

Desflurane

A.M. CROS, P. FLORAS

Le desflurane est un éther halogéné dont la formule diffère de celle de l'isoflurane par le remplacement de l'atome de chlore par le fluor sur le carbone en α éthyle. Cette substitution est responsable de la faible solubilité du desflurane dans le sang et les graisses et modifie de façon importante, les propriétés physiques et pharmacocinétiques du produit : faible puissance anesthésique et cinétique plus rapide.

Propriétés physico-chimiques

Du fait de l'absence d'atome de chlore dans la structure du desflurane, son poids moléculaire et son point d'ébullition à 23° sont plus bas que ceux des autres halogénés, ceci explique les problèmes de stockage et d'administration avec un évaporateur chauffant. Le desflurane est particulièrement stable et n'est que peu dégradé par la chaux sodée. La dégradation est quasi inexistante jusqu'à 80° [2]. Cette stabilité rend le produit particulièrement sûr à utiliser avec un circuit filtre à faible débit de gaz frais. Le desflurane est moins absorbé par le caoutchouc et les plastiques composant le circuit d'inhalation que les autres halogénés [1].

Propriétés pharmacocinétiques

Pouvoir anesthésique

Le desflurane a une faible solubilité dans le sang et dans les tissus, proche de celle du protoxyde d'azote. Le coefficient de partage sang/gaz et sang/tissus est plus faible que ceux des autres halogénés (*Tab. I*) [1]. La faible solubilité du desflurane dans les graisses lui confère un faible pouvoir anesthésique. Ainsi la MAC du desflurane est plus élevée que celle des autres halogénés

Correspondance : DAR IV - Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux cedex.

(Tab. I) ; le desflurane est 5,2 fois moins puissant que l'isoflurane et 8,1 fois moins que l'halothane [1]. La MAC du desflurane est de 6 % dans 100 % d'oxygène. Avec 60 % de protoxyde d'azote, elle n'est plus que de 4 %. L'âge, les morphiniques, la prémédication par benzodiazepines et l'hypothermie diminuent également la MAC [3]. Par contre la durée de l'anesthésie n'affecte pas la MAC. Chez le nouveau-né la MAC est de 9,16 % et atteint près de 10 % entre six mois et un an. Elle est voisine de 7,98 % après cinq ans [4].

Les valeurs basses de solubilité sanguine et tissulaire se traduisent par des avantages cinétiques qui confèrent un intérêt particulier au produit :

Tableau I

Paramètres	Desflurane	Isoflurane	Halothane	Sevoflurane
Puissance (MAC)	6 %	1,15 %	0,74 %	1,71 %
Coefficient de partage :				
Huile/gaz	18,7	91	224	53,40
Sang/gaz	0,42	1,38	2,57	0,68
Tissu/sang				
cerveau	1,29	1,57	1,94	1,70
coeur	1,29	1,61	1,84	1,78
foie	1,31	1,75	2,07	1,85
rein	0,94	1,05	1,16	1,15
muscle	2,02	2,92	3,38	3,13
graisse	27,20	44,90	51,10	47,50

Maniabilité

La concentration alvéolaire lors de l'introduction dans le circuit ventilatoire augmente rapidement. L'augmentation du rapport concentration alvéolaire/concentration inspirée (FA/Fi) est proche de l'unité en quelques minutes. FA/Fi atteint $0,90 \pm 0,01$ après cinq minutes d'inhalation (Fig. 1). Ceci a plusieurs conséquences : en circuit ouvert l'utilisation de fortes concentrations n'est pas nécessaire, par contre avec un faible débit de gaz frais dès le début il est possible d'obtenir rapidement la fraction expirée (Fe) désirée en quelques minutes en utilisant une surconcentration de la fraction délivrée par l'évaporateur FD (Fig. 2). En pratique FD doit être égal à 2 ou 3 fois la Fe désirée. Dans ce cas, la surveillance attentive de la Fe par monitoring continu est indispensable pour éviter le surdosage. Expérimentalement la concentration efficace au niveau cérébral est obtenue plus rapidement avec le desflurane (1,7 fois plus rapide que l'isoflurane) [5]. La faible solubilité du desflurane augmente sa maniabilité pendant l'anesthésie en permettant de faire varier rapidement la concentration alvéolaire peropératoire donc d'approfondir ou d'alléger rapidement la profondeur de l'anesthésie.

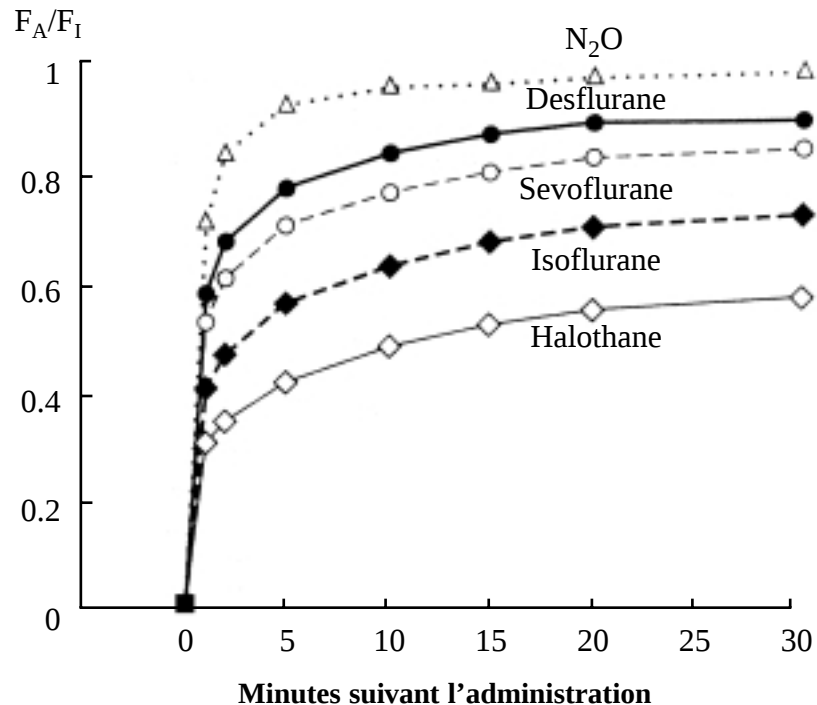


Fig. 1. - Rapport fraction alvéolaire/fraction inspirée en fonction de la durée d'administration des différents halogénés. La fraction alvéolaire augmente à une vitesse inversement proportionnelle à la solubilité de l'anesthésique dans le sang. L'état stable est plus rapidement obtenu avec le desflurane (d'après E.I. II Eger, Anesth. Analg., 1987, 66, 971-3).

Rapidité du réveil

La baisse de la concentration alvéolaire lors de l'arrêt de l'apport en desflurane est plus rapide. La conséquence directe est un réveil plus rapide. En effet moins un anesthésique est soluble dans le sang et dans les tissus plus le réveil est rapide et moins la vitesse de réveil est dépendante de la durée de l'anesthésie. Le réveil est plus rapide avec le desflurane qu'avec l'isoflurane. Après une anesthésie de deux heures chez l'adulte le délai d'ouverture des yeux est de $8,8 \pm 2,7$ min après l'arrêt du desflurane utilisé à 0,65 MAC avec 60 % de protoxyde d'azote alors qu'il est de $15,6 \pm 4,3$ min avec l'isoflurane à concentration équipotente. A 1,25 MAC, le délai est de $16,1 \pm 6$ min avec le desflurane et 30 ± 11 min avec l'isoflurane [6]. D'autres études comparatives montrent des résultats identiques, le délai de réveil est toujours significativement plus court avec le desflurane et semblable à celui du propofol [1, 3, 7, 8]. Outre le raccourcissement du délai de réveil, deux notions importantes ont été mises en évidence par toutes les études : les écarts-types et la distribution des valeurs du délai de réveil sont plus faibles avec le desflurane. Le risque de retard de réveil inexplicable pour un individu donné est

nul contrairement aux autres halogénés. La durée de l'anesthésie n'influence que peu la rapidité et la qualité du réveil. Le produit est donc très intéressant pour les interventions de longues ou moyennes durées et principalement chez l'obèse du fait de l'absence de stockage dans les graisses. Il faut cependant préciser que la fréquence des nausées et des vomissements au réveil est identique quel que soit l'halogéné [7] et que le délai de remise à la rue n'est pas plus court en anesthésie ambulatoire [6, 7].

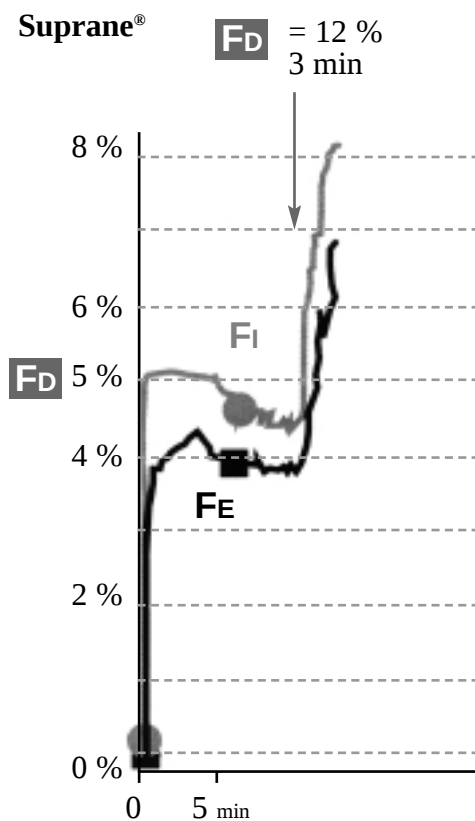


Fig. 2. - Évolution de la fraction télé expiratoire (F_E) et de la fraction inspirée en fonction de la fraction délivrée avec le desflurane (suprane®) administré avec un débit de gaz frais 0,8 l (d'après M. Bunodièrre, Vocation Hôpital, 1997, 12, 2-7).

Effets pharmacodynamiques

Les caractéristiques pharmacodynamiques du desflurane sont proches de celles de l'isoflurane.

Effets sur la ventilation

L'administration de desflurane entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire et une diminution du volume courant, la dépression respiratoire est proportionnelle à la F_E [1]. La ventilation minute ne diminue qu'à partir de

1,25 MAC. A 1,66 MAC de desflurane, l'augmentation de la PaCO₂, la diminution de la pente de réponse à l'hypercapnie surviennent comme après une inhalation d'isoflurane à 1,24 MAC et plus. Comme tous les agents halogénés le desflurane est bronchodilatateur et inhibe la vasoconstriction pulmonaire hypoxique [9]. Le desflurane provoque dans 50 % des cas une irritation des voies aériennes supérieures qui se traduit par une hypersécrétion, une toux, un blocage respiratoire ou un laryngospasme. Il ne peut être utilisé pour l'induction [10]. Chez l'enfant, il est à l'origine d'une désaturation fréquente surtout s'il est associé au protoxyde d'azote à l'induction [11].

Effets cardio-vasculaires

Le desflurane a une bonne tolérance hémodynamique proche de celle de l'isoflurane et confirmée par de nombreuses études cliniques. Chez le volontaire sain, la pression artérielle moyenne (PAM) diminue de façon dose- dépendante. A 1 MAC la diminution est en moyenne de 25 %, à 2 MAC elle est supérieure à 30 %. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus avec l'halothane et l'isoflurane [12, 13]. Malgré la baisse de la PAM le débit cardiaque est maintenu, la diminution de la contractilité myocardique étant compensée par la baisse des résistances artérielles [12, 13]. L'effet inotrope négatif est moins marqué avec le desflurane qu'avec l'isoflurane en raison d'une moindre diminution du tonus sympathique [14]. Ceci se traduit par une meilleure stabilité hémodynamique chez le sujet âgé ou fragile. Au-dessus d'une MAC on observe une tachycardie modérée comparable à celle obtenue avec l'isoflurane [12, 13]. Une brusque élévation de la concentration du desflurane au-dessus de 1,5 MAC s'accompagne d'une stimulation sympathique passagère avec tachycardie et poussée tensionnelle expérimentalement chez le volontaire sain [15]. En pratique clinique, la stimulation sympathique est minimisée par l'association de morphiniques ou par une prémédication avec la clonidine [16, 17]. Le desflurane a peu d'effets arythmogènes [18].

Effets cérébraux

Pour des concentrations alvéolaires de 1 à 1,5 MAC, le desflurane a une action vasodilatatrice cérébrale semblable à celle de l'isoflurane [19]. La réactivité vasculaire au CO₂ est conservée et les effets sur l'électroencéphalogramme sont identiques à ceux de l'isoflurane [2]. Particulièrement aucune activité épileptique clinique ou électrique n'a été observée [2].

Effets hépatiques ou rénaux

Le desflurane n'est pas hépatotoxique. Il n'a pas de toxicité rénale. Chez le volontaire sain, les bilans hépatiques et rénaux n'ont subi aucune altération après une exposition à 7,35 MAC heure de desflurane [1], aucune élévation de l'élimination urinaire du fluor n'a été notée. Après une anesthésie supérieure à 2 heures chez des patients insuffisants hépatique ou rénal à une concentration de 2,8 à 3 %, aucune aggravation de la fonction hépatique ou rénale n'a été détectée. Une très faible partie (< 0,02 %) de la dose inhalée est métabolisée, le risque d'hépatite toxique est très faible mais le risque de sensibilisation croisée avec l'halothane ne peut être écarté [22].

Autres effets

La fréquence des nausées et des vomissements en postopératoire est semblable avec le desflurane et l'isoflurane. Elle est comprise selon les études entre 10 et 54 % [1]. Le protoxyde d'azote et les morphiniques augmentent l'incidence [1]. Le desflurane peut déclencher une crise d'hyperthermie maligne. Bien que le risque soit moindre qu'avec l'halothane, il doit être contre-indiqué chez les patients à risque [1].

La durée de l'action des curares est augmentée avec le desflurane de manière dose-dépendante. Cette action est semblable à celles des autres halogénés [1]. Enfin le desflurane ne sensibilise pas le myocarde aux effets arythmogènes de l'adrénaline [1].

Utilisation clinique du desflurane

Introduction du desflurane

Du fait de son coût et de sa MAC élevée le desflurane doit être utilisé avec un circuit filtre et un faible débit de gaz frais. L'anesthésie ne doit pas être induite avec le desflurane mais par voie veineuse. Après l'intubation, le patient est ventilé avec un mélange O₂/N₂O, avec un grand débit de gaz frais pour amener rapidement la Fe N₂O à l'état stable. Ensuite le débit de gaz frais est réduit à 1L et le vaporisateur de desflurane est réglé à 18 %. La Fi de desflurane augmente rapidement et la Fe atteint 3,5 à 4,5 % en quelques minutes. Dès obtention de la concentration alvéolaire ciblée, le vaporisateur est réglé de manière à la maintenir stable. Une autre technique consiste à introduire le desflurane en réglant la fraction délivrée égale à la concentration alvéolaire ciblée et en utilisant un grand débit de gaz frais. Du fait des propriétés pharmacocinétiques du produit, l'état stable est obtenu en quelques minutes. Le débit de gaz frais est alors ramené à 1L et la fraction délivrée par le vaporisateur est réglée de manière à maintenir la Fe ciblée. Cette technique qui n'utilise pas «l'overpressure» est utilisée par de nombreux anesthésistes en raison du moindre risque de surdosage.

Indications en anesthésie

Les indications découlent des propriétés pharmacocinétiques qui en font un anesthésique de choix en anesthésie ambulatoire, pour les anesthésies de courte durée [20] et de longue durée [21]. Il est intéressant chez le sujet âgé ou fragile en raison d'une meilleure stabilité hémodynamique, chez l'insuffisant hépatique et rénal [1, 2]. Sa faible solubilité dans le sang et dans les graisses lui confère une maniabilité comparable à l'anesthésie intraveineuse [1] même avec un faible débit de gaz frais [21]. Il est particulièrement intéressant chez le patient âgé. Son intérêt est moindre en pédiatrie en raison de l'impossibilité de réaliser une induction et du taux élevé de la MAC qui en fait une anesthésie onéreuse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Patel S.S., Goa K.L.** - Desflurane - A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs*, 1995, 50, 742-767.
- [2] **Feiss P.** - Desflurane. In: *Encycl. Med. Chir. - Anesthésie-Réanimation*, Elsevier, Paris, 1996, 36-285 A10, 4 pages.
- [3] **Rampil I.J., Lockhart S.N., Znass M.S., Peterson N., Yasuda N., Eger E.I. II.** - Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology*, 1991, 74, 429-433.
- [4] **Taylor R.H., Lehrman J.** - Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants and children. *Anesthesiology*, 1991, 75, 975-979.
- [5] **Lockhart S.H., Cohen Y., Yasuda N.** - Cerebral up take and elimination of desflurane, isoflurane and halothane from rabbit brain: an *in vivo* NMR study. *Anesthesiology*, 1991, 74, 575-580.
- [6] **Smiley R.M., Ornstein E., Mattes R.S., Pantuck E.J., Pantuck C.B.** - Desflurane and isoflurane in surgical patients: comparison of emergence time. *Anesthesiology*, 1991, 74, 425-428.
- [7] **Ghouri A.F., Bodner M., White P.F.** - Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide in outpatients. *Anesthesiology*, 1991, 74, 419-424.
- [8] **Nathanson M.H., Fredman B., Smith I., White P.F.** - Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth. Analg.*, 1995, 81, 1186-1190.
- [9] **Loer S.A., Scheeren T.W.L., Tarnow J.** - Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. *Anesthesiology*, 1995, 83, 552-556.
- [10] **Zwass M.S., Fisher D.M., Welborn L.G., Coté C.J., Davis P.J. et al.** - Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology*, 1992, 76, 373-378.
- [11] **Taylor R.H., Lerman J.** - Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can. J. Anaesth.*, 1992, 39, 6-13.
- [12] **Cahalan M.K., Weiskopf R.B., Eger E.I. II, Yasuda N., Ionescu P., Rampil I.J. et al.** - Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth. Analg.*, 1991, 73, 157-164.
- [13] **Weiskopf R.B., Cahalan M.K., Ionescu P., Eger E.I. II, Yasuda N., Lockhart S.H. et al.** - Cardiovascular actions of desflurane with or without nitrous oxide during spontaneous ventilation in humans. *Anesth. Analg.*, 1991, 73, 165-174.
- [14] **Pagel P.S., Kampine J.P., Schmeling W.T., Warltier D.C.** - Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*, 1991, 74, 539-541.
- [15] **Ebert T.J., Muzi M.** - Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers - A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*, 1993, 79, 444-453.
- [16] **Weiskopf R.B., Eger E.I. II, Noorani M., Daniel M.** - Fentanyl, esmolol and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology*, 1994, 81, 1350-1355.
- [17] **Yonker-Sell A.E., Muzi M., Hope W.G., Ebert T.J.** - Alfentanil modifies the neurocirculatory responses to desflurane. *Anesth. Analg.*, 1996, 82, 162-166.

- [18] **Moore M.A., Weiskopf R.B., Eger E.I. II, Wilson C., Lu G.** - Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, 1993, 79, 943-947.
- [19] **Ornstein E., Young W.L., Fleischer L.H., Ostapovich N.** - Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology*, 1993, 79, 498-502.
- [20] **Zaleski L., Abello D., Gold M.I.** - Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth. Analg.*, 1993, 76, 353-356.
- [21] **Elliott R.H., Strunin L.** - Hepatotoxicity of volatile anesthetics. *Br. J. Anaesth.*, 1993, 70, 339-348.
- [22] **Lee D.J.H., Robinson L., Soni N.** - Efficiency of a circle system for short surgical cases: comparison of desflurane with isoflurane. *Br. J. Anaesth.*, 1996, 76, 780-782.
- [23] **Juvin P., Servin F., Giraud O., Desmots J.M.** - Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane or propofol anesthesia. *Anesth. Analg.*, 1997, 85, 647-651.