Différences liées au sexe en anesthésie-réanimation

D. Chassard, O. Rhondali

Anesthésie réanimation, hôpital Mère-Enfant, CHU de Lyon, France

POINTS ESSENTIELS

- Il existe des différences génétiques, hormonales (œstrogènes androgènes) ainsi que des différences de caractères sexuels secondaires entre hommes et femmes qui ont des implications en anesthésie et réanimation.
- L'effet du sexe est complexe à étudier car le profil hormonal féminin est très variable dans le temps : enfance-ménopause-maternité-contraception hormonale-période du cycle menstruel.
- O Les effets du sexe sont pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques.
- Les œstrogènes ont un effet bénéfique sur les phénomènes d'ischémie/reperfusion, la progestérone améliore le pronostic des traumatismes crâniens. Le pronostic de la greffe rénale est variable selon le sexe du receveur.
- O Dans le domaine de la douleur, les femmes consomment plus d'antalgiques morphiniques en période postopératoire.
- Des différences cliniques significatives sont observées entre hommes et femmes pour les effets cliniques du propofol, du vécuronium et du rocuronium.
- O Il n'y a pas d'effet clinique notoire du sexe sur l'anesthésie aux halogénés.
- Une prépondérance féminine nette existe dans la survenue des nausées et vomissements postopératoires.
- L'intégration de ces données dans les logiciels AIVOC, l'utilisation de moniteurs de la profondeur de l'anesthésie et de la curarisation peut permettre de gommer ces différences.

Différences hommes-femmes

Depuis quelques décennies, le sexe, comme l'âge ou le poids des patients, a été progressivement reconnu comme une « covariable » en pharmacologie et en particulier dans le domaine de l'anesthésie-réanimation. Une majorité de travaux anglo-saxons utilise le terme « gender » (genre) plutôt que « sexe » pour désigner cette covariable. Le genre vient du latin *genus*. Il propose de faire la distinction entre la dimension biologique (XY) et la dimension culturelle (genre). Le genre permet ainsi de mettre en évidence le fait que les rôles « féminins » et « masculins » ne sont pas déterminés à la naissance mais

sont attribués aux hommes et aux femmes par la société [rôles acquis/socialement construits]. Le mot genre ne devrait donc pas être utilisé dans les travaux scientifiques mais c'est bien le mot « sexe » qui convient. La différence homme/femme est d'abord biologique, elle tient à l'appartenance au groupe chromosomique XX pour les femmes ou XY pour les hommes. La génétique va déterminer la sécrétion d'hormones caractéristiques de chaque sexe. Toutes les hormones sont produites par l'homme et par la femme, mais leurs taux sont nettement différents. La femme a un taux plus élevé en œstrogènes, l'homme en androgènes (testostérone). Cependant, ces sécrétions hormonales ne sont pas constantes dans le temps et varient entre l'enfance, la puberté et la vieillesse. Chez les femmes, elles varient en plus au cours de chaque cycle menstruel, lors d'une prise d'une pilule contraceptive et au cours de la grossesse. S'il n'y a que 2 sexes (XX et XY), le status hormonal de la femme est si variable au cours de sa vie qu'il peut introduire au moins 5-6 profils féminins différents. Ces différences de status hormonal et donc du taux de sécrétion des œstrogènes, vont expliquer une partie de la variabilité inter-sexe observée. Cependant, ce n'est pas tout. La différence chromosomique induit des différences des caractères sexuels secondaires modifiant la taille, le poids, la proportion de masse grasse et la taille des organes entre hommes et femmes. Ainsi le « sexe » est une covariable en anesthésie réanimation soit du fait du status hormonal soit du fait des caractéristiques corporelles ou enfin de la combinaison des deux.

Variabilité due au sexe observée en réanimation et suites postopératoires

Appareil rénal

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Ces données reposent sur de très grandes séries [1]. Cependant cette donnée n'est pas confirmée si les femmes ménopausiques sont exclues des séries, ce qui sous entend un rôle protecteur des æstrogènes. Cet effet protecteur des æstrogènes est connu *in vitro*. Les œstrogènes interviennent en « up » ou « down » régulant les cellules immunitaires, la production de NO et autres médiateurs de l'inflammation au cours de l'ischémie/reperfusion [2]. Les androgènes sont capables d'agir à l'opposé des œstrogènes [3]. L'influence du genre touche aussi le pronostic de la greffe rénale. La probabilité de rejet aigu ou chronique est plus faible chez la femme que chez l'homme. La greffe d'un rein masculin chez une femme a un moins bon pronostic que l'inverse [4-5]. La tolérance à l'ischémie/reperfusion, qui est sensible aux œstrogènes, peut expliquer en partie ces dernières données. La nature immunologique de ce rejet est sans doute la principale explication. Le complexe d'histocompatibilité mineur HY est porté par le chromosome Y contrairement au complexe majeur (système HLA) qui lui est porté par le chromosome 6 [6]. L'antigène HY est responsable d'une diminution du taux de survie des greffons en provenance d'un individu masculin. Ceci avait été démontré de manière anecdotique lors de greffes hépatique, cutanée, hématologique, cardiaque, pulmonaire [7]. Une étude rétrospective portant sur 195 515 greffes rénales a récemment confirmé ces données [8].

Système nerveux

Ischémie-reperfusion

Les données cliniques relèvent que la survenue d'accidents vasculaires est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Sur des modèles expérimentaux, les neu-

rones féminins sont moins sensibles aux agressions pharmacologiques que les neurones masculins. Comme pour l'IRA, un grand nombre de données expérimentales sont en faveur d'un effet protecteur des œstrogènes dans la pathologie vasculaire cérébrale. Les œstrogènes ont un effet antioxydant, réduisent l'œdème cérébral, favorisent la régénération et la plasticité cérébrale dans des modèles animaux [9,10]. La progestérone aurait des effets délétères à la phase aigue de l'accident mais, par contre, favoriserait la récupération fonctionnelle [11,12].

La gestion des accidents vasculaires cérébraux et des traumatismes crâniens fait intervenir maintenant le concept de neuroprotection. Les agents anesthésiques ont été testés et ont pu avoir des effets bénéfiques mais, malheureusement, les études ont été menées surtout sur des animaux mâles [13]. Chez des animaux femelles, l'effet protecteur de l'isoflurane n'a pas été retrouvé [14]. En parallèle, on ne dispose pas de donnée clinique ayant recherché un effet du sexe sur l'ischémie/perfusion cérébrale et les œstrogènes ne peuvent être recommandés dans cette indication.

Neurone traumatologie

Les données épidémiologiques ne sont pas en faveur d'un effet du sexe sur le pronostic des traumatismes crâniens (TC). Sur le plan expérimental, les œstrogènes n'ont pas d'effets bénéfiques sur des modèles de TC. En revanche, la progestérone diminue l'œdème cérébral, les réactions inflammatoires et est capable d'améliorer le pronostic fonctionnel [15]. Une étude humaine publiée en 2007, qui demande à être confirmée, a montré un effet bénéfique de la progestérone sur le pronostic des TC [16].

Épilepsie

Les données sont plus dispersées dans ce domaine et toute introduction ou modification d'un traitement hormonal est capable de modifier le status épileptique [17,18].

Sepsis et hémorragies

Plusieurs études cliniques ou expérimentales ont montré une moindre mortalité chez les femmes au cours de leur pic d'oestradiol que chez les hommes à la suite de ces types de défaillances [19]. Les états de choc sont souvent accompagnés d'une dépression myocardique, d'atteintes multi-organes [foie-poumons] et d'une dépression du système immunitaire. Au contraire des œstrogènes, plusieurs travaux expérimentaux ont montré que les androgènes pouvaient entraîner une dépression du système immunitaire ou de la fonction myocardique dans les suites de cette pathologie. Les bénéfices des œstrogènes sont liés non seulement à leur action génomique sur les récepteurs intracellulaires mais aussi par leurs effets sur les récepteurs membranaires dont le GPR30 [20,21].

Variabilité due au sexe en anesthésie

La plupart des modifications que nous avons pu voir jusqu'à présent relèvent de la pharmacodynamie. Par contre, il existe des différences entre homme et femme qui sont dues à des différences de pharmacocinétique, mais ces études sont souvent incomplètes ou noyées dans des données de pharmacodynamie [22,23].

Des différences de pharmacocinétique peuvent être observées au niveau de la biodisponibilité des médicaments, de leur absorption, de leur distribution et de leur biotransformation et de leur élimination. Chez le rat, il a été observé de fortes différences d'activité des cytochromes hépatiques entre les males et les femelles. Cependant, le système cytochrome du rat est totalement différent du système cytochrome de l'homme. Ainsi, l'isoforme le plus fréquent du cytochrome P450 chez le rat est le CYP2C et son activité est fort différente entre male et femelle. Par contre, cet isoforme n'est pas présent chez l'homme, l'isoforme majoritaire dans l'espèce humaine étant le CYP3A, sans différence d'activité entre homme et femme [24]. Il est donc impossible de transposer à l'espèce humaine la plupart des résultats obtenus chez des animaux. Dans l'espèce humaine, le sexe a lui une influence sur l'activité des enzymes intervenant dans la glucuroconjugaison (UDP-glucuronosyltransférases : UGT). Chez les femmes, des modifications de clairance hépatique de certains médicaments ont été observées au cours du cycle menstruel ou chez celles qui recevaient un contraceptif [25].

Les différences de pharmacocinétique des médicaments entre sexes peuvent être aussi expliquées essentiellement par la différence de répartition entre masse graisseuse et masse maigre, des différences de la taille des organes et des différences au niveau de la vitesse de vidange gastrique. La résultante de l'ensemble de ces différences est en général une plus forte concentration plasmatique d'un médicament chez les femmes que chez les hommes [26]. Parmi les médicaments utilisés en anesthésie, ceci a été observé pour le propofol, le thiopental, l'alfentanil, le vécuronium, le paracétamol, la lidocaïne, le diazépam et certains antibiotiques. Par contre, il n'a pas été observé de différence significative pour la morphine, le rémifentanil, l'atracurium, le cisatracurium et l'ibuprofène [27,28].

Variabilité intersexe de la réponse douloureuse

Il existe des différences selon le sexe dans le taux de prévalence de certains états douloureux. La prévalence des douleurs de la fibromyalgie, du syndrome du côlon irritable, de la polyarthrite rhumatoïde, des ostéoarthrites et migraines est plus importante chez les femmes que chez les hommes. C'est le contraire pour les douleurs des algies vasculaires de la face, de la spondylarthrite ankylosante, des ulcères du duodénum, de la maladie du pancréas dont la prévalence est plus grande chez l'homme [29,31]. Ces données s'appliquent donc essentiellement aux douleurs chroniques mais elles s'appliquent aussi aux phénomènes de tolérance et l'hyperalgie consécutive à l'usage des morphiniques. Relativement peu de travaux ont été consacrés à ce sujet. Chez des souris, l'hyperalgésie apparaît plus précocement et disparaît beaucoup plus tardivement chez les femelles que chez les males (14 j versus 6) [32].

Les effets cliniques des œstrogènes sur la douleur aigue vont aussi dans le même sens. Ainsi, plusieurs travaux dans le domaine de l'anesthésie ont montré que la douleur postopératoire, analysée par l'échelle EVA, était plus importante chez les femmes que chez les hommes. Pour Taenzer et al. [33] à j1 d'une ligamentoplastie du genou, l'EVA était à 4 chez les femmes versus 3 chez les hommes. En sortie de bloc opératoire, les EVA étaient mesurées à 71 ± 19 mm chez des hommes versus 74 ± 19 mm chez des femmes [34].

Des modèles animaux ont été développés pour connaître l'origine de ces différences et les confirmer. Il en ressort que le sexe peut moduler le phénomène douloureux par plusieurs mécanismes.

Modulation hormonale de la douleur

Plusieurs études ont démontré que le seuil d'apparition de la douleur ainsi que son seuil de tolérance sont plus bas chez les femmes que chez les hommes. Toutefois ces observations sont plus nettes pour les stimuli mécaniques et moins nettes pour les stimuli thermiques/électriques [35,36]. Comme le suggère la variation d'expression douloureuse de la migraine au cours du cycle menstruel ou au cours de la grossesse, les

réponses à la douleur sont variables selon le moment du cycle folliculaire chez la femme. Il y a donc un facteur « hormonal » pouvant expliquer ces résultats divergents. D'autre part, l'absence de concordance entre les études, peut être reliée au type de stimulus, à la méthodologie de l'essai (castration-injection d'hormone), au temps d'observation (les effets immédiats ou à moyen terme sont parfois opposés) [37,39]. Les œstrogènes ont des effets variables selon les différents organes et le rôle des autres hormones (progestérone et testostérone) n'est pas à négliger. Un travail récent a bien montré que les activités métaboliques au niveau des aires cérébrales impliquées dans la réponse à un test au froid variaient au cours du cycle folliculaire [40].

Variabilité de la réponse aux antalgiques

La réponse à un antalgique n'est pas similaire selon le sexe ou selon le moment du cycle menstruel. Les rongeurs males sont souvent plus sensibles que les femelles à l'analgésie produite par un μ -agoniste comme la morphine [41]. Cependant cette analgésie est dépendante du génotype de l'animal, de son âge et du moment de la journée (variation circadienne). Ces observations sont aussi valables pour les agonistes κ et δ : il a été rapporté une plus grande sensibilité à la nalbuphine chez les femmes que chez les hommes dans un modèle de douleur dentaire [42]. La plus grande étude clinique consacrée à ce sujet [4317 patients], a mis en évidence une plus forte consommation de morphine pour la titration immédiate des douleurs postopératoires chez les femmes (0,183 \pm 0,111 mg/kg) que chez les hommes (0,165 \pm 0,095 mg/kg) [34]. Cette étude confirmait un précédent travail où la quantité de morphine était de 7,8 \pm 4,4 pour les femmes versus 6,9 \pm 5,0 pour les hommes [43].

Pour les antalgiques de pallier 1 comme l'ibuprofen et l'acétominophène, l'influence du sexe sur les paramètres PK/PD est relativement faible [45-47].

Les mécanismes d'action des œstrogènes sont multiples. Il existe une plus grande expression des récepteurs μ chez les hommes, en particulier au niveau de la graisse péri aqueductale, aire cérébrale impliquée dans les voies descendantes inhibitrices de la douleur [48,49]. Les œstrogènes sont aussi capables de moduler la synthèse de proenképhaline et la densité des récepteurs μ .

Au niveau cellulaire, des récepteurs aux œstrogènes ont été identifiés dans de nombreuses aires cérébrales dont l'hypothalamus et l'agmydale cérébrale, dans la corne dorsale de la moelle épinière ainsi que sur les neurones sensitifs périphériques. Les œstrogènes sont capables d'agir sur des récepteurs neuronaux intracellulaires ERα et ERβ: ils induisent ainsi des modifications de transcription génomique au niveau du noyau qui sont de cinétique lente. Depuis une dizaine d'années, on a mis en évidence un mode d'action rapide des œstrogènes, action qui dépend de récepteurs membranaires : ERa et ERβ mais surtout GPR30 et mER couplés à la protéine G, ER-X et Gq-mER. Une fois activés, ces récepteurs déclenchent de nombreuses cascades enzymatiques (phosphokinase, tyrokinase, adénylcyclase) capables d'agir rapidement sur les mouvements calciques et potassiques intra neuronaux mais aussi plus lentement sur la transcription génomique. Ces cascades expliquent les interactions des œstrogènes avec d'autres récepteurs impliqués dans le contrôle de la douleur comme le GABA, NMDA, les α-2-récepteurs et le récepteur μ des opioïdes [50,51]. Enfin, les œstrogènes sont capables d'agir à un niveau périphérique puisqu'il a été montré une action sensibilisante des cestrogènes sur les récepteurs TRPV-1 impliqués dans les douleurs en provenance du col de l'utérus [52].

Enfin signalons qu'une dyspnée est capable d'augmenter les seuils douloureux chez les hommes ce qui n'est pas retrouvé chez les femmes [53].

Variabilité génétique

La différence entre homme et femme est aussi due à des facteurs génétiques. Plusieurs polymorphismes des récepteurs périphériques ou médullaires, responsables de la genèse/conduction du signal ont été décrits (48 polymorphismes connus rien que pour le récepteur μ). Le polymorphisme peut aussi atteindre les enzymes responsables du transport, du métabolisme et excrétion des antalgiques (cytochrome P450, COMT, Ppg). Ainsi, on estime que près de 30 à 50 % de la variabilité de la réponse à un stimulus douloureux est due à des différences génétiques [54].

Variabilité des circuits neuronaux

Les circuits de la douleur commencent par la stimulation d'un récepteur périphérique, la transmission d'un influx nerveux jusqu'à la moelle épinière et sa transmission au cortex. Le signal est essentiellement analysé en zone pariétale (aire SII). Les techniques de tomographie à émission de positrons couplées aux potentiels évoqués et EEG ont montré que des réactions motrices, de retrait et des réponses émotionnelles sous le contrôle des zones cingulaires, du putamen intervenaient dans le processus douloureux. À ce niveau là, un effet du sexe a été retrouvé avec une plus forte activité métabolique chez les femmes au niveau de la zone cingulaire qui contrôle en grande partie la zone comportementale/émotionnelle de la douleur. Des images de TEP montrent clairement que les zones activées sont plus importantes chez les femmes lors de la présentation d'images émotionnelles négatives [55,56].

Paulson et al. [57] ont mis en évidence des activations plus importantes dans l'insula antérieur et dans le thalamus chez les sujets féminins en utilisant un stimulus thermique. Derbyshire a montré une plus grande activation du cortex cingulaire chez les sujets féminins et une plus grande activation des cortex pariétal, sensoriel secondaire et insula chez les sujets masculins en utilisant des stimuli laser nocifs [58].

Au total, il existe donc des différences au niveau de l'intégration et activation des circuits neuronaux entre hommes et femmes au cours de la douleur.

Variabilité intersexes des effets secondaires des morphiniques

L'effet le plus probant est celui des morphiniques sur la survenue des nausées et vomissements. Après une chirurgie mineure, Cepeda et coll. ont noté 50 % de NVPO en moins chez les hommes [59]. La plus grande fréquence de NVPO chez les femmes a été retrouvée par d'autres études [60].

Pour les autres effets secondaires que sont la survenue d'une insuffisance respiratoire, une dépression cardiovasculaire ou les effets psychomoteurs, il ne semble pas y avoir de différence significative entre hommes et femmes.

Au total, on constate qu'il y a bien une variabilité face à la douleur entre les hommes et les femmes mais que son support est extrêmement complexe. Une multitude de facteurs peuvent influencer les résultats dans des échantillons souvent de taille relativement petite. Les méthodes de stimulation, les différences dans les traits psychologiques tels que l'anxiété et la dépression, les fluctuations hormonales du cycle menstruel joueraient tous un rôle dans les différences de réaction à la douleur en fonction du sexe. D'autres variables comme les facteurs génétiques et les effets rapides (récepteurs membranaires) ou lents (récepteurs génomiques) des œstrogènes compliquent encore cette analyse. Pour l'instant, la littérature tente d'analyser tous ces aspects complexes mais les applications cliniques surtout dans le domaine de l'anesthésie ne sont pas à l'ordre du jour. Il est vrai que le développement des systèmes Anesthésie Contrôlée par le Patient permet de s'affranchir de ce facteur de variabilité qu'est le sexe en présence de

douleur aigue postopératoire. Par contre, l'interférence des stéroïdes et la compréhension de leurs mécanismes d'action au niveau neuronal sont un domaine de recherche actuel pour la prise en charge de la douleur aussi bien aigue que chronique.

Anesthésie inhalatoire

On sait que la CAM des halogénés est sensible à l'imprégnation hormonale puisqu'au cours de la grossesse, la CAM de l'halothane et isoflurane diminue [61]. La simple augmentation de la progestérone pendant la phase luthéale chez la femme est capable aussi de diminuer la CAM du sévorane (1,5 *versus* 1,3) [62].

La comparaison entre sexes donne des résultats moins évidents. La MAC du desflurane a été comparée entre sexe. Aucune différence n'a été notée entre homme et femme (6,2 chez femmes versus 6,0 chez hommes) [63]. Une étude rétrospective reprenant 14 publications sur le sujet « CAM/effet du sexe » va dans le même sens, sauf pour le sévoflurane où un effet du sexe était noté [64]. Ceci contraste avec les données obtenues plus récemment avec le Xénon [65]. La CAM du Xénon a été déterminée dans une population japonaise de plus de 65 ans. Elle a été mesurée à 69,3 % chez les hommes alors que la valeur chez les femmes était de seulement 51,1 % [25 % de différence]. D'autres inhibiteurs du NMDA comme la kétamine et le MK801 ont un effet prolongé chez des rates [66-67]. Le protoxyde d'azote est capable de produire une narcose plus importante chez la femme que chez l'homme [68]. Les œstrogènes, en agissant directement sur le récepteur NMDA, sont l'explication la plus plausible pour expliquer ces résultats [69]. En dehors de cette dernière étude, il y a donc un consensus pour admettre le peu d'effet du sexe sur la CAM.

D'autres travaux se sont intéressés non pas à la CAM mais un stimulus moindre comme la stimulation électrique transcutanée [70]. Contrairement à l'incision chirurgicale, cette stimulation induit une différence en concentration inhibitrice de desflurane entre sexe (5,6 chez les femmes *versus* 4,5 % chez les hommes).

La pharmacocinétique des halogénés est un autre domaine ou on peut observer une différence liée au sexe. Pendant la phase d'induction anesthésique, la fraction expirée de sévoflurane nécessaire pour produire l'endormissement n'est pas différente entre sexe [0,83 versus 0,92 %]. Au contraire, la phase de réveil d'une anesthésie au sevoflurane est plus courte chez l'homme que chez la femme [71]: l'hypothèse avancée serait une différence de ventilation minute pendant la phase de réveil.

S'il y a bien des différences de pharmacocinétique des gaz d'anesthésie, un effet du sexe sur la composante analgésique des halogénés en peropératoire est sans doute plus discutable.

Anesthésie intraveineuse et AIVOC

Les données concernant le propofol sont en faveur d'une influence du sexe sur sa pharmacocinétique et pharmacodynamique [72]. Les doses nécessaires à l'endormissement (en mg/kg) sont environ 10 % plus importantes chez les femmes que chez les hommes [73-74]. Les explications retenues sont une masse grasse et un débit sanguin hépatique plus importants chez les femmes. Quand des femmes reçoivent une même dose de propofol que des hommes, les temps de réveil sont généralement plus courts chez les femmes (5,6 *versus* 8,2 min pour Hoymok et al. [75] et 11,3 versus 13,4 min pour Myles et al. [76]. Au moment du réveil, les hommes ont tendance à avoir des concentrations résiduelles en propofol plus importantes que les femmes [75].

Seule l'étude d'Avram et al. [77] a évalué les effets du sexe sur la dose de thiopental nécessaire à l'induction d'une anesthésie. Celle-ci est inférieure à environ 20 % chez les femmes par rapport aux hommes, mais cette différence disparaît si l'on calcule la dose d'induction en kg de masse maigre et non pas en fonction du poids.

Pour le midazolam, très peu de travaux sont en faveur d'une influence importante du sexe sur sa PK/PD [78]. Un travail récent est en faveur d'un effet clinique anxiolytique plus important du midazolam en prémédication chez les femmes que chez les hommes, surtout lorsque l'on s'éloigne de la quarantaine [79].

Il n'y a pas de données sur « étomidate-sexe ». Pour la kétamine, les études animales sur les agonistes NMDA sont en faveur d'une susceptibilité accrue des femelles par rapport aux mâles [80]. Dans l'espèce humaine, quelques travaux montrent soit le contraire, soit l'absence d'effet [81-82].

L'AIVOC, sous couvert de l'utilisation d'un modèle adapté, permet de diminuer la variabilité pharmacocinétique des principaux agents de l'anesthésie. Les modèles retenus dans les bases commercialisées sont les modèles de Minto pour le rémifentanil [83], de Gepts pour le sufentanil et de Marsh ou Schnider pour le propofol [84]. Ces modèles sont pondérés par des co-variables comme l'age, le poids et plus rarement le sexe [85]. Le modèle dans le système Diprifusor® a tendance à sous estimer les besoins en propofol pour la perte de conscience chez les hommes et au contraire à surestimer ceux des femmes [86].

Curarisation

La composition corporelle de la femme explique en grande partie les différences pharmacocinétiques observées entre homme et femme. Le plus grand volume de distribution de substances hydrophiles comme les curares explique le moindre besoin en vécuronium (moins 22 %) et rocuronium (moins 30 %) rapportés [87,88]. Pour une même dose, les temps de curarisation sont prolongés. Cependant pour la succinylcholine, l'atracurium et le cisatracurium, aucune différence significative n'a été notée entre sexes [89,90].

Anesthésie locale et locorégionale

Quelques différences des paramètres PK/PD pour la lidocaïne intraveineuse ont été rapportées mais sans conséquence sur la pratique de l'anesthésie locorégionale (ALR) [91]. Il n'y a pas de données concernant les anesthésiques locaux les plus récents.

Utilisée en infiltration dentaire, la lidocaïne ne semble pas générer une durée d'analgésie différente entre les sexes [92]. Au contraire, la qualité d'une analgésie transcutanée (procédé iontophorique) par la lidocaïne est bien meilleure chez les hommes que chez les femmes [93]. Il n'y a pas de données sur une différence d'analgésie entre sexes avec l'utilisation de différents blocs périphériques. Une étude rapporte une incidence plus élevée des échecs de l'ALR chez les femmes, une autre plus d'infection chez les hommes [94,95].

La densité du liquide céphalo-rachidien est plus faible chez les femmes que chez les hommes. Pour cette raison, l'injection spinale de bupivacaïne entraîne une progression plus importante du bloc anesthésique chez les hommes [96].

La distance entre la ligne bi-iliaque de Tuffier et l'extrémité du cône médullaire n'est pas différente entre les sexes (proche de 3 corps vertébraux). Chez les femmes, la position du cône médullaire est cependant légèrement plus basse que chez les hommes [97].

Autres différences

Plusieurs autres différences entre sexes peuvent avoir des implications cliniques ou une influence sur les résultats d'études expérimentales si elles ne sont pas prises en compte :

- une sélection de la taille du masque laryngé basée sur le sexe (taille 4 pour femme, taille 5 pour les hommes) plutôt que sur le poids des patients diminue les fuites au cours de la ventilation en pression positive. La covariable « sexe » fait que l'on utilise plus de masque de grande taille qu'avec la covariable « poids » [98];
- la réponse du baroréflexe artériel féminin est plus faible que celui des hommes [99];
- les effets d'un « pré conditionnement » cardiaque/neurologique sont différents entre sexes [100].

Conclusion

Une différence de comportement des deux sexes vis-à-vis de différentes thérapeutiques ou médicaments fait progressivement jour en réanimation ou en anesthésie. Il existe des différences de pharmacocinétique et pharmacodynamie pour de nombreux agents d'anesthésie mais qui ne se manifestent pas forcement par une différence clinique. Les différences cliniques les plus importantes apparaissent dans le domaine de la douleur, pour le propofol et les curares. L'intégration de ces données dans les logiciels AIVOC, l'utilisation de moniteurs de la profondeur de l'anesthésie et de la curarisation peut permettre de gommer ces différences.

Références

- Boyle JM, Moualla S, Arrigain S, Worley S, Bakri MH, Starling RC, et al. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. Am J Kidney Dis 2006; 48: 787-96
- Metcalfe PD, Meldrum KK. Sex differences and the role of sex steroids in renal injury. J Urol 2006; 176: 15 - 21
- Park KM, Kim JI, Ahn Y, Bonventre AJ, Bonventre JV. Testosterone is responsible for enhanced susceptibility of males to ischemic renal injury. J Biol Chem 2004; 279: 52282-92
- Pond GR, Lipton JH, Messner HA. Long-term survival after blood and marrow transplantation: comparison with an age and gender-matched normative population. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12:422-9
- 5 Neugarten J, Srinivas T, Tellis V, Silbiger S, Greenstein S. The effect of donor gender on renal allograft survival. J Am Soc Nephrol 1996; 7:318-24
- Gratwwolh A, Dolher B, Opelz G. H-Y as a minor histocompatibility antigen in kidney transplantation: a retrospective cohort study. The Lancet 2008; 372: 49-54
- Bohringer D, Spierings E, Enczmann J, Bohringer S, Sundmacher R, Goulmy E, Reinhard T. Matching of the minor histocompatibility antigen HLA-A1/H-Y may improve prognosis in corneal transplantation. Transplantation 2006; 82: 1037-41
- O'Donnell ME, Lam TI, Tran LQ, Foroutan S, Anderson SE. Estradiol reduces activity of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter and decreases edema formation in permanent middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab 2006; 26: 1234-49
- 10 Vedder H, Anthes N, Stumm G, Wurz C, Behl C, Krieg JC. Estrogen hormones reduce lipid peroxidation in cells and tissues of the central nervous system. J Neurochem 1999; 72: 2531-8
- 11 Pan Y, Zhang H, Acharya AB, Patrick PH, Oliver D, Morley JE. Effect of testosterone on functional recovery in a castrate male rat stroke model. Brain Res 2005; 1043: 195-204
- 12 Zhang YQ, Shi J, Rajakumar G, Day AL, Simpkins JW. Effects of gender and estradiol treatment on focal brain ischemia. Brain Res 1998; 784: 321-4
- 13 Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. Curr Opin Anaesthesiol 2006; 19:481-6
- 14 Kitano H, Young JM, Cheng J, Wang L, Hurn PD, Murphy SJ. Gender-specific response to isoflurane preconditioning in focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2007; 27: 1377-86
- 15 Roof RL, Duvdevani R, Stein DG. Gender influences outcome of brain injury: progesterone plays a protective role. Brain Res 1993; 607: 333-6
- 16 Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC et al: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. Ann Emerg Med 2007; 49: 391-402

- 17 Marcus EM, Watson CW, Goldman PL. Effects of steroids on cerebral electrical activity. Epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the cat and rabbit. Arch Neurol 1966; 15: 521– 32.
- 18 Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, Watzka M, Blumcke I, Bidlingmaier F, Elger CE. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. Epilepsy Res 2001; 44: 141–53
- 19 Knöferl MW, Angele MK, Diodato MD, Schwacha mg, Ayala A, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Female sex hormones regulate macrophage function after trauma-hemorrhage and prevent increased death rate from subsequent sepsis. Ann Surg. 2002; 235: 105-12.
- 20 Mizushima Y, Wang P, Jarrar D, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Estradiol administration after trauma-hemorrhage improves cardiovascular and hepatocellular functions in male animals. Ann Surg. 2000; 232:673-9
- 21 Yokoyama Y, Kuebler JF, Matsutani T, Schwacha mg, Bland KI, Chaudry IH. Mechanism of the salutary effects of 17 β-estradiol following trauma-hemorrhage: direct down regulation of Kupffer cell proinflammatory cytokine production. Cytokines 2003, 21: 91-97
- 22 Kharasch ED, Jubert C, Senn T, Bowdle TA, Thummel KE. Intraindividual variability in male hepatic CYP3A4 activity assessed by alfentanil and midazolam clearance. J Clin Pharmacol 1999; 39: 664-9
- 23 Harris R, Benet L, Schwarts J. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Drugs 1995; 50: 222-39
- 24 Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. J Clin Pharm Ther 1999; 24: 339-46
- 25 Wilson K. Sex-related differences in drug disposition in man. Clin Pharmacokinet 1984; 9: 182-202.119
- 26 Ciccone GK, Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. Br J Anaesth 1999; 82: 255-65
- 27 Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Int J Clin Pharmacol Ther 1999; 37:529-47
- 28 Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. Acta Anaesthesiol Scad. 2003; 47: 241-59
- 29 Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. Pain 2007; 132 Suppl 1: S26-45
- 30 Hurley RW, Adams MC. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. Anesth Analg 2008; 107: 309-17
- 31 Unruh AM: Gender variations in clinical pain experience. Pain 1996; 65: 123-67
- 32 Juni A, Klein G, Kowalczyk B, Ragnauth A, Kest B. Sex differences in hyperalgesia during morphine infusion: effect of gonadectomy and estrogen treatment. Neuropharmacology. 2008; 54: 1264-70
- 33 Taenzer AH, Clark C, Curry CS. Gender affects report of pain and function after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. Anesthesiology. 2000; 93:670-5.
- 34 Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. Anesthesiology. 2005; 103: 156-60
- 35 Sarlani E, Greenspan JD : Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain. Pain 2002; 97: 163-9
- 36 Riley JL III, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB: Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: A meta-analysis. Pain 1998; 74: 181-7
- 37 Fillingham R, Maixner W: Gender differences in response to noxious stimuli. Pain Forum 1995; 4: 209-21
- 38 Craft RM Modulation of pain by estrogens. Pain 2007; 132: S3-12
- 39 Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. Gend Med 2005; 2: 137-45
- 40 Choi JC, Park SK, Kim YH, Shin YW, Kwon JS, Kim JS, Kim JW, Kim SY, Lee SG, Lee MS. Different brain activation patterns to pain and pain-related unpleasantness during the menstrual cycle. Anesthesiology 2006; 105: 120-7
- 41 Dahan A, Kest B, Waxman AR, Sarton E. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. Anesth Analg 2008; 107: 83-95
- 42 Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. Nat Med 1996; 2: 1248–50
- 43 Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. Anesth Analg 2003; 97: 1464-8
- 44 Knights KM, McLean CF, Tonkin AL, Miners JO. Lack of effect of gender and oral contraceptive steroids on the pharmacokinetics of (R) -ibuprofen in humans. Br J Clin Pharmacol 1995; 40: 153–6
- 45 Abernethy D, Divoll M, Greenblatt D. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 783-90

- 46 Miners J, Attwood J, Birkett D. Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism. Br J Clin Pharmacol 1983: 16: 503-9
- 47 Loyd DR, Wang X, Murphy AZ. Sex differences in micro-opioid receptor expression in the rat midbrain periaqueductal gray are essential for eliciting sex differences in morphine analgesia. J Neurosci. 2008; 28: 14007-17
- 48 Murphy AZ, Shupnik MA and Hoffman GE. Androgen and estrogen (α) receptor distribution in the periaqueductal gray of the male rat. Horm Behav 1999; 36:98–108.
- 49 VanderHorst VG, Meijer E, Schasfoort, FC, Leeuwen, FWV and Holstege, G. Estrogen receptor-immunoreactive neurons in the lumbosacral cord projecting to the periaqueductal gray in the ovariectomized female cat. Neurosci Lett 1997; 236: 25–28
- 50 Qiu J, Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Modulation of hypothalamic neuronal activity through a novel G-protein-coupled estrogen membrane receptor. Steroids 2008; 73: 985-91
- 51 Kelly MJ, Rønnekleiv OK. Membrane-initiated estrogen signaling in hypothalamic neurons. Mol Cell Endocrinol. 2008; 290: 14-23
- 52 Liu B, Eisenach JC, Tong C. Chronic estrogen sensitizes a subset of mechanosensitive afferents innervating the uterine cervix. J Neurophysiol. 2005; 93: 2167-73
- 53 Nishino T, Isono S, Ishikawa T, Shinozuka N. Sex differences in the effect of dyspnea on thermal pain threshold in young healthy subjects. Anesthesiology. 2008; 109: 1100-6
- 54 Foulkes T, Wood JN. Pain genes. PLoS Genet 2008; 4: e1000086
- 55 Wrase J, Klein S, Gruesser SM, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A.Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans: a functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Lett 2003; 348: 41-5
- 56 Proverbio AM, Adorni R, Zani A, Trestianu L. Sex differences in the brain response to affective scenes with or without humans. Neuropsychologia 2008
- 57 Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. Pain 1998; 76: 223-9
- 58 Derbyshire SW, Nichols TE, Firestone L, Townsend DW, Jones AK. Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. J Pain 2002; 3: 401-11
- 59 Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 102-12.
- 60 Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 2003; 98: 46-52
- 61 Chan MT, Mainland P, Gin T: Minimum alveolar concentration of halothane and enflurane are decreased in early pregnancy. Anesthesiology 1996; 85:782-6
- 62 Erden V, Yangin Z, Erkalp K, Delatioglu H, Bahceci F, Seyhan A. Increased progesterone production during the luteal phase of menstruation may decrease anesthetic requirement. Anesth Analg 2005; 101: 1007-11
- 63 Wadhwa A, Durrani J, Sengupta P, Doufas AG, Sessler DI. Women have the same desflurane minimum alveolar concentration as men: a prospective study. Anesthesiology 2003; 99: 1062-5
- 64 Eger EI II, Laster MJ, Gregory GA, Katoh T, Sonner JM. Women appear to have the same minimum alveolar concentration as man. Anesthesiology 2003; 99: 1059-61
- 65 Goto T, Nakata Y, Morita S: The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. A nesthesiology 2002; 5:1129-32
- 66 Waterman AE, Livingston A. Effects of age and sex on ketamine anaesthesia in the rat. Br J Anaesth 1978; 50:885-9
- 67 Hönack D, Löscher W. Sex differences in NMDA receptor mediated responses in rats. Brain Res 1993; 620:167-70
- 68 Barth L, Büchel CG. Clinical studies on the narcotic effects of nitrous oxide. Anaesthesist 1975; 24:49-55
- 69 Okamoto K, Bereiter DF, Thompson R, Tashiro A, Bereiter DA. Estradiol replacement modifies c-fos expression at the spinomedullary junction evoked by temporomandibular joint stimulation in ovariectomized female rats. Neuroscience 2008; 156: 729-36
- 70 Greif R, Laciny S, Mokhtarani M, Doufas AG, Bakhshandeh M, Dorfer L, Sessler DI. Transcutaneous electrical stimulation of an auricular acupuncture point decreases anesthetic requirement. Anesthesiology 2002; 96:306-12
- 71 Tercan E, Kotanoglu MS, Yildiz K, Dogru K, Boyaci A. Comparison of recovery properties of desflurane and sevoflurane according to gender differences. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 243-7
- 72 Gan TJ, Glass PS, Sigl J, et al. Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. Anesthesiology 1999; 90: 1283-7
- 73 Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. Anesth Analg 1995; 81: 1275-82

- 74 Nunes CS, Lobo F, Ferreira DA, Amorim P. Gender Influence and Propofol Requirements for Loss of Consciousness. ASA meeting, Orlando 2008. A 1463
- 75 Hoymork SC, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? Br J Anaesth. 2005; 95: 627-33.
- 76 Myles PS, McLeod AD, Hunt JO, Fletcher H. Sex differences in speed of emergence and quality of recovery after anaesthesia: cohort study. BMJ 2001; 322: 710-1
- 77 Avram MJ, Sanghvi R, Henthorn TK, Krejcie TC, Shanks CA, Fragen RJ, et al. Determinants of thiopental induction dose requirements. Anesth Analg. 1993; 76: 10-7
- 78 Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. The effects of age and gender on the optimal premedication dose of intramuscular midazolam. Anesth Analg 1998; 86: 1103–8
- 79 Sun GC, Hsu MC, Chia YY, Chen PY, Shaw FZ. Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double-blind study. Br J Anaesth. 2008; 101: 632-9
- 80 Honack D, Loscher W. Sex differences in NMDA receptor mediated responses in rats. Brain Res 1993; 620:167-170
- 81 Morgan CJ, Perry EB, Cho HS, Krystal JH, D'Souza DC. Greater vulnerability to the amnestic effects of ketamine in males. Psychopharmacology 2006; 187: 405-14
- 82 Grace RF. The effect of variable-dose diazepam on dreaming and emergence phenomena in 400 cases of ketamine-fentanyl anaesthesia. Anaesthesia 2003; 58:904–910
- 83 Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 1997; 86: 10-23
- 84 Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999; 90: 1502–16
- 85 Lagneau F, Tod M, Marty J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). Ann Fr Anesth Réanim 2004; 23: 986-97
- 86 Kodaka M, Suzuki T, Maeyama A, Koyama K, Miyao H. Gender differences between predicted and measured propofol (CP50) for loss of consciousness. J Clin Anesth. 2006; 18: 486-9
- 87 Semple P, Hope DA, Clyburn P, Rodbert A. Relative potency of vecuronium in male and female patients in Britain and Australia. Br J Anaesth. 1994; 72: 190-4
- 88 Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. Anesth Analg 1997; 85: 667-71
- 89 Vanlinthout LE, van Egmond J, de Boo T, Lerou JG, Wevers RA, Booij LH. Factors affecting magnitude and time course of neuromuscular block produced by suxamethonium. Br J Anaesth 1992; 69: 29-35
- 90 Adamus M, Gabrhelik T, Marek O. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. Eur J Anaesthesiol 2008; 25: 589-95
- 91 Wing LM, Miners JO, Birkett DJ, Foenander T, Lillywhite K, Wanwimolruk S. Lidocaine disposition--sex differences and effects of cimetidine. Clin Pharmacol Ther 1984; 35: 695-701
- 92 Tófoli GR, Ramacciato JC, Volpato MC, Meechan JG, Ranali J, Groppo FC. Anesthetic efficacy and pain induced by dental anesthesia: the influence of gender and menstrual cycle. Oral Surg 2007; 103: 34-8
- 93 Robinson ME, Riley JL 3rd, Brown FF, Gremillion H. Sex differences in response to cutaneous anesthesia: a double blind randomized study. Pain. 1998; 77: 143-9
- 94 Cotter JT, Nielsen KC, Guller U, Steele SM, Klein SM, Greengrass RA, Pietrobon R. Increased body mass index and ASA physical status IV are risk factors for block failure in ambulatory surgery - an analysis of 9,342 blocks. Can J Anaesth 2004; 51: 810-6
- 95 Capdevila X, Pirat P, Bringuier S, Gaertner E, Singelyn F, Bernard N, et al. Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery: a multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients. Anesthesiology. 2005; 103:1035-45
- 96 Schiffer E, Van Gessel E, Fournier R, Weber A, Gamulin Z. Cerebrospinal fluid density influences extent of plain bupivacaine spinal anesthesia. Anesthesiology. 2002; 96: 1325-30
- 97 Kim JT, Bahk JH, Sung J Influence of age and sex on the position of the conus medullaris and Tuffier's line in adults Anesthesiology. 2003; 99: 1359-63
- 98 Kihara S, Brimacombe JR, Yaguchi Y, Taguchi N, Watanabe S. A comparison of sex- and weight-based Pro-Seal laryngeal mask size selection criteria: a randomized study of healthy anesthetized, paralyzed adult patients. Anesthesiology 2004; 101: 340-3
- 99 Christou DD, Jones PP, Jordan J, Diedrich A, Robertson D, Seals DR. Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. Circulation 2005; 111: 494-8
- 100 Murphy E, Steenbergen C. Gender-based differences in mechanisms of protection in myocardial ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res 2007; 75: 478-86