

# Œdème cérébral : physiopathologie et diagnostic

J.-F. Payen, G. Francony et B. Fauvage

## Introduction

L'œdème cérébral (OC) est défini par l'accumulation nette d'eau et de solutés dans le secteur intracellulaire et/ou dans le secteur extracellulaire cérébral, à l'origine d'une augmentation de volume de la masse cérébrale. Il existe de nombreuses façons de classer l'OC : selon son type (cytotoxique, vasogénique, interstitiel, osmotique), sa localisation (intracellulaire ou extracellulaire), son atteinte tissulaire (substance grise ou blanche), la présence ou non d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE), le mécanisme en cause. À l'heure actuelle, la classification proposée en 1967 par Igor Klatzo reste la plus simple et la mieux admise par tous (1, 2). Cette classification est basée sur deux types d'OC : l'œdème cytotoxique, qu'il est préférable d'appeler œdème cellulaire, est lié à une atteinte de la perméabilité membranaire de la cellule, conduisant à l'accumulation intracellulaire d'eau et d'ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) ; l'œdème vasogénique, où l'ouverture de la BHE provoque un passage d'eau, d'électrolytes et de protéines dans le secteur interstitiel. Certains auteurs distinguent aussi l'œdème osmotique, lié à un gradient osmotique de part et d'autre de la BHE, combinant un œdème cellulaire et un œdème interstitiel pauvre en protéines (BHE intacte) (3).

Les causes d'OC en clinique humaine sont très nombreuses, étant responsables soit d'un OC diffus, soit d'un OC localisé (tableau I). Dans la plupart des cas, les deux types d'OC, cellulaire et vasogénique, coexistent, avec un délai d'apparition entre 1 et 6 heures, une amplitude maximale à 24-48 heures, et une résolution spontanée entre 5 et 15 jours en l'absence de complications. Cela étant, des différences dans le mode d'apparition selon le type d'OC peuvent avoir lieu ; par exemple, l'œdème vasogénique fait suite à l'œdème cellulaire en cas de lésion ischémique complète avec reperfusion (4). L'OC post-traumatique a longtemps été considéré comme purement vasogénique en

**Tableau I** – Principales causes d'œdème cérébral (OC) associé (+) ou non (–) à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Caractères de l'OC	Causes	Perméabilité de la BHE	
Diffus	Traumatisme crânien	+	
	Hémorragie sousarachnoïdienne	+	
	Encéphalopathie hypertensive	+	
	Méningite bactérienne (pneumocoque)	+	
	Encéphalite virale (herpès)	+	
	Hépatite fulminante	+	
	Épuration extrarénale	+	
	Mal aigu des montagnes	+	
	Acidocétose diabétique	?	
	Intoxication à l'eau	–	
	Encéphalopathie anoxique	–	
	Syndrome de Reye	–	
	Localisé	Accident vasculaire ischémique	+
		Tumeur primitive ou secondaire	+
Hémorragie intracérébrale		+	

raison de la présence de contusions hémorragiques (BHE rompue). En fait, le type d'OC post-traumatique dépend des lésions initiales (diffuses ou focales) et de la présence ou non de facteurs secondaires aggravants (hypotension artérielle, hypoxémie, ischémie). Dans la majorité des lésions post-traumatiques, en clinique comme en expérimental, l'œdème cellulaire est prédominant (3); il pourrait être précédé d'un œdème vasogénique de survenue ultraprécocce (60 minutes post-traumatique) (5). Enfin, il a été clairement montré que le « *brain swelling* » post-traumatique n'est pas lié à un engorgement vasculaire mais correspond à un œdème cellulaire (6).

Quel que soit son type, la survenue d'un OC représente une double menace pour le cerveau : une ischémie et un risque d'engagement cérébral. Un OC localisé (hématome, tumeur) peut provoquer un déplacement de structures encéphaliques à l'origine d'un engagement temporal, sous-falcien ou cérébelleux. Au cours de l'OC diffus, une augmentation de 1% du contenu en eau intracérébrale équivaut à 13 mL dans un cerveau de 1 300 g; cette augmentation est largement suffisante pour élever la pression intracrânienne (PIC) de 10 à 20 mmHg dans un cerveau à compliance réduite (index pression-volume de 20 mL). L'apparition d'une hypertension intracrânienne (HTIC) compromet alors la perfusion cérébrale et entraîne une ischémie cérébrale qui, à son tour, aggrave l'OC (7). L'OC devient alors un œdème ischémique, associant un œdème cellulaire et un œdème vasogénique. La figure 1 illustre ce que pourrait être l'évolution temporelle de l'OC post-traumatique : vasogénique puis cellulaire, et ischémique en présence d'une HTIC. Cependant, en l'absence d'ischémie secondaire à l'HTIC, l'évolution spontanée de l'OC se fait vers sa résorption, débutant à la fin de la première semaine postagression. Trois mécanismes sont possibles pour expliquer un tel phénomène : un mouvement d'eau vers le LCR sous l'influence des gradients de pression, un recaptage cellulaire actif des protéines accumulées dans le secteur interstitiel, ou une réabsorption d'eau par les capillaires (8). Le mécanisme préférentiel de drainage de l'OC

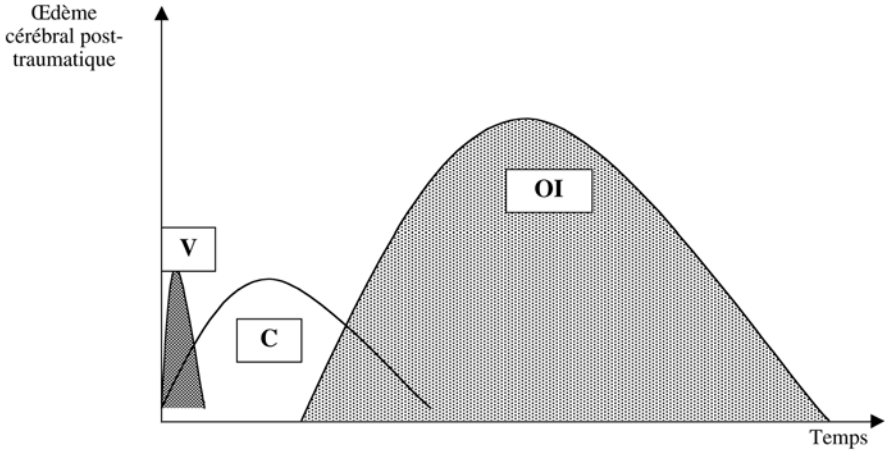


Fig. 1 – Evolution temporelle de l'œdème cérébral post-traumatique. Un œdème vasogénique (V) pourrait survenir de manière ultraprécoce, suivi d'un œdème cellulaire (C). En cas d'hypertension intracrânienne, avec ou sans facteurs systémiques d'aggravation secondaire, l'OC serait de type ischémique (OI).

serait le LCR, soit par les ventricules cérébraux, soit par les espaces sous-arachnoïdiens (9).

La définition de l'œdème vasogénique dépend de l'état de la BHE. La BHE représente une authentique barrière entre le tissu cérébral et le sang afin de protéger et de réguler l'environnement cérébral. La BHE se caractérise par la présence de cellules endothéliales séparées par des jonctions serrées (7-9 Å), une lame basale continue, des pieds astrocytaires et de nombreux canaux et transporteurs transmembranaires (fig. 2). Ceci rend la BHE imperméable aux protéines, aux ions et peu perméable à l'eau (faible conductivité hydraulique). En raison de cette disposition très particulière, la régulation des mouvements d'eau de part et d'autre de la membrane capillaire cérébrale obéit à une loi de Starling modifiée, qui tient compte des gradients de pression hydrostatique ( $\Delta P$ ), de pression oncotique ( $\Delta p$ ) entre le capillaire et le tissu cérébral, et du gradient de pression osmotique ( $\Delta \Omega$ ) :

$$Q = K (\Delta P - \sigma \Delta \pi - \Sigma \Delta \Omega) \quad (\text{Eq. 1})$$

avec Q, le débit de filtration transcapillaire, K, le coefficient de filtration de la paroi capillaire (fonction de la perméabilité capillaire et de la surface d'échange),  $\sigma$  le coefficient de réflexion oncotique et  $\Sigma$  le coefficient de réflexion osmotique. Quand la BHE est intacte, ces deux coefficients de réflexion sont proches de 1. Le gradient de pression hydrostatique  $\Delta P$  et le coefficient de filtration K sont des forces qui favorisent la sortie d'eau du capillaire, tandis que les autres forces (oncotiques et osmotiques) s'y opposent. Comme un gradient osmotique de 1 mOsm est équivalent à un gradient hydrostatique de 19 mmHg, on peut estimer la part respective de ces gradients de pression dans la régulation des mouvements d'eau en conditions physiolo-

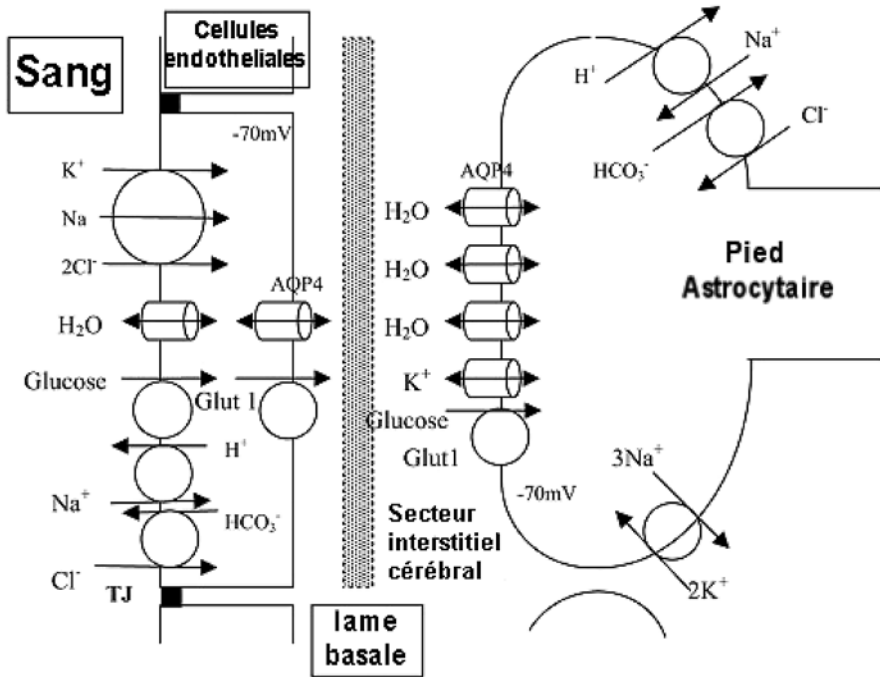


Fig. 2 – La barrière hémato-encéphalique avec ses principaux transporteurs (cercles) et canaux (cylindres). TJ : jonctions serrées; AQP4 : aquaporine 4. (D’après Kimelberg (2).)

giques : 10-30 mmHg pour  $\Delta p$ , 25 mmHg pour  $\Delta p$ , et 50 mmHg pour  $\Delta \Omega$  (2). La valeur négative qui en résulte est purement théorique, soulignant que le débit net d'eau de part et d'autre de la BHE est proche de 0 quand la BHE est intacte. Cet effet est lié essentiellement au gradient osmotique exercé par les ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) en solution, puisque leur pouvoir osmotique (285 mOsm/kg) est largement supérieur à celui des protéines circulantes (1 mOsm/kg). En revanche, quand la BHE est lésée, le passage transcapillaire des ions et des protéines diminue l'influence des forces osmotiques et oncotiques; les mouvements liquidiens deviennent fonction de la pression hydrostatique et du degré de perméabilité membranaire induit par l'atteinte de la BHE.

## L'œdème cellulaire

Le cerveau ne se comporte pas comme un osmomètre idéal : de grandes variations de l'osmolalité plasmatique entraînent des changements beaucoup plus modestes du contenu en eau intracérébrale (10). Ceci est lié à la régulation fine et rapide du volume cellulaire sous la dépendance de pompes ioniques trans-

membranaires : cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ , échangeurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  et  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ . Ainsi, la perte d'eau intracellulaire induite obligatoirement par une augmentation de l'osmolalité plasmatique est compensée en partie par une accumulation intracellulaire d'ions osmotiquement actifs. Cependant, en cas d'hyperosmolalité plasmatique prolongée, il y a une synthèse intracellulaire d'osmoles idiogéniques (sorbitol, myoinositol, taurine, alanine), pérennisant l'état d'hyperosmolalité intracellulaire et rendant toute baisse ultérieure de l'osmolalité plasmatique plus difficile à réguler (11). Il faut intégrer actuellement les aquaporines (AQP) dans les processus de régulation des mouvements transmembranaires d'eau ; ce sont des canaux spécifiques du transport de l'eau, très largement répandus dans l'organisme, fonctionnant selon le gradient osmotique pour faciliter le transport rapide des molécules d'eau (12). Dans le cerveau, le type 4 (AQP4) est particulièrement présent dans les pieds astrocytaires et aurait un rôle majeur dans le développement de l'OC : des souris transgéniques n'exprimant pas l'AQP4 ont eu un OC cellulaire nettement moins important au cours d'une intoxication à l'eau (13, 14).

L'œdème cellulaire résulte d'une accumulation intracellulaire d'osmoles, avec transfert concomitant d'eau. Le volume de l'espace interstitiel peut être alors réduit. L'OC cellulaire prédomine au niveau des cellules gliales et, accessoirement, des dendrites neuronales. Cette réaction est davantage un mécanisme adaptatif visant à protéger les neurones qu'une faillite énergétique de la cellule, incapable de maintenir des gradients ioniques transmembranaires. La lésion tissulaire induit la libération et l'accumulation extracellulaire d'ions  $\text{H}^+$ , de  $\text{K}^+$ , d'acide arachidonique, de radicaux libres et de glutamate, pouvant générer la mort des cellules neuronales. La capacité de recaptage de ces éléments par les cellules gliales est alors stimulée, entraînant, par le jeu des cotransporteurs ioniques, une accumulation intracellulaire de  $\text{Na}^+$  et d'eau et une baisse intracellulaire de  $\text{K}^+$  (2, 15). La dépolarisation membranaire ainsi induite provoque une accumulation intracellulaire de  $\text{Ca}^{++}$ , à l'origine d'une cascade de réactions biochimiques délétères pour la cellule.

## L'œdème vasogénique

L'œdème vasogénique correspond à un filtrat du plasma à travers la BHE. Il prédomine dans la substance blanche en raison de la meilleure compliance liée à l'orientation parallèle des fibres à ce niveau. D'après l'équation de Starling modifiée (Eq. 1), on peut distinguer deux grands mécanismes à l'origine de l'œdème vasogénique, qui sont étroitement liés : une augmentation du gradient de pression hydrostatique (origine mécanique) et une augmentation de la perméabilité membranaire (origine biochimique). Ces mécanismes ont été détaillés récemment (16). L'encéphalopathie hypertensive est la traduction clinique d'une rupture de la BHE par augmentation excessive du gradient de pression hydrostatique. Ainsi, l'élévation de la pression artérielle moyenne

(PAM) au-delà de 170 mmHg entraîne une distension passive des parois artériolaires sur vaisseaux isolés (17) : la limite supérieure de l'autorégulation cérébrale est dépassée, et toute augmentation de la PAM est source d'une extravasation d'eau et de solutés dans le tissu cérébral. Il est connu depuis longtemps qu'un gradient excessif de pression hydrostatique est un élément majeur dans l'apparition d'un œdème vasogénique dans la zone de pénombre entourant le territoire ischémié : un œdème vasogénique apparaît précocement si la PAM est augmentée de 40-50 mmHg par rapport à sa valeur initiale (18, 19). Au cours du traumatisme crânien, la séquence hypoperfusion initiale-hyperhémie secondaire a été bien décrite (20). Le rôle joué par le gradient de pression hydrostatique dans la survenue ou la majoration de l'œdème vasogénique est alors à la base de conceptions très différentes dans le choix d'une pression de perfusion cérébrale (PPC) optimale chez un patient traumatisé. Selon la théorie de Rosner, le maintien d'une PPC au-dessus de la limite inférieure de l'autorégulation (PPC supérieure à 70 mmHg) évite la cascade vasodilatatrice, source d'aggravation de la PIC (21). Cette théorie suppose que l'autorégulation cérébrale reste intacte, et le plateau d'autorégulation réduit avec la limite inférieure de la courbe déviée vers la droite. Inversement, le concept de Lund s'appuie sur l'équation de Starling afin de réduire au maximum le débit de filtration transcapillaire (22). Dans ce cas, le niveau de PPC est plus bas (PPC 50-60 mmHg). Ce concept suppose que l'autorégulation cérébrale est altérée au cours du traumatisme crânien, et que la BHE est perméable après traumatisme crânien. En l'absence d'essais comparatifs, il est difficile d'adopter une attitude définitive en clinique humaine. Il semble cependant prudent de maintenir des valeurs de PPC de 60-70 mmHg pour la plupart des patients traumatisés crâniens (23).

Au rôle joué par le gradient de pression hydrostatique s'associe de manière très étroite celui d'une perméabilité membranaire accrue. Sous l'influence de médiateurs chimiques, les propriétés mécaniques de la BHE sont altérées. Schématiquement, deux mécanismes peuvent être mis en cause : une réaction inflammatoire locale et une atteinte de l'intégrité physique de la BHE. Au cours du traumatisme, de l'ischémie et des processus infectieux, il y a très précocement une réaction inflammatoire locale, avec libération par les cellules endothéliales de nombreux médiateurs chimiques : histamine, acide arachidonique, radicaux libres, NO, bradykinine. De tous ces médiateurs, la bradykinine est le candidat le plus intéressant, répondant à certains critères : une capacité d'augmenter la perméabilité de la BHE, des propriétés vasodilatatrices, le pouvoir d'induire un œdème vasogénique, une concentration élevée dans le secteur interstitiel après lésion tissulaire, un effet œdémateux inhibé par l'emploi d'antagonistes (24). La bradykinine est libérée après activation du système kinine-kallicréine et se lie spécifiquement à son récepteur, BK2, présent sur les cellules endothéliales, les neurones et les astrocytes. Ceci explique l'intérêt suscité par l'emploi des antagonistes de ce récepteur dans le traitement de l'OC (25, 26). Cependant, la bradykinine, qui a une demi-vie très brève (30 secondes), serait libérée dans les minutes qui suivent la lésion

tissulaire. Ceci pourrait expliquer l'absence d'effet d'un antagoniste BK2 administré 30 et 60 minutes après création d'un œdème vasogénique (27). Par la suite, une amplification de cette réaction inflammatoire initiale est possible, avec la mise en jeu par les cellules endothéliales d'une activation en cascade de médiateurs pro-inflammatoires, en particulier des cytokines (Il-1, Il-6, Il-8, TNF) et des molécules solubles d'adhésion leucocytaire (ICAM-1) (28). Ceci permet le développement d'une extravasation leucocytaire et macrophagique qui, à son tour, prolonge le phénomène inflammatoire. Ainsi, la production d'ICAM-1 soluble et d'Il-6 dans le LCR de patients traumatisés est notablement élevée dans les trois premiers jours post-traumatiques, au prorata de la sévérité de l'atteinte de la BHE (29). Tout cela témoigne d'une fragilisation secondaire de la BHE, pouvant être à son tour source d'œdème vasogénique.

L'intégrité physique de la BHE peut être altérée, de manière transitoire ou permanente. On sait depuis longtemps que l'élévation brutale de l'osmolarité plasmatique par mannitol (0,5-1,5 g/kg administré en intracarotidien ou intravertébral en 30 secondes) provoque une ouverture transitoire de la BHE (30). La durée d'ouverture de la BHE est comprise entre 4 et 40 minutes chez l'Homme, selon les études (31, 32). Ces propriétés ne doivent pas restreindre l'usage du mannitol dans le traitement de l'HTIC, les conditions d'emploi étant très différentes. Par ailleurs, il est clair qu'une destruction permanente de la BHE peut faire suite à un traumatisme, à une ischémie, à un processus tumoral. Parmi les facteurs en cause, il faut citer les métalloprotéinases, enzymes protéolytiques capables de dégrader la lame basale continue. Trois heures après une ischémie transitoire (ischémie/reperfusion), ces substances sont retrouvées en quantité importante dans la zone lésée, avec, de manière conjointe, une augmentation de la perméabilité membranaire (33). De manière différée dans le temps, la prolifération de néovaisseaux dotés d'une BHE absente ou partiellement rompue augmente le risque de développement d'un œdème vasogénique. Quatre jours après une ischémie transitoire (5 min), il y a néovascularisation autour de la zone de nécrose et développement parallèle d'un œdème vasogénique (34). Parmi les facteurs mis en cause, figure la stimulation de la synthèse du facteur de croissance endothélial (VEGF), induite par l'hypoxie de la nécrose tumorale ou de la zone ischémisée (35).

Bien que beaucoup de zones d'ombre persistent, il est probable que ces différents mécanismes impliqués dans l'œdème vasogénique se mettent en place selon certaines étapes :

– probablement dans les minutes qui suivent l'agression tissulaire, il y aurait activation d'une réaction inflammatoire non cellulaire (bradykinine, NO, histamine, prostaglandines). Ceci pourrait expliquer l'augmentation très précoce de la perméabilité de la BHE observée par imagerie RMN dans un modèle de traumatisme crânien qui ne s'accompagne pas d'hypertension artérielle immédiate (36) ;

– dans les heures suivantes, il y aurait hyperhémie réactionnelle avec perte de l'autorégulation dans la zone lésée, d'où le rôle du gradient de pression





## Diagnostic de l'œdème cérébral

Dans les études expérimentales, le diagnostic d'OC repose habituellement sur la mesure du contenu en eau intracérébrale (poids sec/poids frais, gravité spécifique) et sur le passage transmembranaire du bleu Evans et/ou de l'albumine marquée à l'iode 125 pour déterminer l'état de la BHE. En clinique humaine, le diagnostic d'OC repose d'abord sur des aspects visibles en tomodensitométrie (TDM) : effacement des sillons corticaux et des espaces sous-arachnoïdiens de la base, réduction de taille des ventricules cérébraux, hypodensité globale du parenchyme avec perte de la différenciation normale entre les substances grise et blanche. Cependant, le diagnostic d'OC par TDM est difficile à établir au début de la réaction œdémateuse, la distinction entre un œdème péri-lésionnel et une zone d'ischémie est souvent délicate en l'absence d'injection d'iode, et la nature exacte de l'œdème n'est pas déterminée par la TDM.

La technique de choix pour le diagnostic de l'OC reste l'imagerie RMN, soit par imagerie de diffusion de l'eau, soit après injection intravasculaire d'un agent de contraste (gadolinium) à la recherche d'une rupture de la BHE. Le coefficient de diffusion apparent (CDA) est un paramètre largement exploité pour détecter précocement l'apparition de l'OC postischémique ou post-traumatique, à un stade où la TDM est négative (37, 38). Sa valeur ( $\text{mm}^2/\text{sec}$ ) est calculée pixel par pixel d'après une série d'images pondérée en diffusion ; la valeur du CDA est élevée en cas d'œdème vasogénique et diminuée en cas d'œdème cellulaire, sans qu'on ait une explication claire sur ce phénomène. Sur un modèle de traumatisme crânien, il a été montré une évolution biphasique du CDA : d'abord élevé pendant les soixante premières minutes post-traumatiques, avec en parallèle une prise d'eau (œdème vasogénique), puis abaissé pendant la semaine suivante (œdème cellulaire) (5). Ces données doivent être confirmées, mais elles illustrent l'intérêt de la méthode. Chez des patients victimes d'un traumatisme crânien, la majorité des lésions sont associées à un œdème cellulaire (baisse du CDA) quand l'imagerie de diffusion est réalisée avant la quarante-huitième heure post-traumatique (39). Les autres méthodes d'imagerie par RMN permettent une analyse globale de l'OC, en rapportant la variation d'intensité du signal à une image de référence (imagerie pondérée  $T_1$  et  $T_2$ ), ou en estimant le contenu en eau intracérébrale (imagerie quantitative  $T_1$ ) (6). Cependant, l'accessibilité de l'outil RMN pour des patients en état hémodynamique ou neurologique instable est un frein réel à sa plus large utilisation.

## Conclusion

Les types d'OC (œdème cellulaire et œdème vasogénique) coexistent dans la plupart des causes d'OC, selon un ordre chronologique qui peut être différent selon la lésion initiale. L'œdème cellulaire prédomine au cours de l'OC post-

traumatique. L'œdème cellulaire implique les pompes ioniques transmembranaires et les aquaporines. Une augmentation du gradient de pression hydrostatique et une augmentation de la perméabilité de la BHE sont les deux grands mécanismes à l'origine de l'œdème vasogénique. La connaissance de la physiopathologie de l'OC doit éviter de le majorer au cours de la phase thérapeutique.

## Références

1. Klatzo I (1967) Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 26: 1-14
2. Kimelberg HK (2004) Water homeostasis in the brain: basic concepts. *Neuroscience* 129: 851-60
3. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL (2004) Edema and brain trauma. *Neuroscience* 129: 1019-27
4. Gotoh O, Asano T, Koide T, Takakura K (1985) Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I: The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. *Stroke* 16: 101-9
5. Barzo P, Marmarou A, Fatouros P *et al.* (1997) Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg* 87: 900-7
6. Marmarou A, Fatouros PP, Barzo P *et al.* (2000) Contribution of edema and cerebral blood volume to traumatic brain swelling in head-injured patients. *J Neurosurg* 93: 183-93
7. Frei HJ, Wallenfang T, Poll W *et al.* (1973) Regional cerebral blood flow and regional metabolism in cold induced oedema. *Acta Neurochir* 29: 15-28
8. Marmarou A (1994) Traumatic brain edema: an overview. *Acta Neurochir Suppl* 60: 421-4
9. Reulen HJ, Tsuyumu M, Tack A *et al.* (1978) Clearance of edema fluid into cerebrospinal fluid. A mechanism for resolution of vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 48: 754-64
10. Cserr HF, DePasquale M, Patlak CS (1987) Regulation of brain water and electrolytes during acute hyperosmolality in rats. *Am J Physiol* 253: F522-9
11. McManus ML, Churchwell KB, Strange K (1995) Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 333: 1260-6
12. Venero JL, Vizuete ML, Machado A, Cano J (2001) Aquaporins in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 63: 321-36
13. Manley GT, Fujimura M, Ma T *et al.* (2000) Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 6: 159-63
14. Manley GT, Binder DK, Papadopoulos MC, Verkman AS (2004) New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. *Neuroscience* 129: 983-91
15. Kimelberg HK (1995) Current concepts of brain edema. Review of laboratory investigations. *J Neurosurg* 83: 1051-9
16. Payen JF, Fauvage B, Falcon D, Lavagne P (2003) Œdème cérébral par lésion de la barrière hématoencéphalique : mécanismes et diagnostic. *Ann Fr Anesth Reanim* 22: 220-5
17. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI *et al.* (1976) Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res* 39: 33-41
18. Kogure K, Busto R, Scheinberg P (1981) The role of hydrostatic pressure in ischemic brain edema. *Ann Neurol* 9: 273-82

19. Hosomi N, Mizushige K, Kitadai M *et al.* (1999) Induced hypertension treatment to improve cerebral ischemic injury after transient forebrain ischemia. *Brain Res* 835: 188-9.
20. Bouma GJ, Muizelaar JP (1992) Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *J Neurotrauma* 9 Suppl 1: S333-48
21. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH (1995) Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 83: 949-62
22. Eker C, Asgeirsson B, Grande PO *et al.* (1998) Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med* 26: 1881-6
23. Robertson CS (2001) Management of cerebral perfusion pressure after traumatic brain injury. *Anesthesiology* 95: 1513-7
24. Schilling L, Wahl M (1999) Mediators of cerebral edema. *Adv Exp Med Biol* 474: 123-41
25. Marmarou A, Nichols J, Burgess J *et al.* (1999) Effects of the bradykinin antagonist Bradycor (deltibant, CP-1027) in severe traumatic brain injury: results of a multi-center, randomized, placebo-controlled trial. American Brain Injury Consortium Study Group. *J Neurotrauma* 16: 431-44
26. Pruneau D, Chorny I, Benkowitz V *et al.* (1999) Effect of LF 16-0687MS, a new nonpeptide bradykinin B2 receptor antagonist, in a rat model of closed head trauma. *J Neurotrauma* 16: 1057-65
27. Plesnila N, Schulz J, Stoffel M *et al.* (2001) Role of bradykinin B2 receptors in the formation of vasogenic brain edema in rats. *J Neurotrauma* 18: 1049-58
28. Stanimirovic D, Satoh K (2000) Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. *Brain Pathol* 10: 113-26
29. Pleines UE, Stover JF, Kossmann T *et al.* (1998) Soluble ICAM-1 in CSF coincides with the extent of cerebral damage in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 15: 399-409
30. Rapoport SI (1988) Osmotic opening of the blood-brain barrier. *Ann Neurol* 24: 677-84
31. Zunkeler B, Carson RE, Olson J *et al.* (1996) Quantification and pharmacokinetics of blood-brain barrier disruption in humans. *J Neurosurg* 85: 1056-65
32. Siegal T, Rubinstein R, Bokstein F *et al.* (2000) In vivo assessment of the window of barrier opening after osmotic blood-brain barrier disruption in humans. *J Neurosurg* 92: 599-605
33. Fujimura M, Gasche Y, Morita-Fujimura Y *et al.* (1999) Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 and blood-brain barrier disruption in mice after focal cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res* 842: 92-100
34. Kataoka Y, Cui Y, Yamada H *et al.* (2000) Neovascularization with blood-brain barrier breakdown in delayed neuronal death. *Biochem Biophys Res Commun* 273: 637-41
35. Pichiule P, Chavez JC, Xu K, LaManna JC (1999) Vascular endothelial growth factor upregulation in transient global ischemia induced by cardiac arrest and resuscitation in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 74: 83-90
36. Barzo P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaki K, Corwin F (1997) Biphasic pathophysiological response of vasogenic and cellular edema in traumatic brain swelling. *Acta Neurochir Suppl* 70: 119-22
37. Lescot T, Carpentier A, Galanaud D, Puybasset L (2005) IRM cérébrale en neurotraumatologie. *Ann Fr Anesth Reanim* 24: 516-21
38. Pasco-Papon A, Darabi D, Mas-Caradec MC *et al.* (2005) Apports de l'IRM conventionnelle et de l'IRM de diffusion à la phase aiguë du traumatisme crânien grave. *Ann Fr Anesth Reanim* 24: 510-5
39. Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K *et al.* (2003) Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J Comput Assist Tomogr* 27: 5-11