

Corticoïdes et œdème cérébral : pour quels patients ?

Damien BOUVIER^{1,2}, Rémy BELLIER¹, Claire DAHYOT-FIZELIER^{1,2,3}.

¹ Anesthésie-réanimation, CHU de Poitiers, ² UFR Médecine-Pharmacie, Université de Poitiers, ³ Inserm U1070, université de Poitiers.

Points essentiels

- Il existe deux types d'œdème cérébral, vasogénique et cytotoxique.
- Les corticoïdes ont une action principalement sur l'œdème vasogénique.
- Le mode d'action des corticoïdes est un effet anti-inflammatoire, une limitation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique ainsi que l'inhibition de la prolifération vasculaire périlésionnelle, responsable d'œdème vasogénique.
- La dexaméthasone est recommandée dans le traitement de la méningo-encéphalite à pneumocoque ou méningocoque chez l'adulte (10mg/6h pendant 4j), et à pneumocoque ou *Haemophilus influenzae* chez le nourrisson ou l'enfant (0,15mg/kg/6h pendant 4j). L'injection de la corticothérapie doit être faite préalablement à l'antibiothérapie pour une efficacité optimale.
- La dexaméthasone est recommandée dans la méningo-encéphalite tuberculeuse mais ne l'est pas dans celle à herpes virus.
- Le traitement par corticoïde conserve une indication pour l'œdème périlésionnel des tumeurs cérébrales, malgré une littérature pauvre. Une tachyphylaxie peut survenir.
- La corticothérapie n'a pas fait la preuve clinique de son efficacité dans le traumatisme crânien, l'AVC hémorragique ou ischémique. Elle n'est donc pas recommandée.
- Les effets secondaires du traitement par corticoïde doivent être connus et surveillés.
- L'arrêt d'un traitement maintenu plus de 2 semaines doit être progressif.

Introduction

L'œdème cérébral survient lors de nombreuses pathologies du système nerveux central (SNC) comme le traumatisme crânien, les méningo-encéphalites, les accidents vasculaires (AVC) ou les tumeurs cérébrales. Cet œdème, responsable d'une augmentation du volume cérébral, mène à une augmentation de la pression intracrânienne (PIC), un défaut de perfusion, une faillite énergétique conduisant à une aggravation de lésions primaires, pouvant aboutir à l'hypertension intracrânienne (HTIC) réfractaire et au décès en quelques heures. Malgré la gravité des conséquences de l'œdème cérébral en clinique, peu de thérapeutiques sont disponibles et pour la plupart, ce sont des traitements symptomatiques de l'HTIC comme les solutions hypertoniques, la dérivation ventriculaire externe, le coma barbiturique ou la craniectomie décompressive (1).

Le développement de traitements antioédémateux cérébraux est un enjeu majeur. Cependant, malgré l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie de cet œdème avec la coexistence fréquente de deux types d'œdèmes, vasogénique et cytotoxique, aucune molécule n'est utilisée en pratique clinique pour le prévenir, et peu pour en limiter ses conséquences. Depuis des travaux expérimentaux prometteurs dans les années 60, la corticothérapie est un des traitements symptomatiques de l'œdème cérébral proposé dans plusieurs pathologies, avec cependant des succès cliniques très controversés.

1- Physiopathologie de l'œdème cérébral

L'œdème cérébral (OC) correspond à une accumulation d'eau et de solutés dans le secteur intracellulaire et/ou extracellulaire cérébral. Bien que de nombreuses classifications d'OC existent, la plus classiquement utilisée est celle proposée par Klatzo qui tient compte du type d'œdème concerné : vasogénique ou cytotoxique. Cette augmentation d'un des trois secteurs cérébraux peut être responsable d'une élévation délétère de la PIC et engendrer des dommages cérébraux irréversibles.

Œdème vasogénique

La plupart des lésions cérébrales (tumeurs cérébrales, processus infectieux, hémorragie intracérébrale, traumatisme crânien...) sont responsables d'œdème vasogénique.

L'OC vasogénique correspond à une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE), qui est d'origine mixte : mécanique par l'augmentation de la pression hydrostatique selon la loi de Frank-Starling et par des mécanismes biochimiques.

La BHE est une barrière anatomique sélective qui permet de filtrer les échanges entre les capillaires et le parenchyme cérébral, faisant du SNC un milieu spécifique séparé du reste de l'organisme et régulant ses échanges. Celle-ci est constituée de trois structures histologiques que sont les jonctions serrées des cellules endothéliales, la membrane basale des capillaires artériels, et les pieds astrocytaires des astrocytes de type I.

Les mécanismes lésionnels responsables de l'altération de la BHE sont multiples. Ceux-ci associent la libération de métalloprotéases sur des phénomènes d'ischémie-reperfusion altérant la membrane basale, la présence d'échanges ioniques (coexistant avec les oedèmes cytotoxiques), ou encore la libération par les cellules endothéliales de médiateurs chimiques tels que le monoxyde d'azote, l'acide arachidonique, la bradykynine ou des radicaux libres pouvant être responsables d'une peroxydation lipidique des membranes cellulaires, majorant la perméabilité microvasculaire et donc l'OC vasogénique. Les lésions cérébrales provoquent une cascade inflammatoire responsable de la libération de cytokines pro-inflammatoires majoritairement par la voie NFκB (IL1, IL6, TNFα..), de molécules d'adhésions leucocytaires telles que celles de la famille CAM ou encore la cascade de l'acide arachidonique, favorisant l'entretien de l'inflammation par le biais de sécrétion de prostaglandines et de leucotriènes (2) .

Enfin, au cours d'une lésion ischémique, l'oedème vasogénique se développerait plusieurs jours après sur néovascularisation périphérique à la zone nécrotique via la sécrétion de facteurs de croissance endothéliale (VEGF)(3). Ce phénomène a été largement décrit dans la néoangiogenèse des tumeurs cérébrales.

La formation d'un OC est rarement isolée, et il est souvent difficile de bien différencier les OC vasogéniques et cytotoxiques de par le caractère concomitant de ces deux types de lésions.

Oedème cytotoxique

L'OC cytotoxique correspond à l'accumulation intracellulaire de composés osmotiquement actifs conduisant non seulement à l'engorgement cellulaire, mais aussi à une altération des gradients ioniques favorisant le passage transmembranaire de fluides depuis l'espace interstitiel.

Au cours de l'ischémie cérébrale, le déficit en ATP conduit dans un premier temps à l'accumulation intracellulaire de sodium par dysfonction de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, puis de chlore afin de maintenir une électroneutralité intracytoplasmique, et l'ouverture d'aquaporines afin de maintenir un équilibre osmotique, majoritairement représentées par la AQP4, augmentées au cours des lésions cérébrales (4). Par ailleurs, le stress oxydatif et les dysfonctions mitochondriales s'ajoutent à la surexpression d'autres médiateurs tels que le glutamate, qui viennent s'ajouter à ces mécanismes et les majorer.

L'accumulation d'eau intracellulaire ne peut expliquer à elle seule l'augmentation du volume cérébral, cette accumulation provenant de liquide interstitiel constituant déjà ce volume. La principale hypothèse est celle d'un œdème cellulaire ionique associé à une altération de la BHE permettant un passage d'eau du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel formant un œdème vasogénique, entretenu par les mécanismes osmotiques responsables de l'œdème cytotoxique (**figure 1**).

La différenciation entre un OC vasogénique et cytotoxique peut se faire par imagerie à résonance magnétique (IRM) *via* l'utilisation du coefficient de diffusion apparente (ADC), qui reflète la mobilité des molécules d'eau dans l'espace interstitiel. Au cours des OC cytotoxiques, l'engorgement cellulaire est responsable d'une diminution de ce coefficient par diminution de l'espace intercellulaire. L'intensité du signal T2 est quant à elle associée à la perméabilité membranaire. Un ADC bas est donc en faveur d'un OC cytotoxique, un signal T2 élevé orienterait pour un OC vasogénique (5).

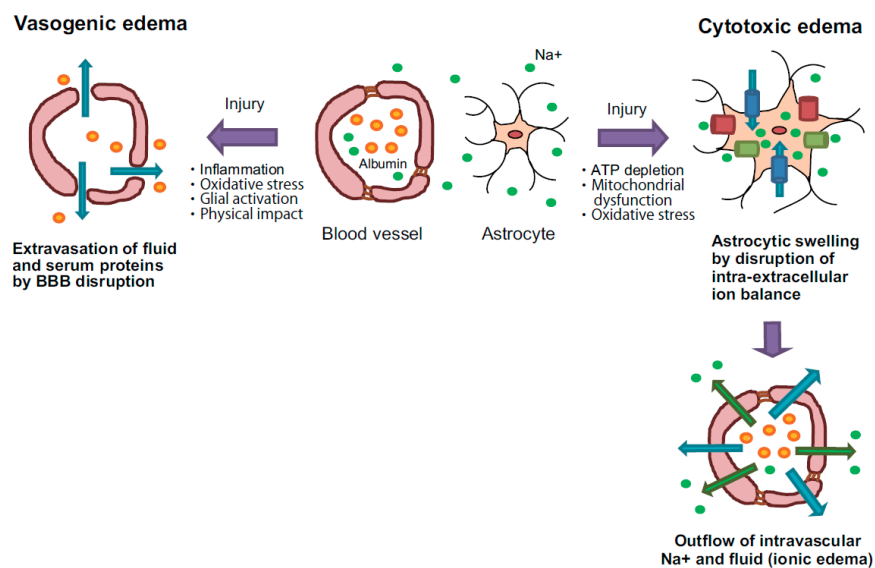


Fig 1. Physiopathologie de l'OC vasogénique et cytotoxique, d'après S Michinaga. (5)

2- Mode d'action des corticoïdes (GC) dans l'œdème cérébral

L'action des GC sur l'inflammation cérébrale est relativement proche de son action systémique, seules diffèrent les cellules immunitaires impliquées, majoritairement représentées par les macrophages en périphérie, et par les astrocytes et les cellules microgliales dans le SNC.

D'un point de vue moléculaire, les GC inhibent la transcription de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires telles que les cytokines IL-1 β , IL-6, TNF α , la synthèse de prostaglandines ou COX2, tout en favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL10, TGF β) (6). Leur potentielle action sur l'œdème vasogénique concerne l'ensemble des composants de la BHE. Les GC limitent les échanges à travers la BHE *via* une augmentation en quantité et en qualité des jonctions serrées des cellules endothéliales, notamment par l'augmentation de la synthèse d'occludine, de claudin-5 ou de ZO-1, principales protéines les constituant. Les GC inhibent l'action des métalloprotéases MMP-9 et TIMP-1 responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire et de la membrane basale capillaire. Enfin, leur action sur les pieds astrocytaires est en cours d'étude, mais la piste de la régulation de l'expression des AQP4 est envisagée.

L'action des GC dans les tumeurs cérébrales est intéressante. Plusieurs études tendent vers une inhibition de la néoangiogenèse par les astrocytes et péricytes en empêchant la transcription d'AP-1 et donc de VEGF. Cette action a non seulement un rôle sur la prolifération tumorale, mais également sur l'altération de la BHE responsable de l'OC vasogénique péri-tumoral. Les autres effets antitumoraux des GC n'orientent pas vers leur action anti-œdémateuse et ne sera donc pas traitée. Il est cependant à noter que les GC peuvent dans certains cas réduire la réponse tumorale à certaines chimiothérapies, causant des effets plus délétères que bénéfiques (7).

La physiopathologie des OC et les mécanismes d'action des GC seraient donc en faveur de leur utilisation dans les OC vasogéniques plus que cytotoxiques. Leur application en clinique a fait l'objet de nombreuses études, et ce pour tout type de lésion cérébrale.

3- Corticoïdes dans l'œdème cérébral : quelles indications ?

a. Tumeurs cérébrales

La corticothérapie périopératoire pour le traitement des tumeurs cérébrales est utilisée depuis environ 60 ans, dans le but de diminuer l'œdème vasogénique péri tumoral et la pression intracrânienne, sans fondement scientifique randomisé contre placebo. Le rationnel de cette thérapeutique repose sur l'amélioration clinique des patients grâce à la diminution de l'œdème cérébral découvert dans les années 1960, confirmé bien plus tard par l'effet de la dexaméthasone sur l'œdème péri tumoral en IRM, et l'inhibition expérimentale de la croissance tumorale (8,9). Cependant, cet effet bénéfique clinique est transitoire et s'épuise en quelques semaines ou mois, laissant place aux effets secondaires fréquents comme l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle. La dexaméthasone a été la plus étudiée, préférée des neuro-oncologues pour son effet glucocorticoïde élevé, ses rares effets minéralocorticoïdes et sa demi-vie prolongée permettant une prise unique journalière. Cependant, la prednisone et méthylprednisolone sont aussi utilisées en pratique clinique. Seules deux études randomisées ont été menées afin de définir la posologie optimale de dexaméthasone dans les métastases cérébrales, l'une confirmant qu'une diminution des doses était possible de 16 mg à 4 mg/j et la seconde ne permettant pas de conclure compte tenu du faible effectif inclus (n=12) (10). Enfin, l'analyse d'une cohorte multicentrique de glioblastomes (n=300) a montré que la corticothérapie était un facteur indépendant de mortalité (11).

Ainsi, peu de preuves dans la littérature permettent de confirmer l'intérêt réel de la corticothérapie dans le traitement de l'œdème péri tumoral. Néanmoins, la réponse clinique chez les patients symptomatiques justifie cette indication dans les recommandations, qui préconisent de débiter à des doses faibles et de les interrompre aussi rapidement que possible (12).

b. Infections du SNC

i. Méningites bactériennes

L'œdème cérébral des méningites bactériennes dérive de plusieurs mécanismes physiopathologiques associant d'une part une cytotoxicité avec des lésions ischémiques et de nécroses avec microthrombi corticaux, et d'autre part la rupture de la BHE avec un œdème vasogénique (13). Les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes ont fait suspecter leur intérêt dans les méningites dans les années 80 et l'utilisation actuelle découle de 2 études

animales. La première qui a montré que la dexaméthasone diminuait le taux de lactate dans le LCR et améliorait la perfusion cérébrale dans un modèle de méningite à pneumocoque chez le lapin, de manière plus importante comparativement à la méthylprednisolone (14). La seconde a montré l'influence du délai d'introduction des corticoïdes par rapport aux antibiotiques, sur la réponse inflammatoire par dosage du pic de TNF α dans le LCR, qui n'était diminué qu'en cas d'administration concomitante des deux traitements dans un modèle de méningite à *Haemophilus influenzae* de type b (15).

Plusieurs études cliniques ont fait suite, et une première méta-analyse en 1997 a conclu que la dexaméthasone diminuait les séquelles auditives des méningites à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque en cas d'administration préalable ou simultanée à la première dose d'antibiotique (16). Plusieurs études randomisées contradictoires sur le critère pronostique pédiatrique et adulte n'ont pas permis de trancher sur l'indication de la corticothérapie dans la méningite, et ont abouti à une méta-analyse en 2010 négative, tant sur le plan de la mortalité que sur le mauvais pronostic neurologique (17). Enfin, dans une méta-analyse de la Cochrane en 2015 sur 25 études randomisées (n=4121 patients), une analyse globale et en sous-groupes était réalisée (18). Cette dernière ne montrait pas de diminution significative de la mortalité dans le bras corticoïdes, ni globalement (17,8% vs 19,9% ; RR=0,90[0,80-1,01]), ni chez l'adulte (RR=0,74[0,53-1,05]). Par contre, les GC diminuaient significativement la perte auditive sévère (RR=0,67[0,51-0,88]), tout type de perte auditive (RR=0,74[0,63-0,87]) et les séquelles neurologiques (RR=0,34[0,69-1,00]). En analyse en sous-groupe, cette significativité n'était retrouvée que pour les pays « développés ». Par ailleurs, dans cette analyse en sous-groupe, la mortalité des méningites à *Streptococcus pneumoniae* était diminuée (RR=0,84[0,72-0,98]), par contre le délai d'injection de la dexaméthasone (avant ou pendant et après l'antibiothérapie) n'avait aucun impact sur la mortalité (RR=0,87[0,69-1,09]). Chez l'enfant, la corticothérapie ne diminuait la perte auditive sévère qu'en cas d'infection à *Haemophilus influenzae* (RR=0,34[0,20-0,59]). Concernant les effets secondaires, seule une augmentation des fièvres récurrentes était associée à la corticothérapie (RR=1,27[1,09-1,47]). Ainsi, cette méta-analyse a montré un effet bénéfique global de la dexaméthasone sur la morbidité auditive et les séquelles neurologiques à court terme sans effet sur la mortalité, excepté pour la méningite à pneumocoque tout âge confondu.

Ainsi, l'indication de la dexaméthasone dans le traitement des méningites bactériennes pourrait encore évoluer. A ce jour, elle est recommandée chez les patients non-immunodéprimés, immédiatement avant ou de façon concomitante à l'antibiothérapie, dans

celles présumées ou documentées à pneumocoque ou méningocoque chez l'adulte (10 mg/6h pendant 4 j), et à pneumocoque ou *Haemophilus influenzae* chez le nourrisson ou l'enfant (0,15 mg/kg/6h pendant 4 j). Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque est mis en évidence chez l'enfant, la dexaméthasone doit être arrêtée.

ii. Encéphalites infectieuses

L'œdème cérébral est également une complication des encéphalites bactériennes et virales, et l'indication a été étudiée notamment dans les méningo-encéphalites tuberculeuses et herpétiques compte tenu de la réponse inflammatoire cliniquement parlante.

Concernant les méningo-encéphalites tuberculeuses, une étude randomisée en double aveugle contre placebo publiée en 2011, a prouvé le bénéfice de la dexaméthasone avec une diminution significative de la mortalité (RR=0,69 [0,52-0,92]), sans effet sur le déficit neurologique séquellaire (19).

Pour l'encéphalite herpétique, la balance bénéfice/risque est sous-tendue par des cas cliniques de réactivation herpétique latente après radiothérapie ou corticothérapie, en contrepartie des bénéfices de la corticothérapie retrouvés chez l'animal ou chez l'homme. En effet, dans une étude rétrospective chez 45 patients, les facteurs de mauvais pronostic retrouvés en analyse multivariée étaient l'âge, le score de Glasgow à l'initiation du traitement par aciclovir et l'absence de corticothérapie associée (20). L'étude GACHE, multicentrique randomisée en double aveugle, est en cours et permettra peut-être d'apporter une réponse à cette problématique (21).

Ainsi, à ce jour la dexaméthasone n'est actuellement recommandée que dans le traitement des méningo-encéphalites tuberculeuses. Son adjonction systématique est requise à la dose de 0,3 à 0,4 mg/kg/j par voie intraveineuse selon la gravité initiale, et une décroissance sur 8 semaines est débutée dès la fin de la première semaine (22).

iii. Abcès

Dans l'abcès d'origine bactérienne, un traitement adjuvant à l'antibiothérapie par corticothérapie est instauré chez 55% des patients traités pour abcès cérébral dans le but de réduire l'œdème périlésionnel (23). Cette pratique fréquente n'est pourtant soutenue par aucun essai clinique prouvant son efficacité. Expérimentalement, une possible diminution de diffusion des antibiotiques dans le SNC a été décrite pour la vancomycine sans effet

cependant sur la ceftriaxone (24). Ainsi, le traitement par corticoïdes en cas d'abcès cérébral doit rester prudent et ne conserver une éventuelle indication qu'en cas de risque d'engagement cérébral et seulement après identification du germe responsable, pour éviter d'aggraver une lésion dont l'antibiothérapie serait inadaptée (25).

Concernant les abcès d'origine mycotique de l'immunodéprimé, aucune indication n'est retenue pour une corticothérapie adjuvante. En effet, une étude multicentrique randomisée en double aveugle chez 451 patients HIV porteurs d'une infection du SNC à cryptocoque a été stoppée devant une augmentation significative de la morbi-mortalité des patients recevant de la dexaméthasone, avec un moins bon pronostic neurologique (OR=0,42[0,25-0,69]) et plus d'infections graves (48 vs 25 patients) (26).

c. Traumatismes

La réduction de l'œdème cérébral d'origine tumorale par la corticothérapie mise en évidence dans les années 1960 a favorisé l'utilisation de ce traitement dans d'autres indications, dont le traumatisme crânien. Des études expérimentales contradictoires ont ensuite été publiées, mais l'amélioration de la fonction motrice dans un modèle murin traumatisé crânien par 30mg/kg de méthylprednisolone d'une part, et une amélioration de la survie avec une réduction de l'œdème cérébral chez le singe par de la dexaméthasone d'autre part, ont conduit à une utilisation des glucocorticoïdes à hautes doses chez l'homme (27,23).

Chez l'homme, là aussi des résultats contradictoires ont été publiés et une méta-analyse sur 13 études randomisées a conclu qu'aucun effet bénéfique ni délétère ne pouvait être exclu (28). Ainsi, les recommandations de la Brain Trauma Foundation concluaient en 2000 qu'il n'y avait aucune indication à la corticothérapie et que ni l'HTIC, ni le pronostic n'étaient améliorés quelle que soit la dose administrée. L'étude CRASH a fait suite à cette controverse avec un début des inclusions en 2001, qui devait inclure 20 000 patients traumatisés crâniens présentant des troubles de la conscience (score de Glasgow à 14 ou moins). Cette étude a été arrêtée après 10 008 inclusions devant une mortalité augmentée à 2 semaines et à 6 mois du traumatisme crânien dans le groupe recevant des corticoïdes (RR 1,18[1,09-1,27]) sans influence de la sévérité, du délai depuis le traumatisme ou encore du type de lésion (29,30).

Ainsi, à ce jour, la corticothérapie n'est pas recommandée dans le traumatisme crânien quelle que soit sa gravité et quelle que soit le type de lésion en cause (1).

d. Accident vasculaire cérébral

Concernant les AVC, qu'ils soient ischémiques ou hémorragiques, la corticothérapie n'est pas recommandée. Pour les AVC ischémiques, une méta-analyse de la Cochrane de 2011 sur 466 patients de 8 études randomisées dont 6 antérieures à 1980 ne retrouvait aucune différence entre le groupe traité et contrôle sur la mortalité à un mois (RR=0,97[0,63-1,47]) et toutes mortalités confondues (RR=0,87[0,57-1,34]) (31). Concernant les AVC hémorragiques avec hématome intra-parenchymateux, les études randomisées sont rares, ne retrouvant pas là non plus de bénéfice à la corticothérapie en termes de pronostic (32).

4- Utilisation pratique et contre-indications

Le terme "corticoïdes" est communément utilisé pour parler des glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes de synthèse sont des médicaments qui dérivent de l'hormone naturelle, le cortisol, développés afin de maximiser les effets glucocorticoïdes et minimiser les effets minéralocorticoïdes. Les glucocorticoïdes agissent sur un grand nombre de métabolismes (métabolismes glucidique, lipidique, protéique, phosphocalcique, équilibre hydroélectrolytique), et leurs effets secondaires sont surtout significatifs pour des durées de traitement prolongées.

Glucocorticoïde	Durée d'action	Effet minéralocorticoïde	Puissance anti-inflammatoire	Équivalence de dose à la prednisone
hydrocortisone (=cortisol)	courte	1	1	20 mg
Cortisone	courte	0,8	0,8	25 mg
prédnisone	intermédiaire	0.8	X4	5 mg
prédnisolone	intermédiaire	0.8	X4	5 mg
méthylprédnisolone	intermédiaire	0.5	X5	4 mg
dexaméthasone	prolongée	0	X25	0,75 mg

Tableau 1.- Effets, durée d'action et équivalence de dose des glucocorticoïdes.

En cas d'initiation d'un traitement à long terme, il est impératif de rechercher les doses efficaces les plus faibles. Le traitement sera également accompagné de mesures préventives visant à limiter certains effets indésirables : régime pauvre en sel, en sucres rapides et riches en protéines, activité physique, apport de calcium-vitamine D voire de biphosphonates dans certains cas, traitement antiulcéreux.

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sont liés à leurs propriétés. Les effets indésirables augmentent de façon **dose dépendante** et **temps dépendant** (au-delà d'une semaine de traitement). Concernant les effets secondaires notables dans un contexte réanimatoire, nous pouvons retenir les risques et conséquences suivants :

- Un risque d'hypokaliémie existe nécessitant une surveillance notamment en cas d'utilisation de médicaments torsadogènes (érythromycine, amiodarone, sotalol, quinidines...) ou de thérapeutiques majorant un risque d'hypokaliémie (diurétique hypokaliémiant, laxatifs, hypothermie...).
- Une rétention hydrosodée et une hypertension artérielle.
- Le risque hémorragique peut être majoré en cas d'association aux anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires.
- Hyperglycémie avec diabète cortico-induit.
- En cas de situation à risque d'ulcère gastroduodéal, il est recommandé d'associer un inhibiteur de la pompe à protons.
- L'association avec des médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) peut abaisser leur concentration.
- Une diminution de la réponse à l'infection augmentant le risque infectieux.
- Amyotrophie, fonte musculaire, rupture tendineuse.
- Un retard de cicatrisation.

L'arrêt d'un traitement maintenu plus de 2 semaines doit être progressif pour permettre une relance étalée de la sécrétion physiologique de la corticosurrénale mise au repos et pour éviter la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë.

Conclusion

De nombreuses pathologies cérébrales sont pourvoyeuses d'œdème cérébral, notamment d'œdème vasogénique. La corticothérapie, de par ses effets anti-inflammatoires sur ce type d'œdème, a été proposée dans plusieurs indications. Les études cliniques menées ont permis de les recommander avec un niveau de preuve satisfaisant dans certaines méningites bactériennes chez l'adulte et l'enfant, les encéphalites tuberculeuses ou encore de les contre-indiquer comme dans le traumatisme crânien. Aucune indication n'est retenue pour les AVC qu'ils soient ischémiques ou hémorragiques. Concernant son indication dans les abcès cérébraux, elle doit rester prudente et limitée aux abcès à risque d'engagement cérébral en l'absence de preuve de son intérêt. Enfin, la corticothérapie reste très largement indiquée dans le traitement de l'œdème pératumoral cérébral devant ses effets cliniques, malgré un bas niveau de preuve dans la littérature. Dans toutes ces indications, les effets secondaires doivent être pris en compte et un sevrage du traitement doit être considéré dès que possible afin de les limiter.

Références

1. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures) [Internet]. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2016 [cité 16 juin 2017]. Disponible sur: <http://sfar.org/prise-en-charge-des-traumatismes-craniens-graves-a-la-phase-precoce/>
2. Stanimirovic D, Satoh K. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2000;10:113-26.
3. Pichiule P, Chávez JC, Xu K, LaManna JC. Vascular endothelial growth factor upregulation in transient global ischemia induced by cardiac arrest and resuscitation in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999;74:83-90.
4. Hu H, Yao H, Zhang W, Zhang L, Ding W, Zhang S, et al. Increased expression of aquaporin-4 in human traumatic brain injury and brain tumors. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005;6:33-7.
5. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci*. 2015;16:9949-75.
6. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun*. 2007;21:259-72.
7. Murayi R, Chittiboina P. Glucocorticoids in the management of peritumoral brain edema: a review of molecular mechanisms. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2016;32:2293-302.
8. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J Lancet*. 1961;81:46-53.
9. Sinha S, Bastin ME, Wardlaw JM, Armitage PA, Whittle IR. Effects of dexamethasone on peritumoural oedematous brain: a DT-MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1632-5.
10. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:103-14.

11. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, Rampling RR, Fumoleau P, Ditttrich C, et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012;48:1176-84.
12. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro-Oncol*. 2015;17:488-504.
13. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15:649-59.
14. Täuber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis*. 1985;151:528-34.
15. Mustafa MM, Ramilo O, Mertsola J, Risser RC, Beutler B, Hansen EJ, et al. Modulation of inflammation and cachectin activity in relation to treatment of experimental *Hemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis*. 1989;160:818-25.
16. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA*. 1997;278:925-31.
17. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2002;360:211-8.
18. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;:CD004405.
19. Török ME, Nguyen DB, Tran THC, Nguyen TBY, Thwaites GE, Hoang TQ, et al. Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents. *PloS One*. 2011;6:e27821.
20. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, et al. Evaluation of

combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1544-9.

21. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, et al. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN45122933]. *BMC Neurol*. 2008;8:40.
22. Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, De Broucker T, Duval X, Fantin B, et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect*. 2017;47:179-94.
23. Kobrine AI, Kempe LG. Studies in head injury. II. Effect of dexamethasone on traumatic brain swelling. *Surg Neurol*. 1973;1:38-42.
24. Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2158-60.
25. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med*. 2014;371:447-56.
26. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi A-BM, Kamali A, Cuc NTK, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 11 févr 2016;374(6):542-54.
27. Hall ED. High-dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head-injured mice. *J Neurosurg*. 1985;62:882-7.
28. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1997;314:1855-9.
29. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2004;364:1321-8.
30. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid

in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet Lond Engl.* 4 juin 2005;365:1957-9.

31. Sandercock PA, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD000064.

32. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 1987;316:1229-33.