




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Place de l'atteinte cardiaque lors l'œdème pulmonaire neurogénique

## *Cardiac dysfunction in neurogenic pulmonary edema*

M. Bahloul<sup>a,\*</sup>, A. Chaari<sup>a</sup>, I. Chabchoub<sup>b</sup>, K. Chtara<sup>a</sup>, L. Abid<sup>c</sup>,  
H. Kallel<sup>a</sup>, M. Bouaziz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de réanimation médicale, CHU Habib Bourguiba, route El Ain Km 1, 3029 Sfax Tunisie

<sup>b</sup> Service de pédiatrie générale, CHU Hédi Chaker, Sfax Tunisie

<sup>c</sup> Service de cardiologie, CHU Hédi Chaker, Sfax Tunisie

Reçu le 11 septembre 2009 ; accepté le 5 janvier 2010

Disponible sur Internet le 22 janvier 2010

### MOTS CLÉS

Œdème pulmonaire  
neurogénique ;  
Défaillance  
cardiaque ;  
Catécholamines ;  
Agression cérébrale ;  
Pronostic

### Résumé

**Introduction.** – L'œdème pulmonaire neurogène est une affection fréquente mais qui est souvent non diagnostiquée. Ses mécanismes sont multiples, mais l'atteinte cardiaque a été rarement rapportée.

**Méthodes.** – Revue de la littérature : nous avons recherché sur Medline, les articles publiés en français ou en anglais et comportant les mots clés suivants : *Neurogenic pulmonary edema AND heart failure, pulmonary edema AND brain injury, pulmonary edema AND brain insult et pulmonary edema AND central nervous system*. Les articles in extenso ont été examinés, les références citées dans chaque article ont été également examinées.

**Résultats.** – La cause exacte de l'œdème pulmonaire neurogène reste discutée malgré la multitude des études cliniques et expérimentales. Deux théories ont été avancées pour expliquer la survenue de cette pathologie dans les suites d'une agression aiguë du système nerveux central. L'hypothèse hémodynamique et la théorie lésionnelle ou « *Blast theory* ». En plus de ces deux théories, l'atteinte cardiaque secondaire à une agression cérébrale a été évoquée sur des études électrocardiographiques, scintigraphiques, hémodynamiques invasives, échocardiographiques et histologiques. Cette dysfonction cardiaque grave résulte essentiellement d'une libération accrue de catécholamines. Cependant, les perturbations métaboliques (hyperglycémie) ainsi que l'activation de la cascade inflammatoire, souvent observées chez ces patients peuvent expliquer en partie cette dysfonction cardiaque.

**Conclusion.** – Si nous nous fondons sur notre revue de la littérature, l'atteinte cardiaque semble fréquente lors de l'œdème pulmonaire neurogène. Les mécanismes en sont multiples et souvent intriqués.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [bahloulmab@yahoo.fr](mailto:bahloulmab@yahoo.fr) (M. Bahloul).

**KEYWORDS**

Neurogenic  
Pulmonary Edema;  
Heart failure;  
Catecholamine;  
Brain injury;  
Prognosis

**Summary**

**Introduction.** – Acute neurogenic pulmonary edema is a common and frequently under diagnosed clinical entity. It can occur after virtually any form of central nervous system insult. The mechanism by which neurogenic pulmonary edema occurs is not clear and rarely attributed to cardiac dysfunction.

**Methods.** – We undertook a systematic review of the literature using Medline. Were analysed, all papers published in English or in French. Key words used were: “Neurogenic pulmonary edema AND heart failure”, “pulmonary edema AND brain injury”, “pulmonary edema AND brain insult” and “pulmonary edema AND central nervous system”. Whole articles were examined; the references cited in each article were also examined.

**Results.** – Acute neurogenic pulmonary edema (NPE) can occur after virtually any form of central nervous system insult. Its causal mechanisms are not clear and two divergent theories have been proposed: increased lung capillary permeability (the “blast theory”) and hydrostatic mechanism. However cardiac dysfunction is rarely reported. The hypothesis of myocardial dysfunction was supported by hemodynamic, electrocardiographic, scintigraphic, histological and echocardiographic studies. This myocardial dysfunction can be related to the massive release of catecholamines, or to the hyperglycemia often observed following severe brain insult and / or to the massive liberation of cytokines following severe traumatic brain injury.

**Conclusion.** – Based on our literature review, myocardial dysfunction as a causal mechanism of neurogenic pulmonary oedema seems frequent. Its mechanisms are multiple.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'œdème pulmonaire neurogène est une affection fréquente mais qui est souvent non diagnostiquée [1]. Il peut survenir dans les suites immédiates ou différées d'une agression aiguë du système nerveux central en l'absence d'une atteinte cardiorespiratoire antérieure et en dehors de tout traumatisme thoracique concomitant. La cause exacte de l'œdème pulmonaire neurogène reste discutée malgré la multitude des études cliniques et expérimentales.

L'objectif de cette mise au point est d'examiner, grâce à une mini-revue de la littérature, le rôle exact de l'atteinte cardiaque dans la genèse de cette pathologie. Nous avons recherché sur Medline, les articles publiés en français ou en anglais et comportant les mots clés suivants : *Neurogenic pulmonary oedema AND heart failure, pulmonary oedema AND brain injury, pulmonary oedema AND brain insult et pulmonary oedema AND central nervous system.*

**Introduction**

L'œdème pulmonaire neurogène a été décrit pour la première fois en 1908 par Shanahan [2] chez 11 patients dans les suites d'une crise d'épilepsie. D'autres facteurs déclenchants ont été par la suite rapportés :

- en 1918, Moutier [3] a décrit un cas d'œdème pulmonaire neurogène secondaire à un traumatisme crânien balistique ;
- en 1939, Weichmann [4] a rapporté une série de 17 cas d'œdème pulmonaire neurogène secondaire à une hémorragie intracrânienne spontanée ou post-traumatique.

Plusieurs autres circonstances associées à cette pathologie ont été signalées dans des études ultérieures, en particulier, les traumatismes crâniens, les accidents vas-

culaires cérébraux, les hémorragies méningées et les hydrocéphalies aiguës [4,5].

L'incidence exacte de cette pathologie est mal établie et elle est variable selon le type de l'agression initiale. Brambrink et Dick [5] ont rapporté une incidence de 71 % chez les patients ayant une hémorragie intracrânienne et de 2 % dans les suites d'une crise d'épilepsie.

Chez les patients ayant un traumatisme crânien grave l'incidence réelle de cette pathologie n'est pas bien établie. Elle varie de 1 à 50 % selon quelques rares études [4–6]. Cette incidence nous semble parfois sous-estimée. En effet, dans une étude autopsique, Rogers et al. [6] ont rapporté une incidence de 32 % chez les patients qui décèdent sur les lieux de l'accident. Cette incidence augmente jusqu'à 50 % pour les patients ayant un traumatisme crânien isolé qui décèdent dans les quatre premiers jours post-traumatiques [6].

Finalement, 75 % des donneurs d'organes potentiels britanniques en état de mort cérébrale sur traumatisme crânien se trouvaient avoir une dysfonction pulmonaire attribuée à l'œdème pulmonaire neurogène contre-indiquant une transplantation [7].

**Mécanismes de l'œdème pulmonaire neurogène**

La cause exacte de l'œdème pulmonaire neurogène reste discutée malgré la multitude des études cliniques et expérimentales [5]. Deux théories ont été avancées pour expliquer la survenue de cette pathologie dans les suites d'une agression aiguë du système nerveux central :

- l'hypothèse hémodynamique ;
- la théorie lésionnelle ou « *Blast theory* ».

Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'atteinte cardiaque associée à l'œdème pulmonaire neurogène aussi bien sur le plan fonctionnel (modifications électriques, troubles de la cinétique segmentaire ou globale, modifications hémodynamiques) que sur le plan histologique (dégénérescence des myofibrilles, myocytolyse ...).

### Hypothèse hémodynamique

Cette théorie a été avancée pour la première fois par en 1976 [8]. Selon cette théorie, l'augmentation de la pression intracrânienne est responsable d'une décharge massive et brutale de catécholamines qui entraîne une augmentation importante et transitoire des résistances vasculaires systémiques ainsi qu'une vasoconstriction pulmonaire [9]. La conséquence de ces troubles hémodynamiques est une redistribution sanguine d'une circulation à haute pression qu'est la circulation systémique vers une circulation à basse pression qu'est la circulation pulmonaire [8,10,11], ce qui favorise la survenue de l'œdème pulmonaire (Fig. 1).

Cette hypothèse a été supportée par des études hémodynamiques invasives chez des patients ayant présenté un œdème pulmonaire neurogène dans les suites d'une hémorragie intracrânienne et chez qui l'on montrait une

augmentation transitoire de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) et de la pression artérielle pulmonaire (PAP) [12]. Certaines expérimentations animales plaident également en faveur de cette théorie. En effet, la réalisation d'une étude hémodynamique invasive chez des chiens ou chez des rats suite à la provocation d'une augmentation de la pression intracrânienne par une injection intraventriculaire de fibrine a abouti à des résultats similaires (augmentation de la PAP et de la PAPO) [13]. Selon cette théorie, la décharge massive et brutale des catécholamines sera à l'origine d'un œdème pulmonaire de nature hémodynamique généralement transitoire. La pérennisation de cet œdème pulmonaire pourrait s'expliquer par une atteinte de l'intégrité de la membrane alvéolocapillaire liée aux pressions vasculaires pulmonaires très élevées, avec issue d'un liquide d'œdème exsudatif (dont la teneur en protéines peut excéder 70%) passant du secteur vasculaire vers les alvéoles pulmonaires [12].

Cependant, cette théorie nous semble insuffisante. En effet, elle n'arrive pas à expliquer les constatations observées dans certaines études telles que : l'hypocontractilité myocardique diffuse [14], les anomalies de la cinétique segmentaire [3], la dysfonction diastolique [15] et les lésions anatomopathologiques du myocarde et du parenchyme pulmonaire [14,16].

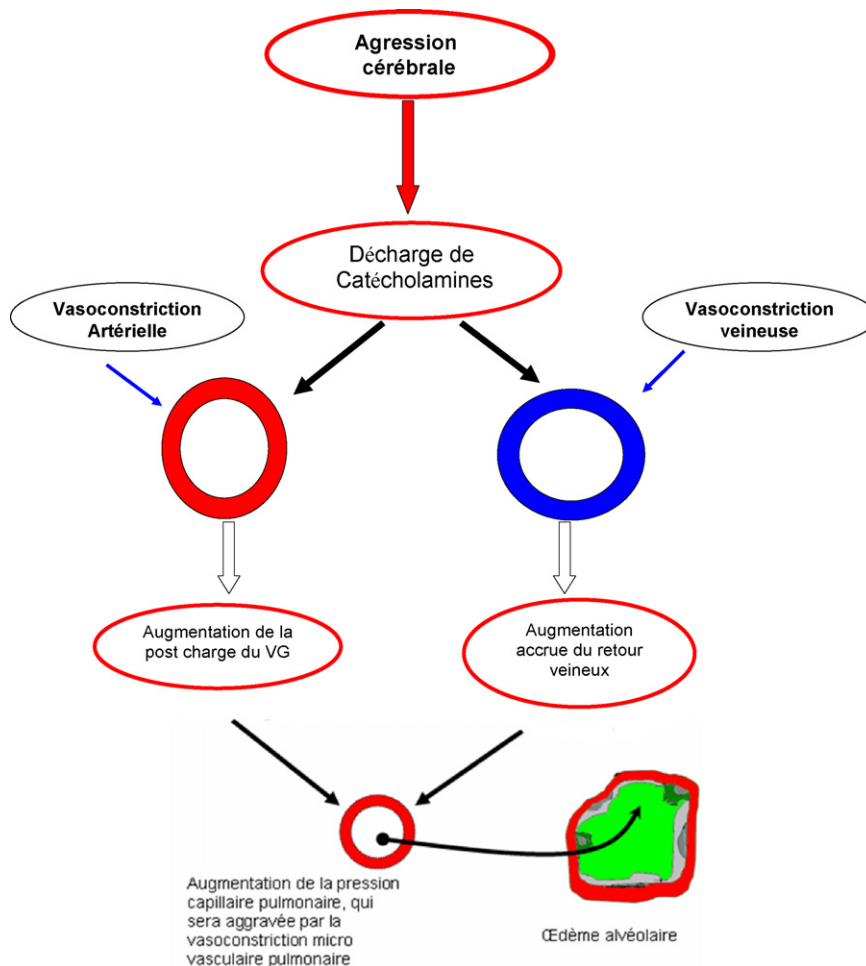


Figure 1 Schéma récapitulatif de l'hypothèse hémodynamique.

## La théorie lésionnelle

Cette théorie a été évoquée par plusieurs auteurs [10]. En effet, pour ces auteurs les modifications hémodynamiques ne peuvent pas, à elles seules, expliquer toutes les constatations cliniques et expérimentales rapportées au cours de l'œdème pulmonaire neurogène. Cette hypothèse a été supportée par plusieurs études hémodynamiques et histologiques.

### Études hémodynamiques

Plusieurs études n'ont pas rapporté des anomalies hémodynamiques telles que augmentation de la PAP ou de la PAPO [17]. Dans l'une de ces études, Mackersie et al. [18] ont mesuré l'eau extravasculaire pulmonaire chez 18 patients ayant présenté une hémorragie méningée spontanée. Neuf patients avaient un œdème pulmonaire neurogène avec PAPO normale évoquant ainsi une augmentation de la perméabilité capillaire. Une PAPO normale ne permet cependant pas d'exclure un œdème pulmonaire de nature cardiogénique. En effet, l'œdème pulmonaire cardiogénique résulte d'une élévation de la pression hydrostatique du capillaire pulmonaire faisant suite à l'élévation de la pression de remplissage du ventricule gauche. Le liquide qui passe à travers les capillaires pulmonaires peut atteindre jusqu'à 50% du volume plasmatique [19]. Il s'agit d'un liquide transudatif pauvre en protides [19]. Ainsi, la filtration d'une grande quantité d'un liquide hypo-oncotique vers les poumons entraîne une réduction du volume plasmatique pouvant aboutir à une baisse de la PAPO [19]. Une valeur basse isolée de la PAPO ne représente donc pas toujours un bon indice d'œdème pulmonaire non cardiogénique.

### Analyse du liquide de l'œdème pulmonaire

L'atteinte de l'intégrité de la membrane alvéolocapillaire a été également évoquée devant la constatation d'un liquide d'œdème riche en protéines [9].

### Études histologiques

Cette hypothèse a été supportée par l'étude expérimentale de Erkan Yildirim et al. [20]. Dans cette étude, les auteurs ont rapporté des anomalies micro-structurales pulmonaires (apparition d'un œdème intracellulaire portant sur les pneumocytes II) dès la deuxième heure post-traumatique chez des rats soumis à un traumatisme crânien. Ces anomalies deviennent importantes à h24 post-traumatique avec apparition de vacuoles intracytoplasmiques et d'un œdème portant sur les différents organites intracellulaires (appareil de Golgi, réticulum endoplasmique et mitochondries).

Dans l'une de leurs expérimentations animales, Maron et al. [21] ont essayé d'étudier les effets d'une augmentation transitoire de la pression capillaire transmurale sur le coefficient de réflexion ainsi que sur l'indice de perméabilité de la paroi capillaire et d'étudier les conséquences histologiques de ces modifications chez six chiens ventilés et anesthésiés. Ces expérimentations ont montré une augmentation de l'indice de perméabilité et une baisse du coefficient de réflexion par rapport au groupe témoin. L'étude histologique a montré la présence d'un œdème interstitiel avec présence de globules rouges au niveau de l'interstitium et des granulocytes au niveau des espaces alvéolaires.

L'atteinte de l'intégrité de la membrane alvéolocapillaire pourrait s'expliquer par :

- l'action de certains médiateurs : les lésions observées peuvent être en rapport avec la libération d'autres médiateurs tels que l'histamine, l'endorphine, la bradykinine... [22]. Ces molécules sont responsables d'une augmentation du nombre et du diamètre des porosités endothéliales favorisant ainsi l'augmentation de la perméabilité capillaire ;
- une augmentation des pressions pulmonaires : cette augmentation peut être tellement importante qu'elle pourrait provoquer une atteinte de l'intégrité de la membrane alvéolocapillaire [22] avec issue d'un liquide d'œdème dont la teneur en protides peut excéder 70% de la valeur de la protidémie [12] ;
- l'action du neuropeptide Y (NPY) : le NPY est un polypeptide qui comporte 36 acides aminés qui interagissent avec plusieurs récepteurs entraînant des effets physiologiques multiples tels que la vasoconstriction et l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs par les fibres présynaptiques [23]. Ce polypeptide entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire au niveau de la circulation pulmonaire surtout en cas d'une élévation associée des pressions capillaires pulmonaires, fréquemment observée au cours de l'œdème pulmonaire neurogène [24]. La noradrénaline renforce l'action du NPY à travers l'effet  $\alpha$  sur les cellules endothéliales de la membrane alvéolocapillaire. Ainsi, la stimulation sympathique qui implique la libération de la noradrénaline et du NPY pourrait être responsable de l'augmentation de l'eau extravasculaire pulmonaire [24].

## Atteinte cardiaque et œdème pulmonaire neurogène

L'atteinte cardiaque secondaire à une hémorragie intracrânienne est reconnue depuis plus d'un siècle [17]. En effet, l'une des conséquences initiales de toute agression cérébrale (traumatisme crânien ou autre) est l'activation d'une cascade de réactions aboutissant à une activation excessive du système sympathique pouvant être délétère pour le myocarde [25].

Cette atteinte cardiaque chez les patients ayant une agression du système nerveux central a été constatée dans diverses études :

### Études électrocardiographiques

Au niveau cardiaque, toute agression cérébrale quelle que soit sa nature peut être à l'origine de troubles du rythme, de la repolarisation et même de la conduction. Les troubles électriques décrits dans la littérature sont variables allant de la bradycardie sinusale à la fibrillation ventriculaire fatale [26]. Ces anomalies sont souvent réversibles même si elles peuvent persister pendant quelques semaines [26]. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont [26] :

- les troubles du rythme : ces troubles peuvent apparaître durant la première semaine faisant suite une agression cérébrale dans 35% des cas [26]. Souvent, il s'agit d'une bradycardie ou d'une tachycardie sinusale met-

tant rarement en jeu le pronostic vital. Cependant, une tachycardie ventriculaire, une torsade de pointe, une fibrillation ventriculaire et même une asystolie peuvent être observées dans 5% des cas [26,27]. Ces troubles du rythme sont associés à un état de choc dans 40% des cas [26,27];

- les troubles de la repolarisation : des anomalies de l'onde «T» et du segment «ST» pouvant mimer un infarctus du myocarde sans véritables lésions coronaires sur les pièces d'autopsie sont souvent retrouvées [26–28]. Les anomalies du segment «ST» sont rencontrées chez 15 à 51% des patients, les anomalies de l'onde «T» sont rencontrées dans 12 à 92% des cas alors que des ondes «U» sont observées dans 4 à 47% des malades ayant présenté une hémorragie méningée [26–28];
- les troubles de la conduction : un allongement de l'intervalle «QT» peut être observé dans 11 à 66% des cas [26,29].

Ces anomalies électriques sont surtout observées au cours des premières heures faisant suite à l'agression initiale. En effet, selon une étude menée par Pasquale et al. [28] portant sur une population ayant présenté une hémorragie méningée, 90% des patients présentaient déjà des perturbations électriques durant les premières 48 heures. Cependant, ces anomalies électriques peuvent survenir un peu plus tardivement [26].

La valeur pronostique de ces perturbations électrocardiographiques n'est pas bien établie. La majorité des études antérieures n'ont pas abouti à des résultats univoques. Selon une étude menée par Zaroff et al. [29] chez 58 patients ayant présenté une hémorragie méningée, il semble que ces anomalies électriques ne constituent pas un facteur prédictif de la mortalité. De même, il n'existe aucune corrélation entre les anomalies électriques, d'une part, et la sévérité des lésions myocardiques observées sur les coupes histologiques ou la dépression de la contraction myocardique objectivée par l'échocardiographie, d'autre part [26].

Plusieurs causes sont à l'origine de ces anomalies :

- l'hypomagnésémie inférieure à 0,70 mmol/L souvent retrouvée chez les patients présentant une agression cérébrale [30];
- les décharges de catécholamines [31]. Il existe une corrélation significative entre les taux des catécholamines et l'importance des signes électriques [31];
- une atteinte corticale : les lésions corticales touchant l'insula peuvent être à l'origine d'arythmies [31];
- les troubles métaboliques et/ou ioniques (dyskaliémies et dyscalcémies) [31].

Dans notre étude [16], un ECG a été pratiqué chez six patients. Les anomalies que nous avons observées sont : une tachycardie sinusale avec une fréquence cardiaque  $\geq 120$  cycles par minute (six patients). Un bloc de branche droit (trois patients). Un sous-décalage de «ST» (un patient) et une inversion de l'onde «T» (un patient).

#### Les anomalies échocardiographiques

Chez les patients ayant un œdème pulmonaire neurogène, la défaillance de la pompe cardiaque associée à une baisse

du débit cardiaque n'est pas fréquente mais elle peut être fatale [31]. Cette «sidération» myocardique, souvent soudaine et inattendue, a été décrite dans quelques séries d'hémorragie méningée [22] où on a incriminé la décharge de catécholamines comme agent causal.

Peu d'études échographiques ont été réalisées pour objectiver cette dysfonction systolique du ventricule gauche secondaire à une agression cérébrale. Ce sont surtout des expérimentations animales qui ont montré cette atteinte myocardique suite à une agression du système nerveux central, particulièrement à la suite d'une hémorragie méningée. En effet, la provocation d'une hémorragie méningée chez neuf chiens était responsable d'anomalies de la cinétique segmentaire, voire au maximum d'hypokinésie globale du ventricule gauche [32]. Dans les rares études échographiques humaines portant sur des cas isolés d'hémorragie méningée, des anomalies similaires ont été constatées [33,34] avec une fraction d'éjection du ventricule gauche pouvant descendre jusqu'à 17% [34].

En plus de cette dysfonction systolique, une altération de la fonction diastolique a été rapportée chez les patients ayant un œdème pulmonaire neurogène. Dans une étude incluant 25 patients ayant un œdème pulmonaire neurogène (secondaire à une hémorragie méningée), Kopelnik [15] a constaté une altération de la fonction diastolique dans 84% des cas, alors qu'une altération de la fonction systolique a été observée dans 36% des cas.

Dans notre étude [16], l'échographie cardiaque a été réalisée chez trois malades (sous inotrope positif) et a montré : une hypokinésie globale avec une fraction d'éjection systolique basse chez deux patients et des anomalies de la compliance du VG avec une fraction d'éjection systolique à 60% chez un patient. Une échographie de contrôle a été réalisée pour deux patients et s'est révélée normale dans les deux cas [16].

#### Les anomalies scintigraphiques

Peu d'études se sont intéressées aux anomalies de la perfusion myocardique en se basant sur les données de la scintigraphie myocardique. À notre connaissance, une seule étude a été réalisée dans ce contexte : chez 19 malades ayant présenté une hémorragie méningée, la scintigraphie myocardique au thallium-201 a objectivé une hypofixation segmentaire de la molécule radioactive chez six de ces patients témoignant d'anomalies de la perfusion myocardique [35].

#### Modifications hémodynamiques

Suite à une hémorragie intracérébrale, les manifestations hémodynamiques secondaires à une atteinte cardiaque peuvent apparaître simultanément ou indépendamment de l'œdème pulmonaire neurogène [16,17,22]. Selon une étude rétrospective récente ayant inclus 16 cas d'œdème pulmonaire neurogène secondaire à une hémorragie méningée [36], tous sous ventilation mécanique et comprenant quatre patients sous catécholamines, le profil hémodynamique a été caractérisé par une pression artérielle moyenne à 84 mmHg avec des extrêmes allant de 74 à 104 mmHg, une PAP moyenne à 29 mmHg avec des extrêmes allant de 14 à 44 mmHg, un débit cardiaque indexé bas à 2,5 l/min/m<sup>2</sup> avec des extrêmes allant de 1,6 à 4,5 l/min/m<sup>2</sup>. La PVC moyenne

était à 10 mmHg avec des extrêmes allant de 1 à 29 alors que la PAPO était l'objet de variations importantes allant de 5 mmHg à 29 mmHg. La plupart de ces patients avaient un travail ventriculaire gauche indexé (IWVG) bas témoignant d'une défaillance systolique et des résistances vasculaires pulmonaires indexées élevées témoignant d'une HTAP associée.

Dans une autre étude ayant inclus cinq cas d'œdème pulmonaire neurogène secondaire à une hémorragie méningée, les mesures hémodynamiques ont montré un débit cardiaque indexé variable (mais diminué dans tous les cas) entre 1,9 et 3 l/min/m<sup>2</sup>, une PAPO augmentée avec une exploration échographique concomitante qui montre une fraction d'éjection du ventricule gauche basse (variable entre 20 et 35 %) [37].

L'interprétation des données de l'ensemble de ces études doit être prudente. En effet, elle ne porte que sur des séries limitées de patients ; de plus, le délai exact de la réalisation de ces explorations par rapport à l'apparition de l'hémorragie méningée n'a pas été précisé.

### Lésions histologiques myocardiques

Plusieurs études expérimentales et humaines ont rapporté des lésions histologiques dues aux catécholamines au niveau myocardique. Des expérimentations effectuées sur des chiens ont démontré que l'augmentation du taux plasmatique des catécholamines secondaire à la provocation d'une hémorragie méningée est responsable de lésions myocardiques qui sont observées quatre heures après l'agression cérébrale initiale [32]. D'autres études ont décrit des anomalies des bandes de contraction qui apparaissent dans les cinq minutes faisant suite à l'administration de catécholamines [38]. Ces anomalies sont plus importantes au niveau des apex ventriculaires et au niveau du sous endocarde [38].

Une dégénérescence des myocytes associée à la constitution de zones de nécrose focale a été également rapportée chez les patients qui décèdent dans les suites d'une hémorragie méningée [39]. Dans une autre série de 54 malades [40], une infiltration myocardique par des cellules inflammatoires ainsi que l'apparition de zones de suffusions hémorragiques ont été également décrites. L'étude ultrastructurale de ces prélèvements montrait une désorganisation des filaments d'actine avec vacuolisation du réticulum sarcoplasmique.

Dans notre étude [16], la biopsie myocardique a été réalisée chez quatre patients. Elle a montré un œdème myocardique de type interstitiel dans tous les cas.

## Mécanismes de l'atteinte cardiaque

### Rôle des catécholamines

Le rôle des catécholamines dans la genèse de l'œdème pulmonaire neurogène est bien démontré [17]. Les dosages de catécholamines, effectués chez des patients ayant présenté un œdème pulmonaire neurogène dans les suites d'une agression cérébrale telle que l'hémorragie méningée ont démontré une augmentation rapide du taux plasmatique des catécholamines pouvant atteindre 1200 fois la normale pour l'adrénaline, 145 fois la normale pour la noradrénaline et 35 fois pour la dopamine [41]. Cette augmentation peut

persister pendant dix jours [41] ce qui explique le fait que l'œdème pulmonaire neurogène puisse survenir à n'importe quel moment durant les 14 jours faisant suite à l'agression cérébrale initiale.

Les conséquences de cet orage catécholaminergique peuvent être particulièrement néfastes pour le myocarde. En effet, des études humaines ainsi que des expérimentations animales ont montré que l'orage adrénérgique entraîne des lésions myocardiques [32]. Ces lésions ont été constatées en microscopie électronique dans les premières cinq minutes faisant suite à l'administration de la noradrénaline : anomalies des bandes de contraction, myocytolyse, zones de suffusions hémorragiques, etc. L'atteinte myocardique porte surtout sur les zones sous endocardiques, particulièrement apicales [38].

Le mécanisme exact expliquant l'association entre l'activité excessive du système sympathique et la « sidération myocardique » n'est pas bien établi. Plusieurs hypothèses ont été avancées :

- la libération massive des catécholamines serait à l'origine d'un spasme des artères coronaires en dehors de toute atteinte coronaire antérieure ;
- les catécholamines auraient une action directe sur le myocarde. En effet, l'augmentation du taux de catécholamines induit une activation de l'adényl cyclase responsable d'une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium expliquant la nécrose des bandes de contraction et l'installation ultérieure de zones de nécrose de coagulation [42]. Cette hypothèse est confortée par des expérimentations cellulaires : la mise en culture de cellules myocardiques en présence d'une concentration élevée d'adrénaline ou de noradrénaline entraîne une baisse de l'activité des récepteurs bêta adrénérgiques, une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium ainsi qu'une augmentation de la production de radicaux libres d'oxygène [42] ;
- l'augmentation du métabolisme des cellules myocardiques par stimulation sympathique excessive avec augmentation de la consommation cellulaire en oxygène. Cela va favoriser l'utilisation du glucose par métabolisme anaérobie et l'appauvrissement des cellules myocardiques en glycogène qui est non seulement un élément énergétique fondamental pour le bon fonctionnement de la cellule myocardique [43], mais aussi un élément protecteur contre la détérioration mécanique du muscle cardiaque suite à l'anoxie [43].

### Rôle des lésions hypothalamiques et médullaires

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs déclenchants de cette stimulation excessive du système sympathique. Dans la majorité des cas rapportés d'œdème pulmonaire neurogène, le site exact de la lésion du système nerveux central n'a pas été précisé. Peu d'études animales et humaines ont avancé l'hypothèse que l'œdème pulmonaire neurogène pourrait être secondaire à des lésions hypothalamiques ou médullaires [44].

Dans une étude portant sur les résultats de l'autopsie de 54 patients [40] décédés d'hémorragie méningée, 49 patients présentaient des lésions microscopiques de

l'hypothalamus à type d'infarctissement et de suffusions hémorragiques. Parmi ces 49 patients, 42 présentaient des lésions myocardiques spécifiques des catécholamines [40] laissant suggérer que ces lésions hypothalamiques sont impliquées dans cette décharge de catécholamines.

L'œdème pulmonaire neurogène a été également observé dans la suite d'une atteinte médullaire particulièrement de nature traumatique (fracture – dislocation, hernie discale, compression médullaire...) [45]. La survenue de cette complication a été rattachée soit aux lésions primaires, soit aux lésions secondaires qui résultent de l'extension des phénomènes inflammatoires et ischémiques vers les régions saines de la moelle [45].

### Rôle des cytokines

L'agression cérébrale importante est souvent accompagnée d'une réaction inflammatoire majeure [46]. Cette réponse inflammatoire est initiée par la libération de cytokines avec infiltration tissulaire par des leucocytes polymorphonucléaires [46]. Certaines cytokines exercent un effet pro-inflammatoire (IL1, IL6, INF  $\gamma$  et TNF  $\alpha$ ) alors que d'autres exercent un effet anti-inflammatoire (IL4 et IL10) [46,47].

Les mécanismes d'action de ces cytokines sur le système cardiovasculaire sont multiples :

- certaines cytokines telles que le TNF alpha, IL1, IL2, IL6, IL8 et le PAF dépriment l'activité myocardique [46,47]. Ces cytokines ont une action directe sur les myocytes en diminuant leur contractilité [46,47] ;
- certaines cytokines provoquent une augmentation de la production du monoxyde d'azote (NO) en stimulant la NO synthétase [47,48], entraînant, d'une part, une réduction de la concentration du calcium intracellulaire et, d'autre part, une libération de radicaux libres d'oxygène aboutissant à une diminution de la contractilité ventriculaire [47,48] ;
- les cytokines jouent également un rôle important dans l'activation d'un certain nombre de cellules, comme les cellules endothéliales, les myocytes, les monocytes ou les macrophages. Les cellules endothéliales et les myocytes activés synthétisent alors du NO, mais aussi les chémokines, responsables de l'activation des leucocytes et de leur adhésion à l'intérieur des vaisseaux coronaires. Cela peut aboutir à une ischémie myocardique et à une diminution de la contractilité biventriculaire [47,48].

### Rôle de l'hyperglycémie

L'hyperglycémie est fréquemment observée lors des agressions cérébrales [8]. Elle peut altérer la fonction myocardique. Les anomalies myocardiques associées à l'hyperglycémie peuvent être dues soit à des phénomènes ischémiques avec des microthrombi ou à des anomalies du fonctionnement cellulaire liées à un dysfonctionnement hormonal.

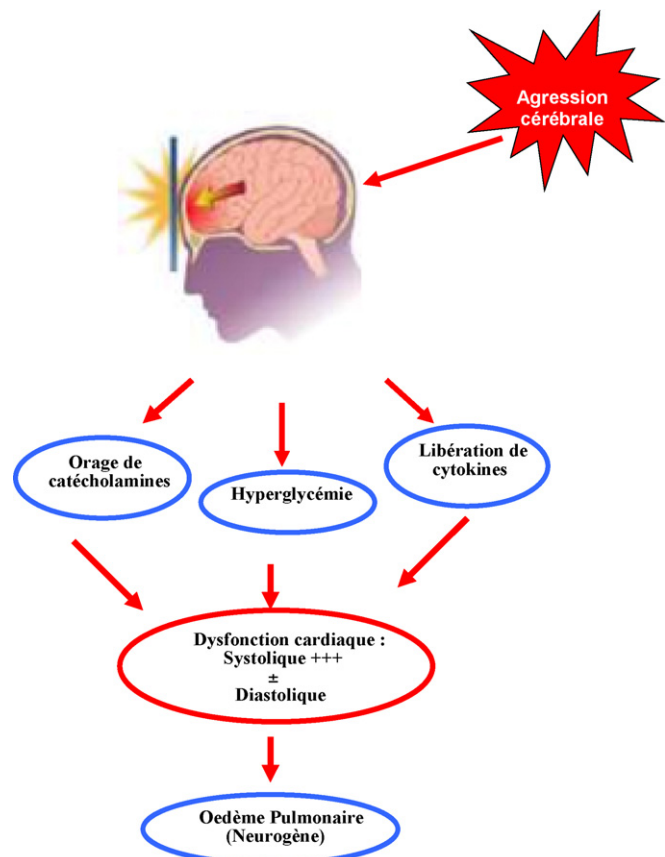
### Rôle du dysfonctionnement hormonal

Chez les patients ayant une agression cérébrale grave, les causes de détresse respiratoire sont multiples. L'agression

cérébrale constitue un état de stress important responsable d'une augmentation de la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes associée à une insulino-résistance. Ces hormones entraînent une production accrue d'acides gras libres qui sont particulièrement toxiques pour le myocarde en provoquant des perturbations des mouvements du calcium et des troubles du rythme cardiaque [48].

Ainsi cette association résistance à l'insuline et détresse respiratoire va limiter l'utilisation du glucose par voie aérobie et stimuler le métabolisme anaérobie du glucose dans la cellule myocardique, altérant alors son fonctionnement normal. Cette résistance à l'insuline ainsi que la stimulation des hormones hyperglycémiantes (glucagon, cortisol...) vont stimuler la glycogénolyse, entraînant l'appauvrissement des cellules myocardiques en glycogène qui est non seulement un élément énergétique fondamental pour le bon fonctionnement de la cellule myocardique [43], mais aussi un élément protecteur contre la détérioration mécanique du muscle cardiaque liée à l'anoxie [43].

Finalement, il a été démontré que l'hyperglycémie peut provoquer la sécrétion d'endothéline-1 par les cellules myocardiques [48], ce qui entraîne une accumulation du calcium



**Figure 2** Schéma récapitulatif des mécanismes de l'atteinte cardiaque. Toute agression cérébrale sévère entraîne une décharge de catécholamines, une hyperglycémie et une libération massive de cytokines. Ces différentes perturbations biologiques entraînent comme conséquence une dysfonction cardiaque essentiellement systolique  $\pm$  diastolique aboutissant à un œdème pulmonaire neurogène.

à l'intérieur de la cellule myocardique et peut aboutir à une perturbation de la contractilité myocardique [48].

### Rôle des phénomènes ischémiques

Il a été démontré que l'hyperglycémie stimule les plaquettes, entraîne une sécrétion de thromboglobuline et permet une activation des cascades de la coagulation avec formation de microthrombi aggravant la dysfonction cardiaque [48].

*L'atteinte cardiaque secondaire à une agression cérébrale, évoquée sur des études électrocardiographiques, scintigraphiques et hémodynamiques invasives a été confirmée par des études échocardiographiques et histologiques. Les mécanismes de cette atteinte sont multiples (Fig. 2).*

### Prise en charge thérapeutique de l'œdème pulmonaire neurogène

La prise en charge thérapeutique de l'œdème pulmonaire neurogène doit être rapide et appropriée et cela pour au moins deux raisons [37] :

- l'hypoxie constitue une agression cérébrale secondaire qui peut aggraver des lésions préexistantes ;

- l'atteinte cardiaque est souvent transitoire et réversible ce qui fait qu'un traitement adéquat rapidement instauré peut améliorer le pronostic des malades [37].

La prise en charge thérapeutique comporte deux volets :

- le traitement de l'œdème pulmonaire neurogène :
  - par l'apport de l'oxygène, voire même parfois le recours à la ventilation mécanique dont le but de maintenir une bonne oxygénation tissulaire et cellulaire,
  - le recours à un support inotrope positif : la dobutamine qui est un agent synthétique de catécholamines a particulièrement prouvé son efficacité dans la prise en charge de l'œdème pulmonaire neurogène en augmentant le débit cardiaque tout en abaissant les résistances vasculaires systémiques [16,17,36],
  - l'utilisation d'agents  $\alpha$  bloquants tels que la phentolamine ou bien d'agent  $\beta$  bloquants tel que le propranolol chez les patients présentant une agression du système nerveux central ont été proposés par certains auteurs [49]. Cependant, les résultats de notre étude n'encouragent pas l'utilisation de ces traitements [16]. En effet, la plupart de nos patients ont également présenté une instabilité hémodynamique nécessitant le recours à un traitement vasopresseur ;

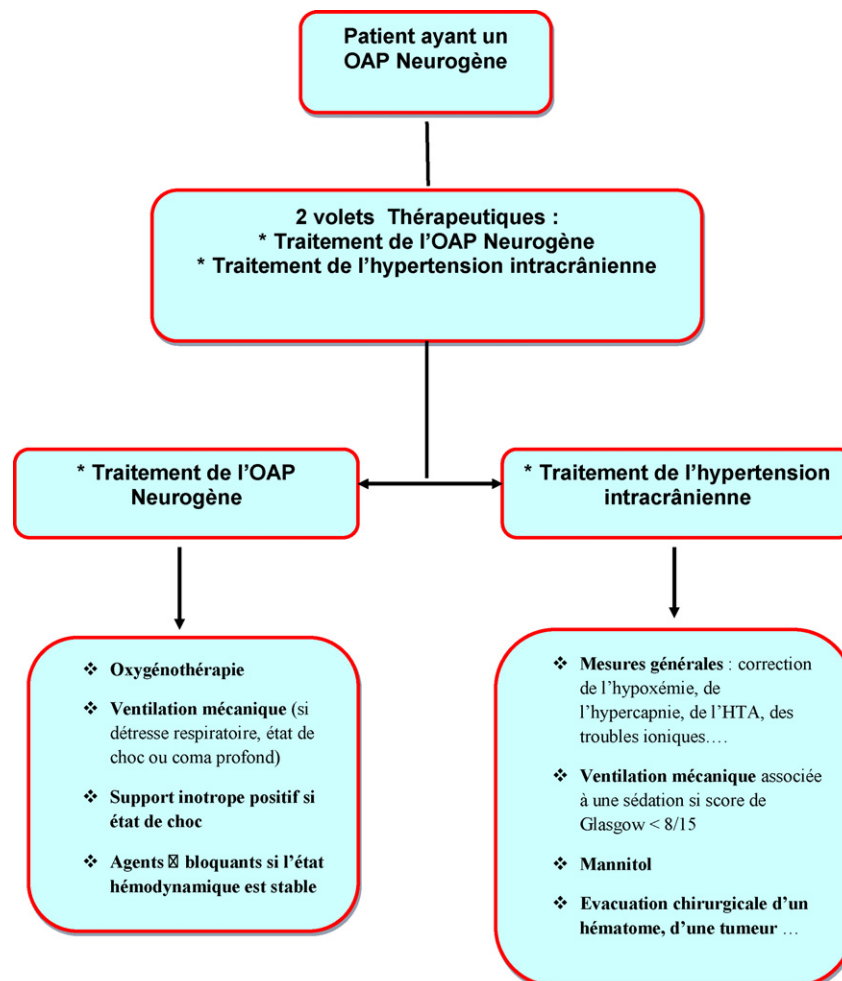


Figure 3 Démarche thérapeutique devant un OAP neurogène.



- le traitement de l'hypertension intracrânienne : les traitements visant à maintenir une pression de perfusion cérébrale adéquate sortent du cadre de cet article. La Fig. 3 récapitule la démarche thérapeutique devant un œdème pulmonaire neurogène.

## Pronostic

Le pronostic des patients présentant un œdème pulmonaire neurogène dans les suites d'une agression cérébrale est très difficile à évaluer pour plusieurs raisons : d'une part, l'œdème pulmonaire neurogène est une affection qui est souvent non diagnostiquée [1], surtout dans les suite d'un traumatisme crânien et, d'autre part, le pronostic dépend en grande partie de la sévérité des lésions du système nerveux central. Dans une revue de la littérature portant sur les études qui se sont intéressées à la survenue d'un œdème pulmonaire neurogène publiées jusqu'en septembre 2004 [50], le taux de mortalité globale a été estimé à 19% ; cependant, seuls 9,5% décèdent directement de l'œdème pulmonaire neurogène alors que la cause de décès retenue pour les autres patients était variable (pneumopathie nosocomiale, hémorragie méningée...).

L'œdème pulmonaire neurogène évolue souvent favorablement lorsqu'il est rapidement pris en charge. La guérison a été obtenue en 24 heures après l'apparition de la symptomatologie initiale dans 33% des cas, en 72 heures dans 19% des cas et en plus de trois jours dans 48% des cas [1].

Selon une étude américaine [7], 32% des patients qui décèdent dans les suites immédiates d'un traumatisme crânien et 50% des patients qui décèdent dans les 96 heures post-traumatiques présentent un œdème pulmonaire neurogène. Dans une autre série vietnamienne [17], 85% des soldats qui décèdent immédiatement suite à un traumatisme crânien balistique avaient un œdème pulmonaire neurogène.

En conclusion, l'œdème pulmonaire neurogène est une pathologie grave qui compromet le pronostic des patients ayant une agression cérébrale ; cependant, des études prospectives avec une exploration cardiaque exhaustive sont nécessaires afin d'évaluer l'incidence réelle de cette pathologie ainsi que son influence pronostique.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Fontes RB, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, Mandel M, Teixeira MJ. Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:144–50.
- [2] Shanahan WT. Acute pulmonary edema as a complication of epileptic seizures. *N Y Med J* 1908;37:54–6.
- [3] Moutier F. Hypertension et mort par œdème pulmonaire aigu, chez les blessés crânio-encéphaliques. *Presse Med* 1918;26:108–9.
- [4] Weisman SJ. Edema and congestion of the lungs resulting from intracranial hemorrhage. *Surgery* 1939;6:722–9.
- [5] Brambrink AM, Dick WF. Neurogenic pulmonary edema, pathogenesis, clinical picture and therapy. *Anaesthesist* 1997;46:953–63.
- [6] Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, Davis JW, Mackersie RC, Hoyt DB. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. *J Trauma* 1995;39:860–6.
- [7] Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, Burdick MD, Strieter RM, Dark JH, et al. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury (letter). *Lancet* 1999;353:412–3.
- [8] Bredin CP. Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am Rev Respir Dis* 1976;113:405–11.
- [9] Carlson RW, Schaeffer RC, Michaels SG, Weil MH. Pulmonary edema following intracranial hemorrhage. *Chest* 1979;75:731–73.
- [10] David M, Rubin MD. Pulmonary edema associated with child abuse: case reports and review of the literature. *Pediatrics* 2001;108:769–75.
- [11] Nelson AM, McMorrow ME. Neurogenic pulmonary edema. A common complication of central nervous system injury. *Am J Nurs* 2002;102:44–8.
- [12] Fein IA, Rackow EC. Neurogenic pulmonary edema. *Chest* 1982;81:318–320.
- [13] Sarnoff SJ, Sarnoff LC. Neurohemodynamics of pulmonary edema. II. The role of sympathetic pathways in the elevation of pulmonary and systemic vascular pressures following the intracisternal injection of fibrin. *Circulation* 1952;6:51–62.
- [14] White M, Wiechmann RJ, Roden RL, Hagan MB, Wollmering MM, Port JD, et al. Cardiac beta-adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 1995;92:2183–9.
- [15] Kopelnik A, Fisher L, Miss JC, Banki N, Tung P, Lawton MT, et al. Prevalence and implications of diastolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* 2005;3:132–8.
- [16] Bahloul M, Chaari AN, Kallel H, Khabir A, Ayadi A, Charfeddine H, et al. Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction. *Am J Crit Care* 2006;15:462–70.
- [17] Macmillan CS, Grant IS, Andrews PJ. Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid haemorrhage: time for active management? *Intensive Care Med* 2002;28:1012–23.
- [18] Mackersie RC, Christensen JM, Pitts LH, Lewis FR. Pulmonary extravascular fluid accumulation following intracranial injury. *J Trauma* 1983;23:968–75.
- [19] Bahloul M, Bouaziz M, Ben Hamida C, Ksibi H, Rekik N, Chelly H, et al. Value of the plasma protein and hemoglobin concentration in the diagnosis of pulmonary edema in scorpion sting patients. *Intensive Care Med* 2002;28:1600–5.
- [20] Yildirim E, Kaptanoglu E, Ozisik K, Beskonakli E, Okutan O, Sargon MF, et al. Ultrastructural changes in pneumocyte type II cells following traumatic brain injury in rats. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:523–9.
- [21] Maron MB, Fu Z, Mathieu-Costello O, West JB. Effect of high transcapillary pressures on capillary ultrastructure and permeability coefficients in dog lung. *J Appl Physiol* 2001;90:638–48.
- [22] Smith WS, Matthay MA. Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema. *Chest* 1997;111:1326–33.
- [23] Malmstrom RE, Balmer KC, Lundberg JM. The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor antagonist BIBP, 3226, equal effects on vascular responses to exogenous and endogenous NPY in the pig in vivo. *Br J Pharmacol* 1997;121:595–603.
- [24] Hirabayashi A, Nishiwaki K, Shimada Y, Ishikawa N. Role of neuropeptide Y and its receptor subtypes in neurogenic pulmonary edema. *Eur J Pharmacol* 1996;296:297–305.
- [25] Woolf PD, Hamill RW, Lee LA, Cox C, McDonald JV. The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1987;66:872–82.

- [26] Brouwers PJ, Wijdicks EF, Hasan D, Vermeulen M, Wever EF, Frericks H, et al. Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1162–7.
- [27] Maiuri F, Benvenuti D, De Chiara A, Maddalena G, Carandente M, Albi F. Electrocardiographic changes and their prognostic significance in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol (Napoli)* 1984;6:111–6.
- [28] Di Pasquale G, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 1987;59:596–600.
- [29] Zaroff JG, Rordorf GA, Newell JB, Ogilvy CS, Levinson JR. Cardiac outcome in patients with subarachnoid hemorrhage and electrocardiographic abnormalities. *Neurosurgery* 1999;44:34–9.
- [30] Dyckner T. Serum magnesium in acute myocardial infarction. Relation to arrhythmias. *Acta Med Scand* 1980;207:59–66.
- [31] Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Stott AW. Possible role of catecholamines, corticosteroids, and potassium in production of electrocardiographic abnormalities associated with subarachnoid haemorrhage. *Br Heart J* 1974;36:697–706.
- [32] Elrifai AM, Bailes JE, Shih SR, Dianzumba S, Brillman J. Characterization of the cardiac effects of acute subarachnoid hemorrhage in dogs. *Stroke* 1996;27:737–41.
- [33] Raymer K, Choi P. Concurrent subarachnoid haemorrhage and myocardial injury. *Can J Anaesth* 1997;44:515–9.
- [34] Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:548–51.
- [35] Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:636–40.
- [36] Deehan SC, Grant IS. Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: effect of dobutamine. *Intensive Care Med* 1996;22:672–6.
- [37] Parr MJ, Finfer SR, Morgan MK. Reversible cardiogenic shock complicating subarachnoid haemorrhage. *Br Med J* 1996;313:681–3.
- [38] Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. II. Temporal development of isoproterenol-induced contraction band lesions correlated with ECG, hemodynamic and biochemical changes. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:647–56.
- [39] Connor RC. Myocardial damage secondary to brain lesions. *Am Heart J* 1969;78:145–8.
- [40] Doshi R, Neil-Dwyer G. A clinicopathological study of patients following a subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1980;52:295–301.
- [41] Graf CJ, Rossi NP. Catecholamine response to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1978;49:862–8.
- [42] Palac RT, Sumner G, Laird R, O'Rourke DJ. Reversible myocardial dysfunction after traumatic brain injury: mechanisms and implications for heart transplantation. *Prog Transplant* 2003;13:42–6.
- [43] Radha Krishna Murthy K, Vakil AE, Yeolekar ME, Vakil YE. Reversal of metabolic and electrocardiographic changes induced by Indian red scorpion (*Buthus tamulus*) venom by administration of insulin, alpha blocker and sodium bicarbonate. *Indian J Med Res* 1988;88:450–7.
- [44] Brown Jr RH, Beyerl BD, Iseke R, Lavyne MH. Medulla oblongata edema associated with neurogenic pulmonary edema. Case report. *J Neurosurg* 1986;64:494–500.
- [45] Leal Filho MB, Morandin RC, de Almeida AR, Cambiucci EC, Borges G, Gontijo JA, et al. Importance of anesthesia for the genesis of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injury. *Neurosci Lett* 2005;373:165–70.
- [46] Dietrich WD, Chatzipanteli K, Vitarbo E, Wada K, Kinoshita K. The role of inflammatory processes in the pathophysiology and treatment of brain and spinal cord trauma. *Acta Neurochir Suppl* 2004;89:69–74.
- [47] Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999;27:1309–18.
- [48] Bahloul M, Kallel H, Rekik N, Ben Hamida C, Chelly H, Bouaziz M. Atteinte cardiovasculaire lors d'envenimation scorpionique grave : mécanismes et physiopathologie. *Presse Med* 2005;34:115–20.
- [49] Neil-Dwyer G, Walter P, Cruickshank JM, Doshi B, O'Gorman P. Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1978;2:990–2.
- [50] Walder B, Lucian M, Martin R. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and serious cardiopulmonary dysfunction – a systematic review. *Resuscitation* 2005;65:139–48.