiques ou antiseptiques que l'on rencontre dans les préparations galéniques du commerce, l'accent de l'étude étant porté plus spécialement sur les phénomènes d'interférence.

DÉSINFECTANTS

Différentes rencontres internationales se sont préoccupées, ces dernières années, des problèmes que soulèvent les désinfectants. Ce domaine constitue aujourd'hui le carrefour de la confusion. Les termes « désinfectants », « antiseptiques », « aseptisants » etc. datent d'une époque où le germe infectieux était inconnu ou mal défini. Une préparation antimicrobienne doit-elle être jaugée en fonction de sa nature, de son action ou de sa destination? Selon les pays, selon les écoles et selon les auteurs, le sens des termes peut varier considérablement. Les méthodes destinées à l'estimation du pouvoir antimicrobien sont mal précisées [7, 8]. L'interprétation des résultats en fonction d'une préparation de référence, le phénol par exemple, offre le flanc à maintes critiques. Ces imprécisions d'ordre expérimental sont responsables d'une *absence*

totale de contrôle officiel ou officieux dans de nombreux pays, dont la Suisse. Le producteur est entièrement libre de vanter ses produits. Il fait un large usage de ce droit. Ses clients: public, administrations d'hôpitaux ou de grandes entreprises (PTT, CFF, etc.), personnel médical ou paramédical, sont mal orientés sur la signification qu'il convient de donner aux arguments du vendeur. Dans ces circonstances, c'est le représentant le plus éloquent qui possède le meilleur produit et qui réalisera les ventes les plus substantielles. Les tests conduits dans nos laboratoires ont souvent démontré qu'aux doses et selon les techniques préconisées par le fabricant, la majorité des désinfectants offerts par l'industrie n'avaient pas l'effet escompté. Cette carence de la lutte antimicrobienne a des conséquences graves; elle crée des fausses sécurités et doit être rendue responsable, pour une certaine part, de ces états d'endémie infectieuse que l'on trouve dans nos hôpitaux et que l'on désigne sous le vocable d'hospitalisme.

La Société suisse de Microbiologie, à l'instar des associations d'hygiénistes d'autres pays, s'est émue de la situation actuelle et se propose d'étudier, puis de proposer des mesures susceptibles de limiter l'emploi des préparations insuffisantes. Depuis quelques années, les laboratoires genevois de microbiologie ont conduit des études dans les milieux hospitaliers pour établir l'incidence des germes habituels de l'hospitalisme: staphylocoques, colibacilles, pyocyaniques et proteus. Le contrôle des mesures de désinfection révèle la nécessité d'entretenir sur place des équipes de spécialistes chargés de vérifier le fonctionnement de tous les appareils de stérilisation (autoclaves, poupinels, fours, etc.) et de désinfection (installations de rayons ultraviolets, vaporisateurs, filtres à air, etc.); il convient de rechercher les routes d'infection et de les éliminer. Des résultats tangibles ne seront réalisés que lorsque la Suisse disposera d'un centre de contrôle des désinfectants et que les produits du marché porteront la mention exacte de leur constitution, de leur mode d'emploi et de leur efficacité réelle dans des conditions bien déterminées. Cette tâche semble être celle de l'O.I.C.M. qui pourra, comme il l'a fait pour les antibiotiques, s'adjoindre la collaboration d'un ou de plusieurs organismes universitaires spécialisés.

APPAREILS

Ce qui vient d'être écrit à propos des désinfectants doit être répété au sujet des appareils destinés à lutter contre l'infection. Les fabricants vantent les propriétés bactéricides de leurs engins sans omettre jamais d'hyperboles, parfois à l'excès, quelques résultats expérimentaux. Une lampe à rayons ultraviolets développe un effet bactéricide certain, tant sur les bactéries que sur les champignons et les virus. Cet effet dépend d'un grand nombre de facteurs: longueur d'onde, intensité du rayonnement, propreté du tube, distance entre le foyer et le microorganisme, nature du milieu ambiant. Les résultats expérimentaux relevés dans le prospectus sont corrects, mais la lampe est rarement employée dans les conditions de l'essai: elle perd rapidement

20-40% de son efficacité; elle se couvre de poussière, qui absorbe une grande partie des rayons ultraviolets; le milieu ambiant est différent de celui de l'essai expérimental; les germes infectieux sont autres, etc. Il en résulte une désinfection insuffisante, d'autant plus que le consommateur a toujours tendance à trop exiger d'un appareil.

Un prospectus distribué récemment dans les instituts, les hôpitaux, les ménages, offrait un appareil producteur d'ozone capable de provoquer « la répression étonnamment rapide des maladies dues à un refroidissement, des rhumes, rhumes des foies, de la grippe, de la coqueluche, de l'asthme » et détruisant « un grand nombre d'agents pathogènes, générateurs de maladies », ces germes étant « fort sensibles à l'ozone » (sic). Il y a ici une analogie avec ce qui fut relevé à propos des désinfectants; d'un fait scientifique établi, l'action bactéricide de l'ozone, le fabricant se permet une généralisation incorrecte et induit en erreur l'acheteur. Aux doses nécessaires pour tuer les germes qui attaquent l'homme, l'ozone lèse nos cellules et se conduit comme un toxique. L'ozonisateur en question est un excellent appareil pour la désodorisation, mais il ne mérite ni le qualificatif, ni l'usage d'un appareil de désinfection.

* * *

Ces notes avaient pour but d'esquisser quelques problèmes liés à l'emploi des moyens de lutte anti-infectieuse. Elles relèvent les difficultés rencontrées lors du contrôle des produits immunobiologiques et des antibiotiques, difficultés que l'on s'efforce de vaincre en recherchant systématiquement l'efficacité des préparations mises entre les mains du médecin. Par contre les désinfectants et les appareils destinés à la désinfection ne sont soumis à aucun contrôle officiel, ce qui permet souvent aux producteurs de faire usage d'une réclame abusive. L'Institut d'hygiène de Genève, notamment ses laboratoires de microbiologie médicale, sont directement intéressés à l'étude et à l'application des méthodes de normalisation; ils sont le siège d'une organisation internationale de standardisation et collaborent aux contrôles officiels nationaux.

*Institut de Microbiologie médicale
de l'Université de Genève.*

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Normes générales relatives aux établissements producteurs et aux laboratoires de contrôle (Normes pour les substances biologiques, N° 1): *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.* N° 178, pp. 1-11 (1959).
- [2]. Comité d'experts de la standardisation biologique, *13^e rapp. Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.* N° 187, pp. 25-48 (1960).
- [3]. REGAMEY, R. H.: Introduction aux contrôles en cours de production des substances immunobiologiques. *Arch. belges méd. soc., hyg. méd. trav. et méd. légale* 1960, 91-111.
- [4]. O.I.C.M. Berne. *Tätigkeitsbericht und Rechnung* 1962, p. 13 et 1963, p. 15.

- [5]. REGAMEY, R. H.: Couverture des besoins en substances étalons. Proceedings symposium on the characterization and uses of human diploid cell strains. *Opatija 1963*, pp. 699-704.
 - [6]. ——— Quelques aspects de la standardisation biologique. *J. suisse Pharmacie* 102, 511-516 (1964).
 - [7]. DONNY, J.: Antiseptiques et désinfectants. Descriptions et terminologie. *Symposium sur les désinfectants*, Paris 27-29 mai 1964 (sous presse).
 - [8]. LAFONTAINE, A.: Les confins de l'antisepsie et de la désinfection. Quelques aspects internationaux du problème des agents antimicrobiens. *Symposium sur les désinfectants*, Paris 27-29 mai 1964 (sous presse).
-