

## ■ Œdème cérébral (OC) ischémique

A. Sermet\*, E. Touzé\*\*

L'OC constitue l'une des complications les plus graves des infarctus cérébraux et il est responsable d'environ un tiers des décès. Il entraîne des conséquences cliniques principalement au cours des infarctus carotidiens étendus et des infarctus cérébelleux, en particulier chez les plus jeunes patients. Si d'importants progrès ont été réalisés dans le domaine de l'imagerie de l'OC, les options thérapeutiques restent limitées. Néanmoins, le dépister est important car une prise en charge spécifique est nécessaire.

### PHYSIOPATHOLOGIE

L'OC est défini par une augmentation du contenu en eau et en sodium du parenchyme cérébral. Au cours de l'ischémie cérébrale, il est d'abord intracellulaire (œdème cytotoxique), puis extra-cellulaire (œdème vasogénique) (1). L'œdème cytotoxique est la conséquence directe de l'ischémie cellulaire et il est donc très précoce. La cascade d'événements liés au déficit énergétique aboutit à une défaillance des canaux ioniques et à une entrée d'eau, de sodium et de calcium dans la cellule. L'œdème vasogénique résulte de l'irruption dans les espaces extra-cellulaires d'un liquide d'origine plasmatique riche en protéines. Il est maximal entre la 48<sup>e</sup> et la 96<sup>e</sup> heures après le début de l'ischémie, et il est rendu possible par l'altération de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique. Par ailleurs, la reperfusion spontanée ou thérapeutique peut aggraver l'OC ischémique. L'augmentation brutale du débit sanguin local en présence d'une altération de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (2) et l'afflux de molécules majorant les phénomènes inflammatoires et le stress oxydatif sont les mécanismes évoqués de cette aggravation. De plus, l'OC entraîne localement une perturbation de la microcirculation qui s'accompagne d'une baisse de la pression de perfusion cérébrale. Il s'instaure ainsi un cercle vicieux dans lequel l'OC aggrave l'ischémie

cérébrale. Les autres facteurs susceptibles d'aggraver l'OC sont l'hyperglycémie, l'hyponatrémie, la fièvre et les crises d'épilepsie.

C'est principalement l'œdème vasogénique qui entraîne une augmentation de la pression intracrânienne, réalisant au maximum une hypertension intracrânienne (HTIC) aiguë avec engagement. La gravité de l'HTIC dépend de la compliance cérébrale, du volume de l'œdème et de la rapidité de son installation. Par exemple, au cours des infarctus sylviens totaux dits "malins", le décès survient dans environ 80 % des cas au 4<sup>e</sup> jour par HTIC, notamment chez les sujets jeunes qui ont une compliance cérébrale faible (3, 4).

L'OC n'est toutefois pas la seule cause d'HTIC au cours des infarctus cérébraux. Une transformation hémorragique ou une hydrocéphalie sont d'autres causes d'HTIC à rechercher.

### DIAGNOSTIC

Les signes cliniques d'OC sont peu spécifiques. Il peut s'agir d'une aggravation du déficit neurologique, de céphalées, de vomissements, de troubles du rythme respiratoire et, surtout, de troubles de la vigilance (5). Au maximum, il existe des signes d'engagement.

Une imagerie cérébrale est indispensable pour le diagnostic positif d'OC et afin de rechercher les autres causes d'aggravation clinique. L'OC se traduit au scanner par une baisse de la densité du parenchyme cérébral liée à l'augmentation de sa teneur en eau. L'hypodensité dans les premières heures suivant un accident vasculaire ischémique correspond à l'œdème cytotoxique. Après la 24-48<sup>e</sup> heure, l'hypodensité devient plus nette, a une distribution vasculaire et correspond à l'œdème vasogénique. En cas d'œdème important, il existe un effet de masse avec déviation de la ligne médiane et des ventricules latéraux et des signes d'engagement sous-falcoriel ou amygdalien (figure 1). Une hypodensité de plus de 50 % du territoire de l'artère cérébrale moyenne semble prédictive d'une évolution vers un OC sévère (6, 7). L'imagerie par résonance magnétique est actuellement la meilleure méthode pour visualiser très précocement l'OC cytotoxique. Le volume des anomalies sur l'IRM de diffusion réalisée dans les premières heures semble très

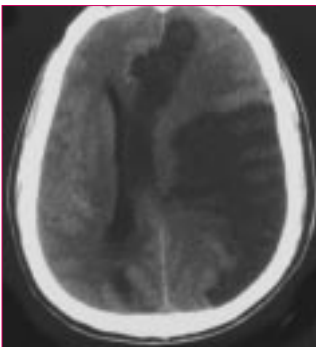


Figure 1. Scanner cérébral : œdème cérébral au cours d'un infarctus carotidien gauche.

\* Département de neuroanesthésie et neuroanimation, hôpital Saint-Anne, Paris.

\*\* Service de neurologie, hôpital Sainte-Anne, Paris.

corrélé à la survenue d'un OC malin au cours des infarctus sylviens (8) (tableau I).

**Tableau I. Facteurs associés à la survenue d'un OC malin (3, 7, 8).**

◆ **Facteurs cliniques**

- Hémiplégie avec déviation conjuguée de la tête et des yeux.
- Aggravation rapide des troubles de la vigilance.

◆ **Facteurs radiologiques**

- Occlusion de l'artère cérébrale moyenne associée à une hypodensité précoce  $\geq 50\%$  du territoire de l'artère cérébrale moyenne et à des signes d'œdème cérébral local (effacement des sillons corticaux, compression d'un ventricule) visibles sur le scanner cérébral dans les 5 premières heures.
- Volume de l'infarctus  $\geq 145\text{ cm}^3$  en IRM de diffusion dans les 14 premières heures.

### TRAITEMENT

Le traitement comporte des mesures générales, visant notamment à éviter des agressions secondaires pouvant aggraver l'OC et l'HTIC, et des thérapeutiques plus spécifiques. L'intérêt et les indications du monitoring de la pression intracrânienne (PIC) pour adapter les thérapeutiques anti-œdémateuses sont très discutés (9, 10).

◆ **Mesures générales**

Ces mesures, même si l'efficacité de la plupart d'entre elles n'est pas soutenue par des études contrôlées, sont recommandées par différentes sociétés savantes américaines et européennes (9, 11) (tableau II).

**Tableau II. Mesures générales du traitement de l'OC ischémique avec HTIC (11).**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Favoriser le drainage veineux en relevant la tête et la partie supérieure du corps à 30 degrés et en évitant les positions comprimant les veines jugulaires.</li> <li>2. Traiter la douleur.</li> <li>3. Traiter l'hyperthermie.</li> <li>4. Maintenir une normovolémie en évitant à la phase aiguë les perfusions par des solutés hypotoniques ou glucosés.</li> <li>5. Prévenir et traiter les états d'hyperglycémie et d'hypoglycémie.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. En cas d'osmothérapie, maintenir l'osmolarité sanguine entre 300 et 320 mOsm/l avec une natrémie normale.</li> <li>7. Traiter toute hypoxémie ou hypercapnie, éventuellement par intubation et ventilation contrôlée en maintenant une normoventilation avec une PaCO<sub>2</sub> entre 35-40 mmHg.</li> <li>8. En cas de crises épileptiques généralisées ou partielles, traitement et prévention par clonazépam et fosfophénytoïne.</li> </ol>
--	--

◆ **Traitements plus spécifiques**

● **Osmothérapie**

Il existe de nombreux travaux expérimentaux sur le mannitol. Le mannitol diminue la pression intracrânienne par son effet osmotique, en réduisant le contenu en eau du parenchyme cérébral (12-14). Les autres mécanismes d'action possibles sont : une diminution du volume du LCR (13), une augmentation du débit sanguin cérébral par effet d'hypervolémie transitoire, une amélioration de la perfusion cérébrale par modification de la viscosité et de la rhéologie sanguine (15) et un effet protecteur contre les radicaux libres. Cependant, il pourrait exister des effets adverses. La pénétration du mannitol dans les territoires où existe une rupture de la barrière hématoencéphalique peut induire une accumulation intraparenchymateuse du mannitol. Il y a alors un risque d'appel d'eau vers le parenchyme par un effet osmotique inverse (14). Ce phénomène est à l'origine de l'effet rebond, car il semble se produire préférentiellement dans les 12 heures qui suivent l'arrêt du mannitol. Certains travaux expérimentaux suggèrent que le mannitol, en diminuant préférentiellement le volume du parenchyme sain, pourrait augmenter le risque d'engagement (16, 17). Cependant, une étude clinique et radiologique n'a pas montré d'effet délétère du mannitol (17). De plus, la molécule en elle-même et le stress osmotique qu'elle induit pourraient activer le processus de mort cérébrale par apoptose (18).

Chez l'homme, il n'existe pas d'étude clinique validée qui permette de conclure sur les effets du mannitol utilisé pour le traitement de l'AVC ischémique aigu (12). Il en est de même pour le glycérol (19). Cependant, l'osmothérapie reste recommandée chez les patients dont l'état neurologique se détériore à la suite d'hypertension intracrânienne ou en présence de signes d'engagement (9, 11, 12) (tableau III, p. 36). Les principales complications de l'osmothérapie par mannitol sont l'insuffisance rénale, l'hypokaliémie et la défaillance cardiaque par hypervolémie transitoire (20). Le glycérol i.v. peut être à l'origine d'une hémolyse (9).

● **Diurétiques**

Aucune étude contrôlée ne permet de conclure quant à l'intérêt des diurétiques non osmotiques dans le traitement de l'OC ischémique (furosémide, acétazolamide). Le furosémide est parfois employé en complément de l'osmothérapie (9).

• *Corticostéroïdes*

Il n'existe aucune indication des corticostéroïdes dans le traitement de l'œdème cérébral de l'AVC (22). Aucun bénéfice n'a été démontré sur la mortalité ou sur le pronostic fonctionnel. En revanche, il semble exister une augmentation du risque infectieux.

• *Hyperventilation*

Une hyperventilation permet une réduction transitoire de la PIC, mais la vasoconstriction induite peut aggraver l'ischémie (9). Cette hyperventilation est probablement bénéfique en cas d'HTIC aiguë en attendant l'effet d'autres thérapeutiques comme la chirurgie, par exemple (11).

• *Thiopental*

Il existe peu d'études cliniques sur l'utilisation des barbituriques dans le traitement de l'OC au cours des AVC ischémiques chez l'homme (23). Le thiopental abaisse rapidement et de façon significative la PIC des patients en hypertension intracrânienne en diminuant le volume sanguin cérébral par vasoconstriction. Les autres effets sont une nette baisse de la consommation cérébrale en oxygène et un effet neuroprotecteur. Son effet est de très courte durée et son emploi nécessite une surveillance de la PIC et de l'EEG (obtention de silence électrique) et ne semble pas améliorer le pronostic des malades. Ce traitement doit être effectué en réanimation chez un patient intubé et ventilé. Par ailleurs, les fortes doses de barbituriques sont à l'origine d'accidents hémodynamiques par hypotension ou par altération de la fonction cardiaque et augmentent le risque de pneumopathie (23).

Ce traitement ne peut être recommandé que pour traiter une crise aiguë ; par exemple, avant un geste chirurgical (4).

• *Hypothermie modérée*

Après ischémie focale ou globale chez l'animal, l'hypothermie modérée (33-36 °C) permet de réduire la taille de l'infarctus et améliore le pronostic neurologique (24, 25). Les rares essais cliniques non contrôlés, chez l'homme, au cours des AVC malins montrent une baisse de la PIC souvent transitoire et une diminution de la mortalité par rapport à la mortalité habituelle de ce type d'AVC (26). Cette hypothermie modérée est dépourvue d'effets secondaires majeurs tels ceux décrits dans les hypothermies profondes (troubles du rythme ventriculaire, troubles de la coagulation). L'hypothermie n'a toutefois pas démontré de bénéfice lors de la prise en charge des traumatismes crâniens graves (27). L'intérêt de cette technique dans l'OC ischémique est en cours d'évaluation par des essais cliniques contrôlés.

• *Chirurgie décompressive*

Le rationnel repose sur la possibilité de pratiquer une chirurgie de décompression (large volet et ouverture de la dure-mère) qui permet l'expansion du tissu œdémateux vers l'extérieur et non vers le ventricule latéral, le diencéphale ou le tronc cérébral. Cette technique réduit la PIC, améliore la pression de perfusion et pourrait permettre l'augmentation du débit sanguin cérébral, notamment dans les régions de pénombre ischémique, et prévenir l'extension de la nécrose ischémique (4, 28). Au cours des infarctus sylviens malins, la mortalité spontanée est d'environ 80 % (3). Une série de travaux rétrospectifs et une étude prospective non contrôlée (28) montrent un taux de mortalité beaucoup plus faible dans le groupe chirurgie par rapport au groupe médical (40 % versus 80 %) et une amélioration du pronostic fonctionnel. La chirurgie serait d'autant plus efficace qu'elle serait précoce (dans les premières 24 heures), en tout cas avant l'apparition des signes d'engagement. Des essais prospectifs contrôlés sont en cours. Bien qu'il n'y ait pas de preuve scientifique plus solide que pour les infarctus hémisphériques, la chirurgie décompressive avec évacuation de l'infarctus et drainage de LCR en cas d'hydrocéphalie est largement reconnue comme le traitement de choix des infarctus cérébelleux œdémateux. Des

Tableau III. Utilisation du mannitol et du glycérol (4, 9, 11, 20, 21).

- ◆ Le **mannitol** 20 % est utilisé à la dose de 0,25 à 0,50 g/kg i.v. en 20 minutes toutes les 4 ou 6 heures. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 2g/kg. Sa durée d'action est de 4 à 6 heures.
- ◆ Le **glycérol** 10 % est prescrit à la dose de 250 ml i.v. en 30 à 60 minutes toutes les 6 heures.
- ◆ **Surveillance :**
  - ligne de perfusion du fait du risque de cristallisation ;
  - bilan hydrique "entrée-sortie" précis ;
  - clinique : signes de défaillance cardiaque ou d'hypovolémie ;
  - biologique : fonction rénale, natrémie, kaliémie, signes de déshydratation ou d'hémolyse pour le glycérol.

études cliniques non contrôlées font état d'une baisse de mortalité à 30 % après chirurgie décompressive versus une mortalité spontanée de 80 % (29). Le pronostic fonctionnel des survivants est excellent, même s'ils ont été opérés dans le coma (30, 31).

### CONCLUSION

Alors que l'OC ischémique est une complication parfois très grave, aucune des thérapeutiques actuellement disponibles n'a été correctement évaluée par des essais cliniques randomisés. Les mesures générales et l'osmothérapie sont recommandées chez les patients dont l'état se détériore à la suite d'une augmentation de la pression intracrânienne ou d'un syndrome d'engagement cérébral. La décompression chirurgicale et l'évacuation d'infarctus du cervelet œdémateux étendu comprimant le tronc cérébral semblent justifiées. La chirurgie décompressive au cours des infarctus hémisphériques semble pouvoir sauver la vie du patient, mais son intérêt, qui est controversé, est en cours d'évaluation par des essais randomisés.

### RÉFÉRENCES

1. Rosenberg G. Ischemic brain edema. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42 : 209-16.
2. Kuroiwa T, Shibutani M, Okeda R. Blood-brain barrier disruption and exacerbation of ischemic brain edema after restoration of blood flow in experimental focal ischemia. *Acta Neuropathol* 1988; 76 : 62-70.
3. Hacke W, Schwab S, Horn M et al. Malignant middle cerebral artery territory infarction : clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53 : 309-15.
4. Steiner T, Ringleb P, Hacke W. Conservative and invasive treatment of space-occupying hemispheric stroke. In : Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer 2000 : 563-76.
5. Ropper A, Shafiq B. Brain edema after stroke. *Clinical syndrome and intracranial pressure*. *Arch Neurol* 1984; 41 : 26-9.
6. Krieger D, Demchuk A, Kasner S et al. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30 : 287-92.
7. Von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *Am J Neuroradiol* 1994; 15 : 9-15.
8. Oppenheim C, Samson R, Manai R et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2000; 31 : 2175-81.
9. Adams H, Brott T, Crowell R et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25 : 1901-14.
10. Schwab S, Aschoff A, Spranger M et al. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996; 47 : 393-8.
11. European Stroke Initiative. Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (Suppl. 3) : 1-34.
12. Bereczki D, Liu M, Fernandes do Prado G et al. Cochrane Report. A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2000; 31 : 2719-22.
13. Donato T, Shapira Y, Artru A. Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain edema. *Anesth Analg* 1994; 78 : 58-66.
14. Kaufmann A, Cardoso E. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992; 77 : 584-9.
15. Muizelaar JP, Wei E, Kontos H et al. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983; 59 : 522-8.
16. Frank J. Large hemispheric infarction, clinical deterioration and intracranial pressure. *Neurology* 1995; 45 : 1286-90.
17. Manno E, Adams R, Derdein C et al. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology* 1999; 52 : 583-7.
18. Famularo G. The puzzle of neuronal death and life : is mannitol the right drug for the treatment of brain oedema associated with ischaemic stroke ? *Eur J Emerg Med* 1999; 6 : 363-8.
19. ARogvi-Hansen B, Boysen G. Glycerol for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2 : CD000096.
20. Davis M, Lucatorno M. Mannitol revisited. *Pharmacology update*. *J Neurosci Nurs* 1994; 26 : 170-4.
21. Hacke W, Stingle R, Steiner T et al. Critical care of acute ischemic stroke. *Intensive Care Med* 1995; 21 : 856-62.
22. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2 : CD000064.
23. Schwab S, Spranger S, Schwarz S et al. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke : useful or obsolete ? *Neurology* 1997; 48 : 1608-13.
24. Ginsberg M, Sternau L, Globus M et al. Therapeutic modulation of brain temperature : relevance to ischemia brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4 : 189-225.
25. Maher J, Hachinski V. Hypothermia as a potential treatment for cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5 : 277-300.
26. Schwab S, Schwartz S, Spranger M et al. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29 : 2461-6.
27. Clifton G, Miller E, Choi S et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344 : 556-63.
28. Schwab S, Steiner T, Aschoff A et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29 : 1888-93.
29. Heros R. Surgical treatment of cerebellar infarction. *Stroke* 1992; 23 : 937-8.
30. Chen HJ, Lee TC, Wei CP. Treatment of cerebellar infarction by decompressive suboccipital craniectomy. *Stroke* 1992; 23 : 957-61.
31. Rieke K, Krieger D, Adams HP et al. Therapeutic strategies in space-occupying cerebellar infarction based on clinical, neuroradiological and neurophysiological data. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3 : 45-55.