

INTERACTION CERVEAU-POUMON

Dr Ségolène Mrozek, Pr Thomas Geeraerts*

*Pôle Anesthésie Réanimation, CHU de Toulouse, Université Paul Sabatier Toulouse 3,
Toulouse, France*

*Auteur correspondant : geeraerts.t@chu-toulouse.fr

Introduction

La survenue d'une atteinte sévère respiratoire est fréquemment rapportée lors d'agression cérébrale aiguë comme le traumatisme crânien grave (TCG), l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) ou l'accident vasculaire ischémique ou hémorragique (AVCI ou AVCH) (1-5). Ces atteintes respiratoires comprennent les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et l'œdème pulmonaire neurogénique (OPN). L'atteinte respiratoire et la mise en place d'une ventilation mécanique constituent des facteurs de risque d'augmentation de la mortalité, de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital et d'aggravation du pronostic neurologique (4-9). La physiopathologie de l'interaction cerveau-poumon est complexe et plusieurs hypothèses ont été proposées avec un intérêt particulier pour le modèle récent de la double agression ou "double hit" (1).

1. Atteintes pulmonaires après agression cérébrale aiguë

Les principales complications pulmonaires des patients cérébrolésés sont les PAVM, le SDRA et l'OPN. Nous ne traiterons pas ici des conséquences directes des traumatismes thoraciques comme les fractures de côtes, les contusions pulmonaires ou les hémopneumothorax. Zygun et al. (6) ont décrit dans une étude observationnelle de 209 patients ayant présenté un TCG la fréquence des différentes atteintes extra-cérébrales. Quarante-vingt-un pourcents des patients ont développé une dysfonction respiratoire (($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)=226-300), avec chez 23% des patients un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$. D'autres études

multicentriques ont également rapporté une incidence élevée de dysfonctions d'organes extracérébraux après TCG (10) ou HSA (11). Ces défaillances d'organes non-neurologiques, particulièrement respiratoire et septiques acquises en réanimation semblent être plus fréquentes chez les patients cérébrolésés que chez les patients sans atteinte neurologique (12).

L'atteinte pulmonaire est donc fréquente et peut aboutir à des conséquences significatives chez ces patients cérébrolésés en affectant directement leur pronostic. La défaillance respiratoire et la mise sous ventilation mécanique sont en effet des facteurs de risque indépendants d'augmentation de la mortalité et d'aggravation du pronostic neurologique chez les patients cérébrolésés (6-9) et sont associées à une augmentation de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (4, 5). Pelosi et al. (13) dans une étude récente observationnelle prospective multicentrique ont évalué le pronostic des patients intubés et ventilés mécaniquement présentant divers atteintes cérébrales (362 patients avec AVCI ou AVCH et 190 patients avec TCG) en les comparant à des patients indemnes de pathologie neurologique. L'atteinte respiratoire était la dysfonction d'organe non-neurologique la plus fréquente. De plus, les patients présentant une atteinte cérébrale et nécessitant une ventilation mécanique avaient une durée de séjour en réanimation et de ventilation mécanique plus importante avec un recours plus fréquent à la trachéotomie, une incidence plus élevée de PNAVM et une mortalité plus importante que les patients "non-neurologiques".

Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)

Les pneumopathies et PAVM sont fréquemment rencontrées chez les patients cérébrolésés de par l'altération du niveau de conscience et les inhalations voire les microinhalations (14). Des facteurs de risque de développement d'une PAVM chez les patients cérébrolésés ont été identifiés tels la polytransfusion, l'âge, l'obésité, le diabète, l'immunodépression, les antécédents de pathologie pulmonaire et le recours aux barbituriques (15). De plus, le recours à la ventilation mécanique, la sédation et l'utilisation de curares, l'administration antérieure d'antibiotiques et l'absence de position proclive durant la ventilation mécanique augmente le risque de survenue d'une PAVM(16). L'immunosuppression induite par l'agression cérébrale participe au développement de pathologies infectieuses (17-20).

L'incidence des PAVM chez les patients présentant un TCG varie de 21% à 60% selon les études (15, 21, 22). Le *Staphylococcus aureus méticilline-sensible* (SAMS) est l'agent pathogène bactérien le plus fréquemment retrouvé lors de PNAVM chez un TCG. Une nutrition entérale précoce et des soins oraux permettraient de diminuer l'incidence des PAVM

en neuroréanimation (22, 23). Pelosi et al. (13) ont rapporté un taux plus élevé de PAVM lors de TCG comparé aux patients ayant présenté un AVCI ou un AVCH et aux patients sans atteinte neurologique.

Cinotti et al. (24) décrivent une incidence de 49% de PAVM au cours d'une analyse rétrospective de 193 patients ayant présenté une HSA et ventilés mécaniquement avec comme agent pathogène le plus fréquent le SAMS. Cette étude ne rapporte pas d'augmentation de la mortalité de ces patients, mais une augmentation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation. Kasuya et al. (25) ont rapporté une incidence de 28% de PAVM chez 111 patients ayant présenté un AVC et ventilés mécaniquement. La survenue d'une PAVM prolongeait alors la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation. La présence d'une pathologie pulmonaire chronique, le score de NIHSS à l'admission et la présence d'une transformation hémorragique étaient des facteurs de risque indépendants de survenue d'une PNAVM. Les agents pathogènes les plus fréquemment retrouvés étaient le SAMS et le *Staphylococcus aureus* *méticilline-résistant* (SAMR). La survenue d'une PNAVM chez les patients ayant présenté un AVCI sévère augmente la mortalité d'un facteur 3 (26).

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Le SDRA a une incidence élevée chez les patients cérébrolésés. Les critères utilisés pour définir un SDRA dans la plupart des études sont ceux de la conférence de consensus américano-européenne (27). Une étude récente sur 192 patients présentant une atteinte neurologique (AVCH, HSA, hématome sous-dural (HSD), TCG et AVCI) rapporte une incidence de 35% de SDRA (28). D'autres études retrouvent une incidence allant de 19 à 35% chez les patients présentant un score de Glasgow < 9 (12, 28, 29). Les patients avec un TCG isolé vont développer un SDRA dans 20 à 25% des cas (30, 31), et les patients avec une HSA dans 20 à 38% des cas selon les études (3, 7, 32). Une étude rétrospective américaine menée de 1994 à 2008 rapporte une incidence de SDRA de 4% chez les patients ayant présenté un AVCI (4).

Dans tous les cas, la survenue d'un SDRA augmente la morbimortalité des patients cérébrolésés (6, 7, 10, 11, 29, 30, 32-35). La mortalité à l'hôpital est alors multipliée par un facteur 3 chez les patients traumatisés crâniens (31). Le SDRA est un facteur de risque indépendant d'augmentation de la mortalité, de mauvais pronostic neurologique et il est associé à une augmentation de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (4, 29). Des facteurs de risque de développement de SDRA ont été clairement identifiés chez ces patients

cérébrolésés : Tout d'abord la sévérité de l'agression cérébrale initiale représentée par un score de Glasgow bas et des lésions scanographiques initiales sévères (30, 34, 35). Deuxièmement, la présence d'une hypertension artérielle (HTA) induite, l'administration de drogues vasoactives et des antécédents d'abus de drogues ont été retrouvés comme facteur de risque indépendant de SDRA chez les patients présentant un TCG (34). Et enfin, des facteurs de risque plus généraux ont été rapportés comme le jeune âge, le sexe masculin, certaines ethnies, un antécédent d'HTA chronique, le diabète, la broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPCO), la survenue d'un sepsis, la présence d'une dysfonction cardiovasculaire, rénale et hématologique (4, 31, 36). Récemment, Mascia et al. (29) ont étudié la prise en charge ventilatoire de 82 patients ayant présenté un TCG dans une étude observationnelle prospective multicentrique. Vingt-deux pourcents des patients ont alors développé un SDRA et ces patients avaient initialement un volume courant (Vt) plus important que les patients n'en ayant pas développé. La proportion de SDRA augmentait alors de manière dose-dépendante avec le réglage du Vt. Soixante-douze pourcents des patients ayant développé un SDRA avaient dans les jours précédents un $Vt \geq 10$ ml/kg de poids idéal théorique (PIT).

La prise en charge ventilatoire des patients cérébrolésés semble être un point primordial dans le développement du SDRA et elle s'inscrit dans le concept du "double hit" où le poumon, fragilisé par un environnement inflammatoire, est vulnérable à toute autre agression telle un Vt trop élevé.

La distribution temporelle de la survenue des SDRA est bimodale avec un pic précoce à J2-J3 après la mise en place de la ventilation mécanique et un deuxième pic plus tardif à J7-J8(10), souvent associé à la survenue des pneumopathies (15).

Oedème pulmonaire neurogénique (OPN)

L'OPN a été décrit il y a plus d'un siècle (37) et il se définit comme une entité clinique associant un début aigu d'un œdème pulmonaire riche en protéines après une lésion significative du système nerveux central tels un TCG, une HSA, un AVC, un traumatisme médullaire, un état de mal épileptique, une méningite ou un hématome sous-dural en l'absence d'autres causes possibles (38-41).

Dans une revue de la littérature rapportant des cas d'OPN de 1990 à 2003, l'atteinte neurologique associée la plus fréquente était alors l'HSA (42,9%) avec un début des symptômes moins de 4 heures après l'agression cérébrale chez 71% des patients. La mortalité des patients ayant présenté un OPN était élevée (environ 10%), mais les patients qui survivaient voyaient leurs symptômes s'amender rapidement (moins de 72h pour 52,4% des

patients)(40). Rogers et al. (39) ont publié une grande série d'autopsies de patients cérébrolésés décédés sur place ou dans les 96 heures après l'agression cérébrale. Le diagnostic d'OPN comprenait alors la présence d'œdème, de congestions et d'hémorragies au niveau pulmonaire, associée à l'augmentation du poids des poumons. L'incidence de l'OPN chez les patients décédés sur place ayant présenté un TCG isolé était de 32%. Elle atteignait 50% pour ceux mourant dans les 96 heures. Une corrélation inverse entre la pression de perfusion cérébrale (PPC) et le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était alors observée même lorsque la radiographie pulmonaire était considérée comme normale.

L'incidence de l'OPN dans les HSA par rupture d'anévrisme varie de 2% à 25% selon les études (11, 42). Elle semble plus élevée dans les HSA fatales (43). Des facteurs de risque ont été identifiés comme l'âge avancé, le délai par rapport à la chirurgie, la chirurgie des artères vertébrales et la sévérité des scores cliniques et radiologiques initiaux (score de Hunt-Hess et Fisher) (11, 44). La survenue d'un OPN après une HSA est associée à un mauvais pronostic et une augmentation de la mortalité (45, 46).

La frontière entre l'OPN et le SDRA n'est pas toujours très claire. En regardant la définition consensuelle du SDRA, l'OPN peut être considéré comme une forme de SDRA. Ainsi, certains auteurs ont proposé les critères diagnostiques suivants pour l'OPN : 1. Infiltrats bilatéraux radiologiques; 2. Rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 200; 3. Absence d'argument pour une défaillance cardiaque gauche; 4. Présence d'une atteinte sévère du système nerveux central à l'origine d'une augmentation de la pression intracrânienne (PIC); 5. Absence d'autres causes de SDRA (comme l'inhalation, la transfusion sanguine massive ou le sepsis) (47).

2. Physiopathologie de l'interaction cerveau-poumon

Du cerveau au poumon

La physiopathologie des lésions pulmonaires après agression cérébrale aiguë est encore débattue et plusieurs théories ont été proposées avec notamment le modèle récent du « double hit »(1).

La réponse du système sympathique à l'augmentation de la PIC joue un rôle important. Certains auteurs expliquent une partie de la genèse de l'OPN par des paradigmes neuro-cardiaques et neuro-hémodynamiques (47). Il est maintenant clairement démontré que des lésions directes myocardiques rentrant dans le cadre de cardiomyopathie de stress pouvaient participer à l'OPN (48-50). La décharge massive du système sympathique après agression cérébrale aiguë induirait des lésions directes des myocytes entraînant des anomalies

de contractilité segmentaire suivant le pattern de l'innervation sympathique (51). La théorie neuro-hémodynamique, elle, est définie par des troubles indirects de la compliance ventriculaire résultant d'une augmentation rapide des pressions systémiques et pulmonaires. En effet, le transfert rapide et massif du flux sanguin de la circulation systémique à hautes résistances à la circulation pulmonaire à basses résistances pourrait être à l'origine d'une forme hydrostatique d'œdème pulmonaire (52). Les modèles animaux ont permis de mettre en évidence une augmentation des pressions pulmonaires, systémiques et auriculaires gauches lors de la survenue d'un OPN (53-55). Bien que la modification de la pression hydrostatique et l'altération de la fonction cardiaque jouent probablement un rôle dans la genèse de l'OPN, ces théories n'expliquent pas la présence de globules rouges et de protéines dans le liquide alvéolaire (56).

La théorie blastique

Théodore et Robin ont défini pour la première fois la théorie blastique dans le cadre de l'OPN comme une altération de la perméabilité vasculaire (57). L'augmentation transitoire de la pression intravasculaire, résultant de l'augmentation brutale de la PIC, entraînerait des dommages au niveau de la membrane alvéolo-capillaire. Ainsi, des lésions de l'endothélium pulmonaire seraient à l'origine d'une fuite de plasma riche en protéines (57). Cette théorie inclut bien entendu la coexistence d'une pression hydrostatique élevée et de lésions de l'endothélium pulmonaire. Un certain degré d'hypertension au niveau capillaire semble nécessaire pour la survenue de cet œdème pulmonaire, et une augmentation pression-dépendante de la perméabilité pourrait être le point commun de l'OPN (58, 59). Les modèles animaux ont permis d'explorer cette théorie. En effet, Maron et al. (58) ont rapporté dans des lobes pulmonaires isolés de chien, la nécessité d'une pression veineuse minimum de 70 torr pour entraîner une perméabilité des protéines et pour observer une corrélation linéaire entre l'augmentation de la pression veineuse et le coefficient de réflexion osmotique des protéines totales. Bosso et al. (59) ont exploré la relation entre le degré d'hypertension artérielle pulmonaire et le contenu en eau pulmonaire extravasculaire (*extravascular lung water content* (EVLW)) post mortem chez des lapins présentant une hypertension intracrânienne. La pression artérielle pulmonaire devait alors être supérieure à 25 torr pour qu'une augmentation de l'EVLW soit observée. En revanche, Bowers et al. (60) ont déterminé les effets d'une hypertension intracrânienne dans un modèle de mouton en mesurant le débit et le contenu en protéines de la lymphe pulmonaire. Ils ont alors noté une augmentation constante de la perméabilité vasculaire pulmonaire, mais avec une augmentation inconstante de la pression

vasculaire pulmonaire. Peu de données ont été rapportées chez l'homme parce que la présence d'un monitoring hémodynamique au moment de l'augmentation brutale de la PIC est plus que rare. Après cette instabilité hémodynamique initiale et la réponse massive sympathique, les pressions systémiques et pulmonaires retrouveraient des valeurs normales alors que les lésions de la membrane alvéolo-capillaire persisteraient (57, 61).

Quelques auteurs n'ont observé aucune modification de la pression artérielle systémique alors que survenait un OPN sous-entendant des lésions endothéliales directes pulmonaires chez les patients cérébrolésés (62). Ce concept est à l'origine de la théorie de l'hypersensibilité adrénergique de la veinule pulmonaire.

Hypersensibilité adrénergique de la veinule pulmonaire

Quelques cases reports, où les patients bénéficiaient d'un monitoring continu hémodynamique, ont permis de rapporter la survenue d'OPN sans aucune instabilité hémodynamique(62, 63). Ainsi, l'OPN pourrait résulter, en partie, d'une veinoconstriction pulmonaire sélective après décharge massive sympathique lors d'agression cérébrale aiguë. Les vaisseaux pulmonaires ont en effet des récepteurs adrénergiques α et β pouvant, activés, entraîner des modifications de l'intégrité endothéliale(64). Les modèles animaux ont, encore une fois, permis de démontrer la présence d'une augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire lors de la formation d'œdème qui ne pouvait pas être expliquée par des modifications hémodynamiques seules (60, 65). Chez des chiens anesthésiés présentant une augmentation de la PIC, McClellan et al. (65) ont pu observer une augmentation d'un facteur 3 de la perméabilité vasculaire pulmonaire (œdème exsudatif) avec une augmentation modérée des pressions pulmonaires artérielles et du débit cardiaque. Cependant, quand ces modifications hémodynamiques sont reproduites chez des chiens sans augmentation de PIC, ils ne rapportent alors aucune modification de l'index de fuite protéique. Peterson et al. (66) ont administré des bloqueurs α -adrénergiques à des moutons anesthésiés chez lesquels la PIC était progressivement augmentée. Ils rapportent alors la prévention de la formation d'œdème pulmonaire avec des effets mineurs sur la pression artérielle systémique renforçant le concept d'une action adrénergique directe sur le lit vasculaire pulmonaire.

Le modèle du "double hit" ou "Double hit model"

La réponse systémique inflammatoire mise en jeu lors de la survenue d'une agression cérébrale aiguë semble jouer un rôle majeur dans le développement de la défaillance pulmonaire. Ce processus physiopathologique pourrait alors compléter la théorie du blast (1,

67). Chez les patients cérébrolésés, une réponse inflammatoire cérébrale se met en place rapidement avec la production locale par le tissu cérébral lésé de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1 (IL-1), interleukine 6 (IL-6), *tumor necrosis factor* (TNF), interleukine 8 (IL-8)) (68). La microglie et les astrocytes sont les sources principales de médiateurs inflammatoires. L'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) permet alors leurs passages dans la circulation systémique par un gradient transcrânien. De plus, de nombreuses études ont démontré le rôle des chimiokines hépatiques dans l'induction et l'amplification de la réponse aiguë systémique après agression cérébrale (69) L'hypothèse la plus probable est celle d'une induction des chimiokines par la noradrénaline dans le foie et les autres organes. L'activation des terminaisons nerveuses sympathiques après agression cérébrale pourrait être, en partie, à l'origine d'une inflammation dans les organes extracérébraux. Ces différents phénomènes pourraient donc être à l'origine de leurs dysfonctions (70-72). Cet envahissement systémique par des médiateurs inflammatoires constitue alors un environnement inflammatoire ou "the first hit" pour les autres organes (**Figure 1**, d'après Catania et al. (73)). Ils deviennent alors plus susceptibles à un événement ultérieur ou "the second hit", tel la ventilation mécanique, une intervention chirurgicale ou un sepsis (1) sans répercussion majeure en conditions normales (**Figure 2**). Lopez-Aguilar et al. (74) ont randomisé des lapins en un groupe contrôle ou un groupe cérébrolésé, ventilés pendant 120 min avec les mêmes réglages du respirateur suivi par une ventilation mécanique plus agressive. Les poumons présentaient alors des altérations plus importantes en terme de coefficient d'ultrafiltration, augmentation du poids et hémorragies alvéolaires dans le groupe de lapins cérébrolésés, pourtant soumis aux mêmes contraintes mécaniques respiratoires. Les neutrophiles hyperactivés et l'interaction cellulaire leucocytes-endothélium joueraient probablement un rôle majeur dans ce processus pathologique (75). La présence d'une réponse inflammatoire aiguë à la fois au niveau cérébral et pulmonaire après une agression cérébrale aiguë a été clairement démontrée chez l'homme et l'animal. Dans un modèle expérimental d'hémorragie intracérébrale, il a été montré que le cerveau et le poumon présentaient une augmentation d'*intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) et du facteur tissulaire. Un recrutement progressif des neutrophiles et des lésions pulmonaires morphologiques comme une altération des structures alvéolaires étaient alors mis en évidence (76). Kalsotra et al. (77) ont également rapporté une migration importante de macrophages et de neutrophiles dans les voies aériennes et les espaces alvéolaires après agression cérébrale chez le rat avec une augmentation de la production de leucotriènes B4 dans le poumon. De plus, les patients en mort encéphalique donneur d'organes ont une concentration d'IL-8 plus importante dans le

liquide bronchoalvéolaire que des sujets sains ou ventilés mécaniquement, mais ne présentant pas de mort encéphalique. L'infiltration des poumons par les neutrophiles était alors corrélée aux concentrations d'IL-8 (78). Dans un modèle de rat traumatisé crânien par impact accélération, des modifications ultrastructurelles des pneumocytes de type II avec la présence de vacuoles intracellulaires et une augmentation de la peroxydation lipidique ont été mis en évidence (79). Récemment, Heuer et al. (80) ont étudié des cochons en hypertension intracrânienne (HTIC). Ils ont alors rapporté des scores plus élevés d'inflammation, d'œdème et de nécrose dans les poumons et les autres organes comparés à des cochons d'un groupe contrôle sans HTIC et en l'absence d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Cette même équipe avait précédemment comparé 4 groupes de cochons: contrôle, avec HTIC, avec SDRA et avec HTIC+SDRA. Ils avaient alors analysé les scanners pulmonaires de chaque groupe. La présence d'une HTIC seule entraînait alors une augmentation de la densité pulmonaire et l'exacerbait dans le groupe SDRA. De plus, le ratio gaz/tissu au niveau pulmonaire était diminué par l'HTIC dans les poumons sains et lésés avec une augmentation des zones faiblement aérées et atelectasiées. Ces altérations pulmonaires étaient alors exacerbées par la présence d'une HTIC (75).

Ainsi la décharge catécholaminergique, en conjonction avec la réaction inflammatoire cérébrale et systémique (*first hit*), crée un environnement inflammatoire conduisant à une augmentation de la susceptibilité du poumon à tout autre évènement nuisible (*second hit*). Cette voie fait probablement le lit de lésions pulmonaires après agression cérébrale aiguë. Cependant, cette cascade inflammatoire ne va pas se diffuser uniquement du cerveau au poumon, mais également du poumon au cerveau.

Axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS)

Depuis de nombreuses années, l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (axe HPS) a été exploré lors de lésions cérébrales aiguës par des études expérimentales et cliniques. Il pourrait alors participer à la dysfonction pulmonaire de par ses effets majeurs sur le stress et la réponse inflammatoire systémique après traumatisme (81, 82). A la phase initiale d'un traumatisme, des médiateurs inflammatoires, comme IL-6, activent massivement l'axe HPS induisant un hypercorticisme, effecteur principal du syndrome compensateur de réponse anti-inflammatoire ou *compensatory anti-inflammatory response syndrome* (CARS) (81, 83, 84). Cet hypercorticisme permet alors une atténuation des effets délétères de la réponse inflammatoire se répandant dans tout l'organisme et protégeant alors les autres organes (82, 85). De plus, les glucocorticoïdes endogènes stimulent l'immunité anti-infectieuse (86) et

l'axe HPS a un rôle majeur dans la réponse hémodynamique et le maintien de la pression artérielle (87, 88).

Après TCG, 25% à 50% des patients présentent une insuffisance surrénalienne secondaire aiguë (89-92). Ces patients ont alors un pronostic neurologique et une morbidité plus péjoratifs avec une pression artérielle plus basse et un recours plus important aux amines vasopressives (89, 90, 93, 94). De plus, l'insuffisance surrénalienne induite par le traumatisme est corrélée au syndrome de réponse systémique inflammatoire (95). Les patients ont alors des concentrations plasmatiques plus élevées et plus longtemps d'IL-6 que les patients présentant une réponse adrénergique normale au stress (90, 96). Chez les patients polytraumatisés, la persistance d'une concentration plasmatique d'IL-6 élevée à J7 est associée à un taux de mortalité et une incidence de pneumopathies plus élevés (97). La persistance de la réponse inflammatoire systémique semble également être prédictive de la survenue d'une infection nosocomiale chez les patients traumatisés (98, 99). L'hypothèse principale est une exposition plus importante des patients présentant une insuffisance surrénalienne secondaire aiguë aux effets délétères de l'inflammation systémique non contrôlée avec une immunodépression et la survenue d'infections nosocomiales, particulièrement les PAVM (91, 99, 100). Ainsi la dysfonction de l'axe HPS pourrait participer à la fragilisation des poumons après TCG.

Une étude multicentrique randomisée a rapporté chez 150 patients intubés après polytraumatisme et présentant une insuffisance surrénalienne, une diminution du risque de développement de PAVM avec l'administration d'hydrocortisone, particulièrement dans le sous-groupe des patients traumatisés crâniens (101). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude récente sur les patients présentant un TCG (102). Une immunodépression a également été rapportée après AVCI avec une altération de l'axe HPS (103). Elle serait probablement impliquée dans l'incidence élevée des pneumopathies (104).

Du poumon au cerveau

Il a été décrit une voie plus que complexe à travers les systèmes autonome, neuro-inflammatoire, neuro-endocrine et immunologique. Cette voie est impliquée dans un état physiologique normal pour maintenir l'homéostasie, mais elle pourrait contribuer à la survenue d'effets indésirables (105). Il faut bien distinguer 2 éléments impliqués dans cette voie allant du poumon au cerveau: les lésions pulmonaires en elles-mêmes, tels le SDRA, et la ventilation mécanique.

Des lésions pulmonaires résultantes du réglage inadéquat du respirateur entraîneraient

une réponse inflammatoire initialement localisée au niveau du parenchyme pulmonaire, mais pouvant s'étendre dans la circulation systémique et les autres organes dont le cerveau. Une véritable défaillance multiviscérale peut alors se produire, résultante de ces lésions pulmonaires (106). La cause principale de mortalité chez les patients présentant un SDRA est la défaillance d'organes et non l'hypoxémie ou la défaillance pulmonaire (107). Il a été clairement démontré que les survivants des SDRA avaient une détérioration cognitive incluant des troubles de la mémoire, du langage et cognitif (108-110) et que les patients ayant été longtemps ventilés mécaniquement présentaient une atteinte neurologique avec une altération de la mémoire et cognitive (111). L'hippocampe, impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémoire, est particulièrement vulnérable à l'hypoxie (112). Cependant le SDRA peut entraîner des lésions au niveau de l'hippocampe avec des troubles de la mémoire, indépendamment du degré d'hypoxie des patients (113). Le SDRA, de la même manière que le choc septique, induit des lésions neuronales. Nguyen et al. (114) ont étudié 170 patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique dans une étude prospective. Ils rapportent alors une augmentation de biomarqueurs cérébraux au niveau plasmatique tels la protéine S-100 β et le *neuron-specific enolase* (NSE) chez 42% et 53% de ces patients respectivement (115). Une concentration élevée de protéine S-100 β était constatée chez les patients avec diminution de la conscience et encéphalopathie. Dans un modèle animal de SDRA (modèle de lavage), la concentration plasmatique de protéine S-100 β était significativement plus élevée chez les cochons présentant une hypoxémie induite par lavage (SDRA) que lors d'hypoxémie induite par diminution de la fraction inspire en oxygène (116). De plus, des altérations histopathologiques n'étaient constatées au niveau de l'hippocampe que chez les cochons présentant une hypoxémie dans le cadre du SDRA. Les auteurs concluent alors que les lésions cérébrales pouvaient uniquement être observées lors de SDRA indépendamment de l'hypoxémie. La protéine S-100 β et le NSE pourraient être le reflet des lésions cérébrales et de l'altération de la BHE des patients présentant un SDRA (114). La perméabilité de la BHE et de la barrière pulmonaire peut être altérée par ces situations physiopathologiques et ainsi permettre une communication entre le cerveau et la poumon (117).

Il est intéressant de noter que la présence de lésions pulmonaires peut aggraver la sensibilité du cerveau à toute nouvelle agression. En effet, dans leur étude précédente, Heuer et al. (75) ont rapporté des lésions cérébrales chez les cochons présentant un SDRA seul, mais également un effet synergique réciproque entre le poumon et le cerveau avec une aggravation

des lésions cérébrales dans le groupe SDRA+HTIC. La pression tissulaire cérébrale en oxygène (P_{tiO_2}) et la densité du tissu cérébral (reflétant l'œdème cérébral) étaient diminuées chez tous les animaux (HTIC, SDRA et SDRA+HTIC) comparés à ceux du groupe contrôle. Les concentrations plasmatiques de protéine S-100 β et du NSE étaient augmentées également chez tous les animaux comparés au groupe contrôle, mais de manière plus importante dans le groupe SDRA, comme pour les concentrations d'IL-1 β et d'IL-6. Ainsi, le SDRA pourrait exacerber les lésions cérébrales lors d'HTIC. Hegeman et al. (106) ont décrit lors de l'application d'un stress et d'une pression au niveau pulmonaire, une inflammation alvéolaire, un recrutement de neutrophiles et la production de cytokines. Les cellules endothéliales, activées par les cytokines, sécrètent alors des chimiokines et expriment des molécules d'adhésion à leur surface, aboutissant à l'adhésion des leucocytes activés et la migration des cellules immunes actives à travers l'endothélium. L'inflammation au niveau pulmonaire peut donc gagner le système nerveux via des voies humorales, cellulaires et neuronales(117).

En parallèle de ces lésions pulmonaires, la stratégie de ventilation mécanique, appliquée tous les jours en réanimation, pourrait altérer le débit sanguin cérébral régional et l'oxygénation cérébrale. Bickenbach et al. (118) ont étudié la P_{tiO_2} et le métabolisme cérébral dans un modèle porcin de SDRA durant 8 heures. Les cochons étaient randomisés en 2 groupes: faible V_t (6 ml/kg) et haut V_t (12 ml/kg). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de PaO_2 , $PaCO_2$ et pH. Le développement du SDRA entraînait alors une diminution significative de la P_{tiO_2} dans les 2 groupes, mais elle augmentait significativement à 4 h et 8 h dans le groupe faible V_t comparé au groupe haut V_t . Les lactates, dosés par microdialyse au niveau cérébral, étaient plus élevés dans le groupe haut V_t à 2 h, 4 h et 8 h. Après 2 heures, les concentrations plasmatiques de protéine S-100 β diminuaient dans le groupe faible V_t et les concentrations plasmatiques d'IL-6 augmentaient dans le groupe haut V_t . Ainsi, la ventilation avec des faibles V_t améliore l'oxygénation du tissu cérébral comparé à l'application de haut V_t lors du SDRA. L'utilisation de V_t important pourrait augmenter la réponse inflammatoire et altérer l'oxygénation cérébrale et le métabolisme. Ainsi, les réglages du respirateur peuvent affecter directement le cerveau, principalement par des médiateurs inflammatoires. Ces données soulignent l'importance de la prise en charge ventilatoire des patients, particulièrement cérébrolésés.

3. Le conflit entre le cerveau et le poumon

La ventilation mécanique permet de suppléer à l'apport en oxygène et d'épurer le dioxyde de carbone (CO₂) avec un contrôle fin de la PaO₂ et de la PaCO₂ ; le but étant, chez le patient cérébrolésé, de prévenir les lésions cérébrales secondaires ischémiques et d'améliorer le pronostic neurologique.

Le concept de ventilation protectrice a été développé afin de prévenir ou limiter les lésions pulmonaires induites par la ventilation (*Ventilation-Induced Lung Injury* ou *VILI*) avec l'utilisation d'un faible Vt, des pressions de plateau inférieures à 30 cmH₂O et l'application d'un niveau de PEP adéquat (119). Les VILI ont été décrits comme résultant de 3 mécanismes : le volotraumatisme, l'atélectraumatisme et le biotraumatisme (120, 121). Le volotraumatisme résulte d'une surdistension du parenchyme pulmonaire par un haut Vt. L'atélectraumatisme résulte, lui, du recrutement/dérecrutement des alvéoles collabées de par une PEP inadéquate. Le biotraumatisme provient d'un processus inflammatoire local conséquence d'une surdistension par les Vt et l'ouverture et la fermeture répétitive des unités pulmonaires. Cependant, la plupart des études qui ont amélioré la stratégie ventilatoire des patients présentant un SDRA excluaient les patients cérébrolésés (122-124). Le concept de *baby lung* et "*open the lung and keep it open*" pour le SDRA avec un faible Vt, un haut niveau de PEP et l'application de manœuvres de recrutement alvéolaire avec une hypercapnie permissive pourrait avoir des conséquences délétères pour le cerveau expliquant la méfiance de certains cliniciens à appliquer cette stratégie de ventilation protectrice chez le patient cérébrolésé. Nous allons donc détailler ces différents points clés de la ventilation protectrice en se focalisant sur le patient cérébrolésé.

Volume courant (Vt)

L'utilisation de faible Vt diminue la réponse inflammatoire systémique et pulmonaire des patients présentant un SDRA (124-126) mais également des patients présentant un processus inflammatoire majeur tel l'inhalation, le sepsis, la pneumopathie ou le polytraumatisme (127, 128). Mascia et al. (29) ont rapporté que la proportion de SDRA chez les patients présentant un TCG augmentait avec l'augmentation du réglage du Vt par une relation dose-dépendante. La stratégie ventilatoire des patients cérébrolésés semble être un point clé dans la survenue de SDRA. Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de haut Vt peut affecter le cerveau et être une agression supplémentaire (*second hit*) pour le poumon, devenu particulièrement sensible après la survenue d'une agression cérébrale.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude prospective sur l'application de faible Vt

chez les patients présentant un TCG. Cependant, Krebs et al. (129) ont étudié l'effet d'une ventilation protectrice avec un faible Vt (6 ml/kg) et l'application d'une PEP adéquate (réglage selon l'élastance statique minimale du système respiratoire) comparé à un haut Vt (12 ml/kg) et une faible PEP chez des rats présentant des lésions cérébrales importantes. Ils ont alors rapporté une amélioration de l'oxygénation et une diminution des lésions pulmonaires selon l'histologie, l'analyse génomique et par *polymerase chain reaction* (PCR) quantitative en temps réel avec une diminution d'IL-6 dans le groupe ventilation protectrice.

La ventilation mécanique protectrice du SDRA inclut un faible Vt (6ml/kg de poids idéal théorique (PIT)) et donc une diminution possible de la ventilation minute avec une hypercapnie permissive. Les effets délétères cérébraux de l'hypercapnie sont bien connus (vasodilatation cérébrale) et elle doit être bannie en cas d'HTIC (130). Les objectifs de PaCO₂ dans la prise en charge du patient traumatisé crânien sévère sont de 35 à 40 mmHg, (131) mais cette fourchette est parfois difficile à maintenir lors de SDRA et/ou d'application d'une ventilation protectrice. Une prise en charge individualisée avec un monitoring précis cérébral pourrait nous permettre, dans certains cas particuliers spécifiques, de tolérer des valeurs plus hautes de PaCO₂ et de surveiller son impact sur l'homéostasie cérébrale. Une étude rétrospective de faible effectif (12 patients ayant présenté un SDRA dans le cadre d'une HSA) n'a pas mis en évidence d'augmentation de PIC lors de l'application d'une ventilation protectrice et la tolérance d'une hypercapnie entre 50 et 60 mmHg (132). Récemment, Westermaier et al. (133) ont augmenté graduellement la PaCO₂ à 40, 50 et 60 mmHg chez des patients présentant une HSA sévère (grade élevé). Le débit sanguin cérébral et la PtiO₂ ont alors augmenté sans augmentation de la PIC. Il faut toutefois noter que les HSA sont une entité à part pouvant présenter une compliance cérébrale différente de celle des TCG avec un bénéfice potentiel d'une hypercapnie lors de période de vasospasme.

PEP (pression expiratoire positive)

L'application d'une PEP fait partie intégrante de la ventilation protectrice afin de recruter les alvéoles collabées, d'augmenter la PaO₂ et la compliance pulmonaire (134). Cependant, l'utilisation d'une PEP pourrait altérer le débit sanguin cérébral par les modifications de PaCO₂ et des répercussions hémodynamiques (135, 136). Ainsi, Pelosi et al. (13) ont rapporté dans une étude multicentrique observationnelle que plus de 80% des patients neurologiques de réanimation étaient ventilés avec une PEP ≤ 5 cmH₂O. L'application d'une PEP est nécessaire pour prévenir la fermeture et/ou recruter les alvéoles collabées et peut ainsi diminuer les atelectasies, particulièrement lorsqu'on utilise un faible Vt. Son application est

donc un point clé de la ventilation protectrice

Quelques études ont rapporté les effets hémodynamiques cérébraux de l'application d'une PEP. Mascia et al. (137) ont randomisé l'utilisation d'une PEP à 5 et 10cmH₂O chez 12 patients cérébrolésés présentant un SDRA. Les patients qui étaient considérés comme répondeurs ont vu leur élastance diminuer et leur PaO₂ augmenter alors que ceux qui étaient considérés comme non-répondeurs ont présenté une augmentation de leur élastance et de leur PaCO₂. La PIC et la saturation jugulaire en oxygène sont restées constantes chez les patients répondeurs, mais ont augmenté chez les non-répondeurs suggérant des effets délétères notables dans ce groupe. Ainsi, l'application d'une PEP chez les patients cérébrolésés semble bénéfique et sécuritaire lorsqu'ils sont répondeurs (absence de surdistension, d'augmentation de l'espace mort et de la PaCO₂) (138). Quand la PEP induit un recrutement pulmonaire, la PIC et la PPC ne se modifient pas et la PaO₂ augmente (1). La PEP peut donc être utilisée sereinement et elle doit probablement être utilisée chez les patients cérébrolésés, si la PEP optimale est titrée et recherchée individuellement, comme chez les patients présentant un SDRA sans atteinte cérébrale.

Muench et al. (139) ont étudié l'influence des niveaux de PEP sur la PIC, la PtiO₂, le débit sanguin cérébral et l'hémodynamique systémique chez des cochons sains et des patients présentant une HSA. Des hauts niveaux de PEP n'influencent pas les paramètres cérébraux des cochons. Chez les patients présentant une HSA, les modifications du débit sanguin cérébral régional ont été rapportées résultant d'une modification de la pression artérielle et de l'altération de l'autorégulation cérébrale. La normalisation de la pression artérielle systémique permettait de restaurer le débit sanguin cérébral. Récemment, Schramm et al. (140) ont mesuré le débit sanguin cérébral de 20 patients présentant un SDRA. Une augmentation de la PEP de 9 à 14 cmH₂O n'avait pas de répercussion sur les vitesses du débit sanguin cérébral. Caricato et al. (141) ont, eux, examiné les effets de la compliance du système respiratoire sur les effets intracrâniens de la PEP. Il n'existait alors pas d'impact sur l'hémodynamique systémique et cérébrale avec des niveaux de PEP de 0, 5, 8 et 12 cmH₂O. L'application d'une PEP paraît sûre si la pression artérielle est maintenue. L'euvolémie doit donc probablement être une condition stricte afin de minimiser les effets de la PEP sur la pression artérielle systémique et donc l'hémodynamique cérébrale (139, 142, 143).

De plus, certains auteurs recommandent d'optimiser l'élévation de la tête pour améliorer le drainage veineux cérébral via le système veineux central, non soumis aux pressions intrathoraciques et de maintenir des niveaux de PEP plus bas que la PIC pour limiter l'interférence avec le retour veineux (1, 144, 145).

Un monitoring précis des paramètres hémodynamiques systémiques, cérébraux et du système respiratoire est nécessaire pour optimiser l'application d'une PEP chez les patients cérébrolésés.

Manoeuvres de recrutement alvéolaire (MRA)

Plusieurs auteurs recommandent l'utilisation de MRA chez les patients en SDRA afin de recruter les alvéoles pulmonaires collabées et réouvrir le poumon, tout en titrant la PEP en suivant pour maintenir le recrutement. Cela permettrait alors d'améliorer l'oxygénation et la compliance du système respiratoire (146, 147). Cependant, pour les mêmes raisons que pour l'application d'une PEP, les MRA pourraient diminuer la pression artérielle et augmenter la PIC en interférant avec le retour veineux et en induisant une augmentation de la pression intrathoraciques (137). Bein et al. (148) ont rapporté chez 11 patients présentant des lésions cérébrales sévères (traumatiques et non-traumatiques) et un SDRA, les effets d'une MRA qui consistait au maintien d'une pression à 60 cmH₂O pendant 30 sec. Ils ont alors constaté une augmentation de la PIC, une diminution de la pression artérielle moyenne, de la PPC (<65 mmHg) et de la saturation jugulaire en oxygène (< 55%) à la fin de la MRA. L'amélioration de l'oxygénation artérielle était rapportée juste après la MRA mais ne se maintenait pas par la suite. Ainsi, les auteurs ne recommandent pas l'utilisation de cette MRA. L'impact de la MRA sur le débit sanguin cérébral et la PIC dépend essentiellement de sa tolérance hémodynamique. La réaération des unités pulmonaires dépend non seulement de la pression appliquée, mais également de la durée d'application de cette pression (=pression appliquée×temps)(149-151). Constantin et al. (146) ont comparé 2 MRA: la *continuous airway pressure* (CPAP) avec 40 cmH₂O pendant 40s et le soupir étendu (*extended sigh* (eSigh)) avec le maintien d'une PEEP à 10 cmH₂O au-dessus du point d'inflexion inférieur pendant 10 min. Ils ont alors constaté que seul l'eSigh permettait d'augmenter le volume recruté et que l'eSigh était hémodynamiquement mieux toléré que la CPAP tout en induisant une augmentation plus importante de l'oxygénation artérielle et de manière plus prolongée. De plus, il est important de préciser que la réponse aux MRA semble dépendre de la morphologie pulmonaire du SDRA. Les patients avec une perte diffuse de l'aération pulmonaire répondent mieux aux MRA que les patients présentant une perte focale de l'aération pulmonaire (152).

Tous ces paramètres doivent être pris en considération avant la réalisation d'une MRA. En effet, l'eSigh pourrait être plus adapté aux patients cérébrolésés de par sa meilleure tolérance hémodynamique. Nemer *et al.* ont eux comparé 2 MRA: la CPAP avec 35 cmH₂O

pendant 40s et application d'une PEP à 15 cmH₂O avec une pression à 35 cmH₂O au-dessus de la PEP pendant 2 min chez des patients ayant présenté une HSA et un SDRA (153). Le recrutement par CPAP conduisait alors à des PIC plus élevées (> 20 mmHg) et des PPC plus basses (< 65 mmHg). Dans une autre étude, 28 MRA ont été réalisées chez 9 patients cérébrolésés présentant un SDRA par l'augmentation et la diminution progressive de la PEP par paliers de 3 cmH₂O. Aucune modification significative de PAM, PIC et PPC n'a été mise en évidence après MRA comparé aux valeurs initiales (154). Ainsi, la réalisation de MRA semble sûre et possible avec un monitoring strict des paramètres hémodynamiques systémiques et cérébraux et l'utilisation de MRA progressives et douces. La MRA la plus adaptée chez les patients cérébrolésés semble être le soupir étendu avec un recrutement efficace et progressif permettant une meilleure tolérance hémodynamique et donc cérébrale.

Wolf et al. (155) ont évalué la faisabilité de l'application d'une stratégie ventilatoire d'« *open lung approach* » avec un faible Vt, un haut niveau de PEP et la réalisation de MRA chez 13 patients cérébrolésés présentant un SDRA. Ils rapportent alors une diminution de la FiO₂ de 85% à 55%, 24 heures après la première MRA avec une augmentation du rapport PaO₂/ FiO₂ de 142 à 257. En parallèle de cela, la PIC, la PaCO₂ et la PtiO₂ sont restées parfaitement stables. Les auteurs concluent donc que la ventilation protectrice est applicable chez les patients cérébrolésés permettant une amélioration de l'oxygénation sans effets secondaires délétères.

Décubitus ventral (DV)

Le décubitus ventral (DV) est utilisé depuis plus de 30 ans chez les patients présentant un SDRA. Il a montré son efficacité en termes d'amélioration de l'oxygénation par différents mécanismes comme le recrutement, une distribution plus homogène de l'inflation alvéolaire et une protection des VILI. Les bénéfices en terme d'amélioration du pronostic et de la mortalité ont été montrés dans les SDRA les plus sévères si une durée suffisante de DV est effectuée (156-158). La réalisation de DV chez les patients cérébrolésés a été très peu étudiée et quelques auteurs rapportent des cas ou séries de DV (159-161). Reinprecht et al. (159) ont analysé les effets du DV chez 16 patients présentant une HSA et un SDRA. Ils rapportent alors une augmentation significative de la PaO₂ et de la PtiO₂ avec une augmentation significative, mais non délétère de la PIC et une diminution de la PPC. Un cas clinique d'un patient cérébrolésé ayant présenté un traumatisme sévère thoracique montre une amélioration de l'oxygénation avec une augmentation modérée, mais très transitoire de la PIC après 20h de DV (161).

Les méthodes alternatives de contrôle strict de la PaCO₂ et de prise en charge des hypoxémies réfractaires comme la ventilation par oscillations à haute fréquence et les techniques de suppléance extracorporelle pulmonaire (assistance pulmonaire extracorporelle percutanée et oxygénation de la membrane extracorporelle) ont été très peu évaluées chez les patients cérébrolésés (145). L'ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) veino-veineuse est habituellement envisagée en stratégie ultime de prise en charge du SDRA sévère en cas d'échec de stratégie ventilatoire conventionnelle. Cependant, chez les patients polytraumatisés et surtout avec TCG, une suppléance extracorporelle pulmonaire s'avère difficile de par la nécessité d'une anticoagulation systémique pour prévenir la thrombose du circuit. De plus, la pompe d'ECMO peut compromettre le nombre de plaquettes et leur fonction pouvant affecter l'hémostase. Le risque de saignement intracrânien étant donc majeur, ces techniques sont habituellement contre-indiquées lors de TCG. Néanmoins, l'amélioration des techniques d'ECMO (pompe centrifugeuse ou circuits recouverts d'héparine) a permis de diminuer les complications hémorragiques et d'être utilisé en situation de sauvetage chez des patients polytraumatisés (162). Plusieurs séries sont rapportées dans la littérature relatant l'utilisation d'ECMO sans administration d'héparine (initialement et parfois de faibles doses par la suite) en sauvetage lors de menace du pronostic vital chez les patients présentant un TCG et un SDRA sévère (163, 164)

La plupart des études ne rapportent pas de complications hémorragiques, mais la question de l'éviction complète de l'héparine ou l'administration de faibles doses pour prévenir les complications thromboemboliques n'est pas résolue. Ainsi l'ECMO pourrait être envisagée dans les situations extrêmes de sauvetage chez les patients présentant un TCG et un SDRA sévère réfractaire à la stratégie de prise en charge classique. La balance bénéfique/risque doit être cependant minutieusement analysée pour chaque patient.

4. Conséquences pour la prise en charge des patients cérébrolésés présentant des lésions pulmonaires

En pratique clinique, il n'existe pas de recommandation sur la stratégie ventilatoire des patients cérébrolésés excepté pour les objectifs de PaO₂ et PaCO₂ (131).

Le traitement des PAVM n'est pas spécifique des patients cérébrolésés mais il semble important de noter que leur prévention est un point primordial. Roquilly et al. (165) ont rapporté dans une étude avant/après sur la mise en place d'un ensemble (*bundle*) de mesures une diminution de la durée de ventilation mécanique chez les patients cérébrolésés. Ces mesures comprenaient 1/ une ventilation protectrice (Vt: 6-8 mL/kg PIT, PEP > 3 cmH₂O) 2/

une nutrition entérale précoce (initiation à j1 et 25 kCal/kg/j avant j3) 3/une optimisation de l'antibiothérapie probabiliste des PAVM et 4/ une approche standardisée de l'extubation (protocole de sevrage et extubation si score de Glasgow >10 et présence d'une toux). Malgré un respect de ces différents éléments seulement de 21% pendant la phase interventionnelle, ils ont rapporté une diminution de la durée de ventilation mécanique, du taux de PAVM et du taux d'extubation accidentelle comparé au groupe contrôle de la phase observationnelle.

Dans l'AVC, la mesure principale consiste en l'absence de nutrition orale jusqu'à ce que la déglutition soit évaluée et validée (166-168). Il n'existe pas de différence en terme d'incidence de pneumopathies entre la nutrition entérale par gastrostomie percutanée ou sonde nasogastrique mais la gastrostomie percutanée semble plus sûre et plus efficace pour la nutrition (169). Pour les patients traumatisés crâniens et devant la présence d'une insuffisance surrénalienne secondaire, l'utilisation des corticoïdes à dose de stress durant la phase initiale de la prise en charge est encore débattue pour la prévention des PAVM et la littérature ne permet pas de répondre à cette question (102).

Concernant l'OPN, très peu d'études se sont intéressées à la mise en place d'un traitement spécifique chez l'homme. Quelques études animales se sont focalisées sur l'administration d' α -bloquants pour limiter la décharge sympathique massive après agression cérébrale aiguë (47, 170). Deux cas d'OPN chez l'homme ont été rapportés avec l'utilisation de bloqueur adrénergique (phentolamine ou chlorpromazine) ayant conduit à l'amélioration de l'instabilité hémodynamique et de l'oxygénation (171, 172). Des études supplémentaires sont nécessaires pour explorer cette voie et les possibilités thérapeutiques. Mais le point essentiel dans le traitement de l'OPN est la prise en charge des lésions cérébrales sous-jacentes pour diminuer la PIC, atténuer la décharge sympathique et améliorer l'oxygénation (40, 47).

Concernant le SDRA, la ventilation protectrice a été largement discutée précédemment. Un monitoring strict des paramètres macrohémodynamiques, respiratoires et cérébraux est nécessaire pour optimiser sa prise en charge.

Quand un patient cérébrolésé présente une hypoxie, tous les diagnostics doivent être évoqués et discutés. La **figure 3** résume les différentes étapes de la prise en charge et de la prévention des défaillances respiratoires des patients cérébrolésés. La réponse du système cardiopulmonaire varie extrêmement d'un patient à l'autre (lésions myocardique directe, mécanismes non-cardiogéniques). Ainsi, la première étape consiste en l'évaluation de la fonction cardiaque pour adapter notre traitement initial et la prise en charge d'une défaillance cardiaque si nécessaire. De plus, la normalisation de la PIC est une étape importante pour atténuer la décharge sympathique et ses conséquences. Les critères de PAVM, SDRA et OPN

doivent être recherchés et pour certains patients, chez lesquels la différence entre OPN et SDRA pourrait être difficile, le dosage des catécholamines plasmatiques pourrait être utile (47).

Conclusion

Le cerveau et le poumon interagissent étroitement par des voies complexes. Chez un patient cérébrolésé, les stratégies thérapeutiques mises en place doivent protéger le cerveau, mais également le poumon pour éviter l'aggravation cérébrale et pulmonaire. Si elle est correctement utilisée, la ventilation mécanique pourrait avoir des effets bénéfiques sur l'oxygénation cérébrale même si une PEP est appliquée et des MRA réalisées. Des études cliniques et expérimentales sont nécessaires afin d'explorer les processus physiopathologiques et évaluer la prise en charge ventilatoire optimale des patients cérébrolésés présentant des lésions pulmonaires. Un monitoring strict des paramètres systémiques, respiratoires et cérébraux est probablement nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces patients.

Références

1. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. *Neurocritical care*. 2009;11(3):417-26.
2. Lee K, Rincon F. Pulmonary complications in patients with severe brain injury. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:207247.
3. Veeravagu A, Chen YR, Ludwig C, Rincon F, Maltenfort M, Jallo J, et al. Acute Lung Injury in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Inpatient Sample Study. *World Neurosurg*. 2014.
4. Rincon F, Maltenfort M, Dey S, Ghosh S, Vibbert M, Urtecho J, et al. The Prevalence and Impact of Mortality of the Acute Respiratory Distress Syndrome on Admissions of Patients With Ischemic Stroke in the United States. *J Intensive Care Med*. 2013.
5. Maramattom BV, Weigand S, Reinalda M, Wijdicks EF, Manno EM. Pulmonary complications after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5(2):115-9.
6. Zygun DA, Kortbeek JB, Fick GH, Laupland KB, Doig CJ. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2005;33(3):654-60.
7. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(1):196-202.
8. Santoli F, De Jonghe B, Hayon J, Tran B, Piperaud M, Merrer J, et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: survival and outcome at one year. *Intensive Care Med*. 2001;27(7):1141-6.
9. Roch A, Michelet P, Jullien AC, Thirion X, Bregeon F, Papazian L, et al. Long-term outcome in intensive care unit survivors after mechanical ventilation for intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2003;31(11):2651-6.
10. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, et al. Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg*. 1992;77(6):901-7.
11. Solenski NJ, Haley EC, Jr., Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med*. 1995;23(6):1007-17.
12. Mascia L, Sakr Y, Pasero D, Payen D, Reinhart K, Vincent JL. Extracranial complications in patients with acute brain injury: a post-hoc analysis of the SOAP study. *Intensive Care Med*. 2008;34(4):720-7.
13. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1482-92.
14. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1210-8.
15. Broncharad R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology*. 2004;100(2):234-9.
16. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416.
17. Chamorro A, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):401-10.

18. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):770-3.
19. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(10):775-86.
20. Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit Care*. 2004;8(4):266-70.
21. Woratyla SP, Morgan AS, Mackay L, Bernstein B, Barba C. Factors associated with early onset pneumonia in the severely brain-injured patient. *Conn Med*. 1995;59(11):643-7.
22. Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D, Mahe PJ, Loutrel O, Champin P, et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(1):32-7.
23. Fields LB. Oral care intervention to reduce incidence of ventilator-associated pneumonia in the neurologic intensive care unit. *J Neurosci Nurs*. 2008;40(5):291-8.
24. Cinotti R, Dordonnat-Moynard A, Feuillet F, Roquilly A, Rondeau N, Lepelletier D, et al. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(5):823-30.
25. Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, Heine MF, Doufas AG, Remmel KS, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes. *J Crit Care*. 2011;26(3):273-9.
26. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke*. 2003;34(4):975-81.
27. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
28. Hoesch RE, Lin E, Young M, Gottesman RF, Altaweel L, Nyquist PA, et al. Acute lung injury in critical neurological illness. *Crit Care Med*. 2012;40(2):587-93.
29. Mascia L, Zavala E, Bosma K, Pasero D, Decaroli D, Andrews P, et al. High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1815-20.
30. Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, Campbell AR, Kivett VA, Patel R, et al. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003;55(1):106-11.
31. Rincon F, Ghosh S, Dey S, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, et al. Impact of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after traumatic brain injury in the United States. *Neurosurgery*. 2012;71(4):795-803.
32. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617-23; quiz 24.
33. Rincon F, Maltenfort M, Dey S, Ghosh S, Vibbert M, Urtecho J, et al. The prevalence and impact of mortality of the acute respiratory distress syndrome on admissions of patients with ischemic stroke in the United States. *J Intensive Care Med*. 2014;29(6):357-64.
34. Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, Hannay HJ, Robertson CS. Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*. 2001;95(4):560-8.
35. Bratton SL, Davis RL. Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 1997;40(4):707-12; discussion 12.

36. Ghosh S, Dey SK, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Jallo J. Epidemiological Trends of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) After Traumatic Brain Injury in the United States. American Academy of Neurology, New Orleans, La, USA. 2012.
37. Shanahan W. Acute pulmonary edema as a complication of epileptic seizures. *NY Med J.* 1908;37:54-6.
38. Simmons RL, Heisterkamp CA, 3rd, Collins JA, Genslar S, Martin AM, Jr. Respiratory insufficiency in combat casualties. 3. Arterial hypoxemia after wounding. *Ann Surg.* 1969;170(1):45-52.
39. 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(5):860-6; discussion 6-8.
40. 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(2):144-50.
41. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(4):447-55.
42. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint LG, 3rd, McClelland RL, et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003;52(5):1025-31; discussion 31-2.
43. Weir BK. Pulmonary edema following fatal aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 1978;49(4):502-7.
44. Ochiai H, Yamakawa Y, Kubota E. Deformation of the ventrolateral medulla oblongata by subarachnoid hemorrhage from ruptured vertebral artery aneurysms causes neurogenic pulmonary edema. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2001;41(11):529-34; discussion 34-5.
45. Fein IA, Rackow EC. Neurogenic pulmonary edema. *Chest.* 1982;81(3):318-20.
46. Mayer SA, Fink ME, Homma S, Sherman D, LiMandri G, Lennihan L, et al. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1994;44(5):815-20.
47. Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care.* 2012;16(2):212.
48. 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(5):462-70.
49. Connor RC. Myocardial damage secondary to brain lesions. *Am Heart J.* 1969;78(2):145-8.
50. Mayer SA, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, et al. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1999;30(4):780-6.
51. Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, Picard MH. Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(8):774-9.
52. Sarnoff SJ, Sarnoff LC. Neurohemodynamics of pulmonary edema. II. The role of sympathetic pathways in the elevation of pulmonary and stemic vascular pressures following the intracisternal injection of fibrin. *Circulation.* 1952;6(1):51-62.
53. Ducker TB, Simmons RL. Increased intracranial pressure and pulmonary edema. 2. The hemodynamic response of dogs and monkeys to increased intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1968;28(2):118-23.
54. Brashear RE, Ross JC. Hemodynamic effects of elevated cerebrospinal fluid pressure: alterations with adrenergic blockade. *J Clin Invest.* 1970;49(7):1324-33.

55. Minnear FL, Kite C, Hill LA, van der Zee H. Endothelial injury and pulmonary congestion characterize neurogenic pulmonary edema in rabbits. *J Appl Physiol.* 1987;63(1):335-41.
56. van der Zee H, Malik AB, Lee BC, Hakim TS. Lung fluid and protein exchange during intracranial hypertension and role of sympathetic mechanisms. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1980;48(2):273-80.
57. Theodore J, Robin ED. Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am Rev Respir Dis.* 1976;113(4):405-11.
58. Maron MB. Effect of elevated vascular pressure transients on protein permeability in the lung. *J Appl Physiol.* 1989;67(1):305-10.
59. Bosso FJ, Lang SA, Maron MB. Role of hemodynamics and vagus nerves in development of fibrin-induced pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 1990;69(6):2227-32.
60. Bowers RE, McKeen CR, Park BE, Brigham KL. Increased pulmonary vascular permeability follows intracranial hypertension in sheep. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(4):637-41.
61. Melon E, Bonnet F, Lepresle E, Fevrier MJ, Djindjian M, Francois Y, et al. Altered capillary permeability in neurogenic pulmonary oedema. *Intensive Care Med.* 1985;11(6):323-5.
62. Keegan MT, Lanier WL. Pulmonary edema after resection of a fourth ventricle tumor: possible evidence for a medulla-mediated mechanism. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(3):264-8.
63. Fein A, Grossman RF, Jones JG, Overland E, Pitts L, Murray JF, et al. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med.* 1979;67(1):32-8.
64. Richardson JB. Innervation of the pulmonary circulation: an overview. *The Pulmonary Circulation in Health and Disease.* 1987:9-14.
65. McClellan MD, Dauber IM, Weil JV. Elevated intracranial pressure increases pulmonary vascular permeability to protein. *J Appl Physiol.* 1989;67(3):1185-91.
66. Peterson BT, Ross JC, Brigham KL. Effect of naloxone on the pulmonary vascular responses to graded levels of intracranial hypertension in anesthetized sheep. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(6):1024-9.
67. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation.* 2003;75(12):1928-33.
68. Ott L, McClain CJ, Gillespie M, Young B. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *J Neurotrauma.* 1994;11(5):447-72.
69. Campbell SJ, Perry VH, Pitossi FJ, Butchart AG, Chertoff M, Waters S, et al. Central nervous system injury triggers hepatic CC and CXC chemokine expression that is associated with leukocyte mobilization and recruitment to both the central nervous system and the liver. *The American journal of pathology.* 2005;166(5):1487-97.
70. Habgood MD, Bye N, Dziegielewska KM, Ek CJ, Lane MA, Potter A, et al. Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice. *Eur J Neurosci.* 2007;25(1):231-8.
71. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Current opinion in critical care.* 2002;8(2):101-5.
72. McKeating EG, Andrews PJ, Signorini DF, Mascia L. Transcranial cytokine gradients in patients requiring intensive care after acute brain injury. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):520-3.
73. Catania A, Lonati C, Sordi A, Gatti S. Detrimental consequences of brain injury on peripheral cells. *Brain, behavior, and immunity.* 2009;23(7):877-84.

74. Lopez-Aguilar J, Villagra A, Bernabe F, Murias G, Piacentini E, Real J, et al. Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury. *Critical care medicine*. 2005;33(5):1077-83.
75. Heuer JF, Pelosi P, Hermann P, Perske C, Crozier TA, Bruck W, et al. Acute effects of intracranial hypertension and ARDS on pulmonary and neuronal damage: a randomized experimental study in pigs. *Intensive Care Med*. 2011;37(7):1182-91.
76. Wu S, Fang CX, Kim J, Ren J. Enhanced pulmonary inflammation following experimental intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol*. 2006;200(1):245-9.
77. Kalsotra A, Zhao J, Anakk S, Dash PK, Strobel HW. Brain trauma leads to enhanced lung inflammation and injury: evidence for role of P4504Fs in resolution. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(5):963-74.
78. 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. *Lancet*. 1999;353(9162):1412-3.
79. Yildirim E, Solaroglu I, Okutan O, Ozisik K, Kaptanoglu E, Sargon MF, et al. Ultrastructural changes in tracheobronchial epithelia following experimental traumatic brain injury in rats: protective effect of erythropoietin. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(12):1423-9.
80. Heuer JF, Selke M, Crozier TA, Pelosi P, Herrmann P, Perske C, et al. Effects of acute intracranial hypertension on extracerebral organs: a randomized experimental study in pigs. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2012;73(5):289-95.
81. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*. 1996;24(7):1125-8.
82. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):316-21.
83. Offner PJ, Moore EE, Ciesla D. The adrenal response after severe trauma. *Am J Surg*. 2002;184(6):649-53; discussion 53-4.
84. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1351-62.
85. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma*. 1996;40(4):501-10; discussion 10-2.
86. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:125-63.
87. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-23.
88. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis. *Crit Care*. 2004;8(2):122-9.
89. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2358-66.
90. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Kouyialis AT, Roussou P, Assithianakis G, Christoforaki M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2004;32(2):404-8.
91. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, Douka E, Zervou M, Kouyialis AT, et al. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors. *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1051-7.

92. Llompарт-Pou JA, Raurich JM, Perez-Barcelona J, Barcelo A, Ibanez J, Ayestaran JI. Acute Hypothalamic-pituitary-adrenal response in traumatic brain injury with and without extracerebral trauma. *Neurocrit Care*. 2008;9(2):230-6.
93. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(9):496-505.
94. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(5):584-91.
95. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Mazoit JX, Benhamou D, Moine P, et al. Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 2002;97(4):807-13.
96. Papanicolaou DA, Tsigos C, Oldfield EH, Chrousos GP. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2303-6.
97. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Bruckner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*. 2000;135(3):291-5.
98. Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, McCarter RJ, Jr., Scalea TM. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. *J Trauma*. 2001;50(5):817-20.
99. Hoover L, Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, Bochicchio K, Meyer W, et al. Systemic inflammatory response syndrome and nosocomial infection in trauma. *J Trauma*. 2006;61(2):310-6; discussion 6-7.
100. Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury*. 2003;34(6):397-404.
101. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *Jama*. 2011;305(12):1201-9.
102. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):706-16.
103. Marklund N, Peltonen M, Nilsson TK, Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. *J Intern Med*. 2004;256(1):15-21.
104. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, Suarez JI, Bershad EM. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(5):430-43.
105. Stevens RD, Puybasset L. The brain-lung-brain axis. *Intensive Care Med*. 2011;37(7):1054-6.
106. Hegeman MA, Hennis MP, Heijnen CJ, Specht PA, Lachmann B, Jansen NJ, et al. Ventilator-induced endothelial activation and inflammation in the lung and distal organs. *Crit Care*. 2009;13(6):R182.
107. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1721-5.
108. Hopkins RO, Brett S. Chronic neurocognitive effects of critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):369-75.
109. Milbrandt EB, Angus DC. Potential mechanisms and markers of critical illness-associated cognitive dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(4):355-9.

110. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest*. 2006;130(3):869-78.
111. Pustavoitau A, Stevens RD. Mechanisms of neurologic failure in critical illness. *Crit Care Clin*. 2008;24(1):1-24, vii.
112. Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):65-75.
113. Janz DR, Abel TW, Jackson JC, Gunther ML, Heckers S, Ely EW. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study. *J Crit Care*. 2010;25(3):538 e7-12.
114. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1967-74.
115. Mrozek S, Dumurgier J, Citerio G, Mebazaa A, Geeraerts T. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits. *Crit Care*. 2014;18(2):220.
116. Fries M, Bickenbach J, Henzler D, Beckers S, Dembinski R, Sellhaus B, et al. S-100 protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury. *Anesthesiology*. 2005;102(4):761-7.
117. Lopez-Aguilar J, Fernandez-Gonzalo MS, Turon M, Quilez ME, Gomez-Simon V, Jodar MM, et al. [Lung-brain interaction in the mechanically ventilated patient]. *Med Intensiva*. 2013;37(7):485-92.
118. Bickenbach J, Zoremba N, Fries M, Dembinski R, Doering R, Ogawa E, et al. Low tidal volume ventilation in a porcine model of acute lung injury improves cerebral tissue oxygenation. *Anesth Analg*. 2009;109(3):847-55.
119. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(1 Suppl):9S-15S.
120. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S539-48.
121. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110(6):482-8.
122. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(6):646-55.
123. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(6):637-45.
124. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
125. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999;282(1):54-61.
126. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2000;284(1):43-4.
127. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1817-24.
128. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005;31(7):922-6.

129. Krebs J, Tsagogiorgas C, Pelosi P, Rocco PR, Hottenrott M, Sticht C, et al. Open lung approach with low tidal volume mechanical ventilation attenuates lung injury in rats with massive brain damage. *Crit Care*. 2014;18(2):R59.
130. Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(5):R1473-95.
131. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S1-106.
132. Petridis AK, Doukas A, Kienke S, Maslehaty H, Mahvash M, Barth H, et al. The effect of lung-protective permissive hypercapnia in intracerebral pressure in patients with subarachnoid haemorrhage and ARDS. A retrospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(12):2143-5.
133. Westermaier T, Stetter C, Kunze E, Willner N, Holzmeier J, Kilgenstein C, et al. Controlled transient hypercapnia: a novel approach for the treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg*. 2014:1-7.
134. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Matar N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(3 Pt 1):544-51.
135. Blanch L, Fernandez R, Benito S, Mancebo J, Net A. Effect of PEEP on the arterial minus end-tidal carbon dioxide gradient. *Chest*. 1987;92(3):451-4.
136. Doblzar DD, Santiago TV, Kahn AU, Edelman NH. The effect of positive end-expiratory pressure ventilation (PEEP) on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure in goats. *Anesthesiology*. 1981;55(3):244-50.
137. Mascia L, Grasso S, Fiore T, Bruno F, Berardino M, Ducati A. Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med*. 2005;31(3):373-9.
138. Lou M, Xue F, Chen L, Xue Y, Wang K. Is high PEEP ventilation strategy safe for acute respiratory distress syndrome after severe traumatic brain injury? *Brain Inj*. 2012;26(6):887-90.
139. Muench E, Bauhuf C, Roth H, Horn P, Phillips M, Marquetant N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2367-72.
140. Schramm P, Closhen D, Felkel M, Berres M, Klein KU, David M, et al. Influence of PEEP on cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(2):162-7.
141. Caricato A, Conti G, Della Corte F, Mancino A, Santilli F, Sandroni C, et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J Trauma*. 2005;58(3):571-6.
142. Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S. Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke*. 2001;32(9):2088-92.
143. McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med*. 1997;25(6):1059-62.
144. Toung TJ, Aizawa H, Traystman RJ. Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on cerebral venous pressure with head elevation in dogs. *J Appl Physiol*. 2000;88(2):655-61.
145. Mazzeo AT, Fanelli V, Mascia L. Brain-lung crosstalk in critical care: how protective mechanical ventilation can affect the brain homeostasis. *Minerva Anesthesiol*. 2012.

146. Constantin JM, Jaber S, Futier E, Cayot-Constantin S, Verny-Pic M, Jung B, et al. Respiratory effects of different recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2008;12(2):R50.
147. Badet M, Bayle F, Richard JC, Guerin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2009;54(7):847-54.
148. Bein T, Kuhr LP, Bele S, Ploner F, Keyl C, Taeger K. Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism. *Intensive Care Med*. 2002;28(5):554-8.
149. Marini JJ. A lung-protective approach to ventilating ARDS. *Respir Care Clin N Am*. 1998;4(4):633-63, viii.
150. Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, Zielmann S, Crozier TA. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(6):1550-6.
151. Neumann P, Berglund JE, Mondejar EF, Magnusson A, Hedenstierna G. Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic-acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1636-43.
152. Constantin JM, Cayot-Constantin S, Roszyk L, Futier E, Sapin V, Dastugue B, et al. Response to recruitment maneuver influences net alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2007;106(5):944-51.
153. Nemer SN, Caldeira JB, Azeredo LM, Garcia JM, Silva RT, Prado D, et al. Alveolar recruitment maneuver in patients with subarachnoid hemorrhage and acute respiratory distress syndrome: a comparison of 2 approaches. *J Crit Care*. 2011;26(1):22-7.
154. Zhang XY, Yang ZJ, Wang QX, Fan HR. Impact of positive end-expiratory pressure on cerebral injury patients with hypoxemia. *Am J Emerg Med*. 2011;29(7):699-703.
155. Wolf S, Plev DV, Trost HA, Lumenta CB. Open lung ventilation in neurosurgery: an update on brain tissue oxygenation. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:103-5.
156. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guerin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(6):448-54.
157. Guerin C, Baboi L, Richard JC. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1634-42.
158. Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho YJ. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1252-62.
159. Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S, Dietrich W, Illievich UM, Gruber A. Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1831-8.
160. Gritti P, Lanterna LA, Re M, Martchenko S, Olivotto P, Brembilla C, et al. The use of inhaled nitric oxide and prone position in an ARDS patient with severe traumatic brain injury during spine stabilization. *J Anesth*. 2013;27(2):293-7.
161. Ashton-Cleary DT, Duffy MR. Prone ventilation for refractory hypoxaemia in a patient with severe chest wall disruption and traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):1009-10.
162. Madershahian N, Wittwer T, Strauch J, Franke UF, Wippermann J, Kaluza M, et al. Application of ECMO in multitrauma patients with ARDS as rescue therapy. *Journal of cardiac surgery*. 2007;22(3):180-4.

163. Muellenbach RM, Kredel M, Kunze E, Kranke P, Kuestermann J, Brack A, et al. Prolonged heparin-free extracorporeal membrane oxygenation in multiple injured acute respiratory distress syndrome patients with traumatic brain injury. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(5):1444-7.
164. Messing JA, Agnihotri RV, Van Dusen R, Najam F, Dunne JR, Honig JR, et al. Prolonged use of extracorporeal membrane oxygenation as a rescue modality following traumatic brain injury. *ASAIO journal*. 2014;60(5):597-9.
165. Roquilly A, Cinotti R, Jaber S, Vourc'h M, Pengam F, Mahe PJ, et al. Implementation of an evidence-based extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. a before-after evaluation of a quality improvement project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):958-66.
166. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115(20):e478-534.
167. Ickenstein GW, Riecker A, Hohlig C, Muller R, Becker U, Reichmann H, et al. Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD step-wise concept. *J Neurol*. 2010;257(9):1492-9.
168. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*. 2005;36(9):1972-6.
169. Gomes CA, Jr., Lustosa SA, Matos D, Andriolo RB, Waisberg DR, Waisberg J. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD008096.
170. Lu WH, Hsieh KS, Lu PJ, Wu YS, Ho WY, Cheng PW, et al. Different impacts of alpha- and beta-blockers in neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in rat. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1192-204.
171. Davison DL, Chawla LS, Selassie L, Tevar R, Junker C, Seneff MG. Neurogenic pulmonary edema: successful treatment with IV phentolamine. *Chest*. 2012;141(3):793-5.
172. Wohns RN, Tamas L, Pierce KR, Howe JF. Chlorpromazine treatment for neurogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 1985;13(3):210-1.

Figure 1. Réponse aiguë systémique après agression cérébrale aiguë. Elle constitue « the first hit » ou environnement inflammatoire et est à l'origine de la dysfonction des organes extracérébraux, notamment pulmonaire (D'après Catania et al. (73)) SN : système nerveux. Axe HPS : axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien

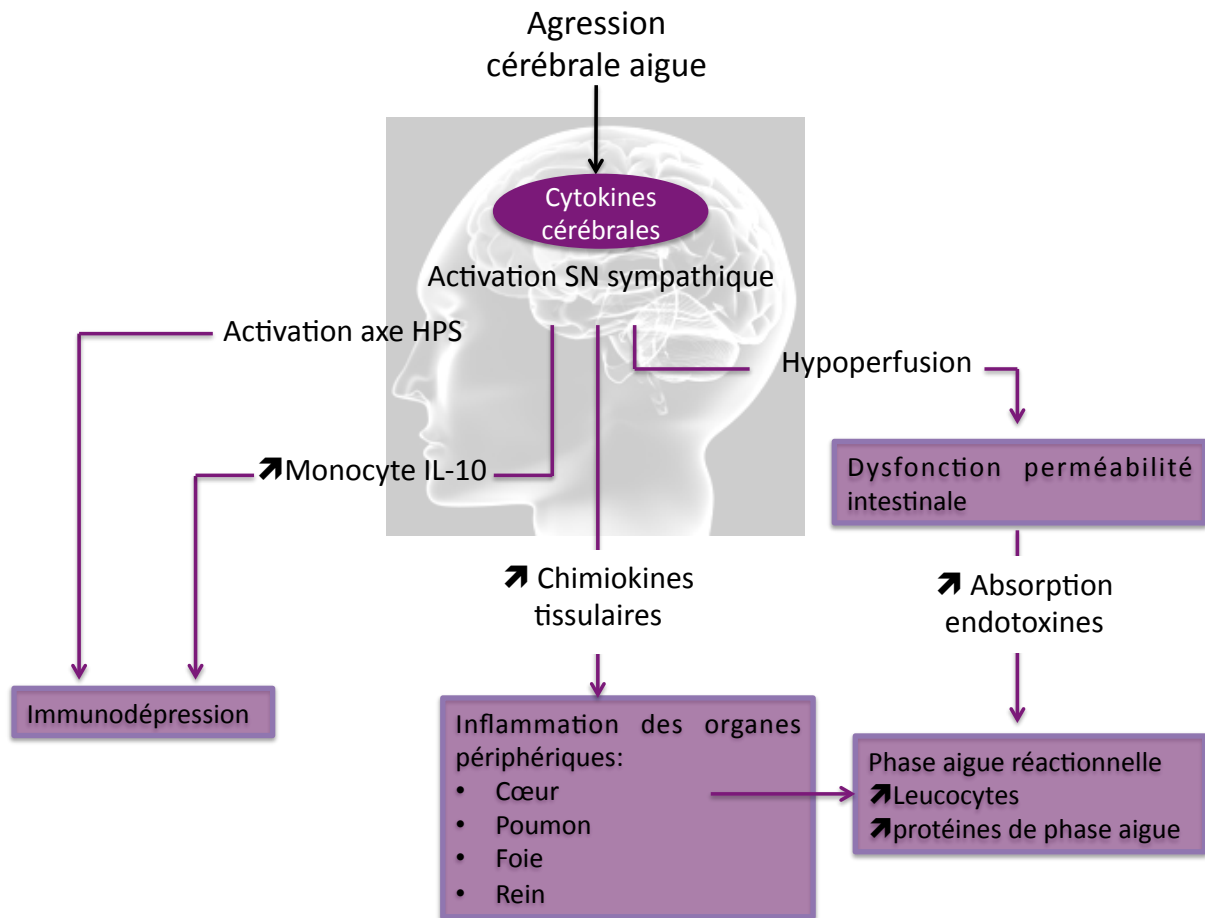


Figure 2. Le modèle de la double agression ou “double hit” chez le patient cérébrolésé.

SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë. PEP: pression expiratoire positive.

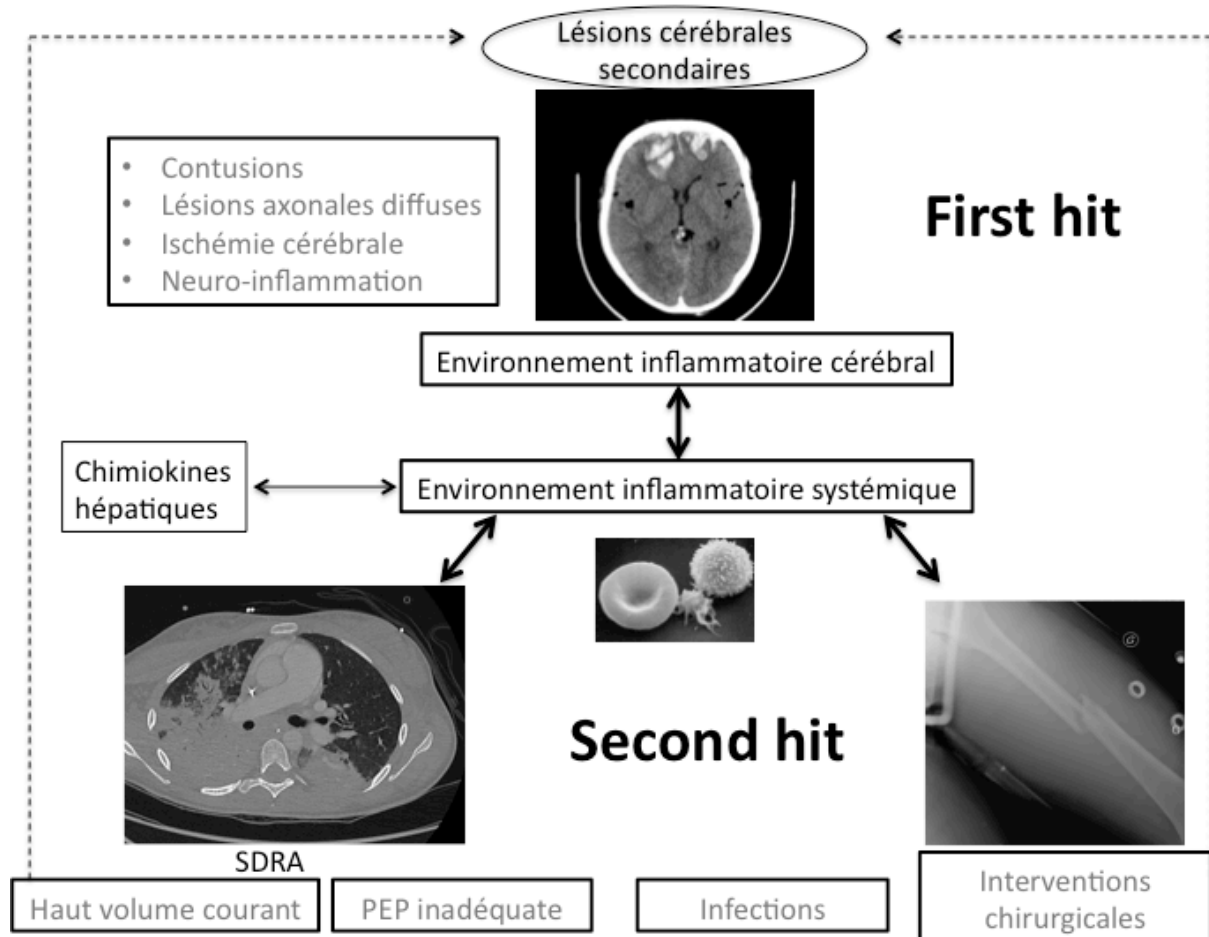


Figure 3. Algorithme d'approche d'une détresse respiratoire chez un patient cérébrolésé. SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë ; PNAVM: pneumopathie acquise sous ventilation mécanique Vt: Volume courant; PIT: poids idéal théorique ; OPN: œdème pulmonaire neurogénique.

