RECHERCHES SUR L'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DE CERTAINS AGENTS ANESTHÉSIFIQUES

P P BARRY, M D, B PAIEMENT, M D, ET M DUBEAU, M D *

LE PRÉSENT TRAVAIL fut entrepris à la suite de publications récentes attribuant ou suggérant une action antibactérienne au méthoxyflurane et à l'halothane. Les avantages évidents que présenteraient des anesthésiques possédant une telle activité, au point de vue prévention des complications pulmonaires post-opératoires, nous ont incités à préciser ces propriétés.

Ce qu'il faut démontrer pour attribuer une activité antibactérienne à une substance anesthésique, il faut faire la preuve que les *vapeurs* de cette substance ont, de fait, une action antibactérienne, lorsque mises en contact avec des souches microbiennes. De même, et, à toutes fins pratiques, les bactéries choisies pour cette étude doivent être celles que l'on retrouve le plus fréquemment dans les infections opératoires.

A. ÉPREUVES DE CONTACT

Recherche d'activité antibactérienne des agents sous leur forme liquide

Posant en prémisses qu'un agent, si effectif soit-il à l'état de vapeur, devrait l'être davantage sous sa forme concentrée, i.e. liquide, nous avons d'abord fait porter nos recherches sur certains anesthésiques à l'état liquide, soit le méthoxyflurane, l'halothane, l'éther diéthylique, et le trichloréthylène.

L'expérience fut facile à réaliser, soit en plaçant quelques gouttes du liquide à étudier sur une lamelle stérile, soit en introduisant quelques millilitres de celui-ci dans une éprouvette. Ce liquide fut ensuiteensemencé d'une souche microbienne donnée, puis après des périodes de contact de 2, 4, 5, 6, 10, 15, et 60 minutes, une sous-culture fut faite à partir de ce liquide, sur gélose au sang, et portée à l'étuve 24 heures. Ces épreuves furent répétées à trois reprises.

Résultats (tableau I)

La première phase de nos recherches nous a permis de démontrer, qu'à l'état liquide, l'halothane possède une activité bactéricide vis-à-vis le staphylocoque doré, ceci après un contact minimum de 6 minutes. La même activité est retrouvée dans les cas du pyocyanique et du colibacille, mais seulement après un contact de 10 minutes.

Quant au méthoxyflurane, il n'a démontré aucune action sur le staphylocoque doré et sur le pyocyanique, après un contact de 15 minutes. Cependant, après 10 minutes de contact, le colibacille ne poussait plus sur nos géloses.

Nous avons obtenu des sous-cultures abondantes de staphylocoque doré, même

*Département d'Anesthésiologie, Hôpital Maisonneuve, Montréal

TABLEAU I

Sous-culture faite après contact de	Halothane			Methoxy- flurane			Ether			Trilene	
	Staph Dore	Coli	Pyo	Staph Dore	Coli	Pyo	Staph Doré	Coli	Pyo	Staph	Doré
2 minutes	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
4 minutes	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
5 minutes	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
6 minutes	—	+	+	+	+	+	+	+	+		+
10 minutes	—	—	—	+	—	+	+	+	+	Légèrement	+
15 minutes	—	—	—	+	—	+	+	+	+		—
60 minutes				Non faite			+	—	—		

après avoir laissé cette bactérie en solution dans l'éther di-éthylique, pendant une heure. Après une période identique, l'éther s'est toutefois montré bactéricide pour le pyocyanique et le colibacille.

Le trichoréthylène, à l'état liquide, a détruit le staphylocoque doré en 15 minutes. Son comportement vis-à-vis le pyocyanique et le colibacille n'a cependant pas été étudié.

De cette première phase, nous retenons donc (1) que du point de vue antibactérien, l'halothane était le meilleur des agents soumis à cette étude, (2) que même dans le cas du Fluothane, cette action n'était pas très grande, demandant pour se manifester un contact minimum de 6 minutes. Nous pouvions déjà prévoir des résultats peu encourageants dans la phase suivante, i.e. l'étude du comportement de ces agents à l'état de vapeur.

B. ÉPREUVES DE CONTACT AVEC LES VAPEURS D'ANESTHÉSQUES

Sous cet aspect, deux types d'expérience furent réalisées : les premières au moyen de cultures sur gélose, et les secondes au moyen de solutions.

1. Cultures

Nous avons ici utilisé un récipient métallique, de forme cylindrique, et muni d'un couvercle à deux orifices. Ce récipient est dûment stérilisé avant chaque essai. Des géloses sontensemencées de souches microbiennes, juste avant le début de l'épreuve, et ces géloses sont suspendues dans le récipient métallique, où l'on fait ensuite circuler les vapeurs à l'étude. Nous avons procédé à trois essais, selon cette technique.

(a) Halothane à 3 pour cent avec oxygène 5 litres/minute, durant 30 minutes, ce qui nous a paru suffisant pour assurer un contact intime des vapeurs avec les géloses au sang,ensemencées de staphylocoque doré.

(b) Halothane à 1,5 pour cent avec N_2O-O_2 à parties égales 6 litres/minute. Culturesensemencées de staphylocoque doré et de colibacille, durée de contact. 90 minutes.

(c) Méthoxyflurane 1,5 pour cent avec N_2O , 4 litres/minute et O_2 , 2 litres/minute. Culturesensemencées de staphylocoque doré, durée de contact 90 minutes.

Résultats Les cultures, après 80 heures à l'étuve, se sont toutes avérées fortement positives. En face de ces résultats, il nous a paru inutile de poursuivre le même genre d'étude avec des concentrations cliniques d'éther di-éthylique et de trichloréthylène.

2 Solutions

Afin d'améliorer, si possible, le contact entre les vapeurs anesthésiques et les bactéries, un second type d'épreuve a été entrepris.

Cette fois-ci, du soluté physiologique,ensemencé au préalable, a été déposé dans une bouteille du genre couramment utilisé en oxygénothérapie pour fins d'humidification. Puis après y avoir fait barbotter le mélange gazeux durant une période donnée, des sous-cultures furent faites à partir du liquide résiduel.

Une seule épreuve fut faite, utilisant une forte concentration d'halothane à 4 pour cent, véhiculée dans un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote (3 et 5 litres/minute respectivement). On fit passer ce mélange, durant 90 minutes, dans la bouteille décrite ci-haut, après avoirensemencé de staphylocoque doré le soluté physiologique. Les sous-cultures obtenues après l'expérience revinrent toutes fortement positives.

En face de tels résultats, nous avons jugé inutile de poursuivre l'expérience avec les autres anesthésiques volatiles, dont l'activité antibactérienne s'était montrée plus faible que celle de l'halothane, lors de la première phase de ce travail.

C EPREUVES DIVERSES

Tout en procédant aux expériences précédentes sur les liquides volatiles, il nous vint à l'idée de pousser nos recherches sur d'autres substances d'utilité courante en anesthésie, et de tenter d'évaluer la susceptibilité de ces solutions à la contamination bactérienne.

Nous avons d'abordensemencé avec des souches de colibacille et de staphylocoque doré, des solutions fraîchement préparées de thiopental sodium (à 2½% et 5%), présumant que ces solutions, à cause de leur pH fortement alcalin, manifesteraient une activité antibactérienne quelconque. Les vials contenant ces solutions furent portés à l'étuve 80 heures. Les sous-cultures faites à partir de ces solutions se révélèrent toutes positives, démontrant la nécessité de la manipulation stérile de ces solutions.

Une épreuve similaire a ensuite été tentée, sur des vials de chlorure de succinylcholine à 2 pour cent, de décaméthonium, et de xylocaine à 2 pour cent, ceci à partir d'une souche de staphylocoque doré.

Les résultats suivants furent obtenus (1) Succinylcholine et lidocaine cultures positives + + + (2) Décaméthonium culture négative.

L'action de la solution du décaméthonium sur les bactéries fut vérifiée plusieurs fois et chaque fois les cultures demeurèrent négatives.

Nous avons fait alors le même test avec les préservatifs de ces deux curares soit le méthylparaben à 0.1 pour cent pour la succinylcholine et la lidocaine, et le *p*-chloro-*m*-crésol à 0.1 pour cent pour le décaméthonium. Les mêmes résultats furent obtenus c'est-à-dire que les souches de staphylocoque doré, de pyocyanique

et de colibacille ont été détruites par le préservatif du décaméthonium, alors qu'elles ont survécu et poussé avec le méthylparaben

CONCLUSION

1 L'action antibactérienne démontrée par certains anesthésiques volatiles, à leur état liquide, particulièrement le Fluothane, n'a pu être reproduite par les vapeurs de ces mêmes agents aux concentrations cliniques habituellement employées. Ils ne semblent donc jouer aucun rôle dans la prévention des complications post-opératoires, non plus que dans la prévention de la contamination par les appareils anesthésiques.

2 Les solutions de thiopental de sodium ne possèdent aucune activité antibactérienne sur les principaux microbes responsables de la contamination des solutions et exigent donc dans leur manipulation toutes les précautions d'usage.

3 Le *p*-chloro-*m*-crésol employé comme préservatif avec le décaméthonium a démontré une activité antibactérienne supérieure à celle du méthylparaben.

SUMMARY

An attempt has been made to evaluate the antibacterial activity which, in some publications, has been suggested or attributed to halothane and methoxyflurane. Such activity would indeed offer definite advantages in the prevention of postoperative pulmonary complications and cross-infection through anaesthetic apparatus.

Laboratory experiments were conducted with various volatile anaesthetic agents over cultures of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Bacillus pyocyaneus*.

In the *liquid state*, halothane showed bactericidal activity against all three types of organisms, varying with the duration of contact. With methoxyflurane, similar action could be found only on *E. coli*. Diethyl ether demonstrated no action on *S. aureus* after one hour, although it proved to be effective against the other two organisms. Experiments with trichlorethylene were limited to its action on *S. aureus*, which was destroyed after 15 minutes' immersion.

On the basis of the above results, little could be expected from the same anaesthetic agents in their *vapour state*. Experiments conducted with both halothane and methoxyflurane on *S. aureus* and *E. coli* confirmed that, in usual clinical concentrations, no antibacterial activity could be obtained with either agent. Further experiments with other volatile agents were thus considered useless.

Our curiosity was drawn to other types of substances commonly used in anaesthesia. Thiopentone, in 2½ and 5 per cent concentrations, showed no bactericidal activity on *S. aureus* and *E. coli*, bearing out the necessity for sterile handling of its solutions.

Similar studies were conducted on *S. aureus* with succinylcholine chloride and lidocaine, both containing 0.1 per cent methylparaben as a preservative, and with decamethonium, containing 0.1 per cent *p*-chloro-*m*-cresol. This last preservative

indicated a definite antibacterial activity which was not found with methylparaben

RECONNAISSANCES

Nous remercions M Marcel Lefebvre, B S C , et Mlle Louise Lizotte du laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Maisonneuve, pour l'aide précieuse qu'ils ont apportée à cette étude

BIBLIOGRAPHIE

- 1 HUDON, F Methoxyflurane Canad Anaesth Soc J 8 544 (1961)
- 2 BOISVERT, M & HUDON, F L'Anesthesie générale au méthoxyflurane en obstétrique
Etude clinique de 500 cas Laval Medical 33 5 (Avr 1962)