

ULG Faculté de médecine
Enseignement de la pédiatrie de base
Prof Oreste Battisti

Pathologie respiratoire et cardio-circulatoire

« the more you know, the more you see ; and the more you see, the more you know » Prof Frank Oski



La recherche fondamentale et la recherche clinique deviennent pleinement utiles et justifiées lorsque leurs fruits sont apportés à la clinique « de tous les jours ».

Qu'il est agréable et utile pour les enseignants et les étudiants de pouvoir bénéficier du partage des connaissances.

Introduction générale aux cours

L'enseignement de la pédiatrie de base comprend 2 parties : une partie globale et une partie focalisée, termes qui doivent être préférés à « pédiatrie générale » et « pédiatrie spécialisée » (F Oski).



Figure Prof F Oski

La partie « globale » représente 70 à 80 % des situations rencontrées.

Il est nécessaire que le médecin amené à rencontrer et soigner des enfants ait de bonnes connaissances dans ce domaine.

Elle comprend notamment les points suivants :

- l'anamnèse et l'examen clinique
- les périodes périnatale et néonatale
- le développement psycho-moteur et affectif
- la croissance et la puberté
- les soins, les investigations et les surveillances les plus courants
- la nutrition
- la génétique
- l'infection et l'immunité
- l'environnement
- les urgences
- le patient chronique
- les contraintes administratives
- les valeurs normatives

La partie « focalisée » représente 20 à 30 % des situations rencontrées.

Il est nécessaire que :

- d'une part chaque médecin ait des connaissances dans les différentes focalités suffisantes que pour bien gérer les phases de rencontres avec ces patients,
- et d'autre part que les médecins sous-spécialisés dans un domaine donné se rappellent constamment la base de l'enfant et aient le souci de fournir au médecin coordinateur les éléments afin de bien gérer la permanence de la prise-en-charge.

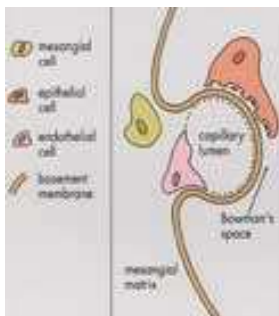
La partie focalisée comprend les différentes spécialités qu'elles soient liées :

- à une fonction ou organe (neurologie, pneumologie, cardiologie, gastro-entérologie, ORL, néphro-urologie, ophtalmologie, dermatologie, orthopédie, chirurgies diverses, revalidation),
- à un aspect psycho-affectif
- ou à une atteinte multiple (infirmité motrice, mucoviscidose, anorexie, obésité, diabète, malformations multiples).

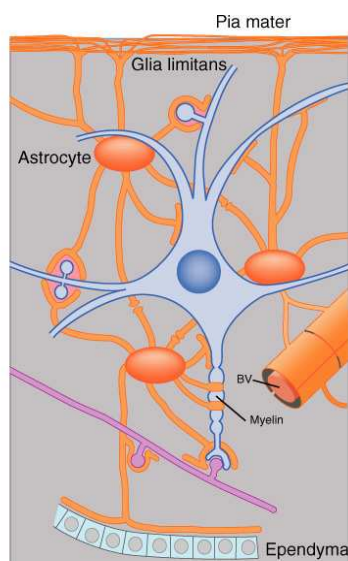
Deux métaphores à propos de l'enseignement :

Æ « la filtration glomérulaire » : avec une bonne tension (attention), le contenu (sanguin ; de l'enseignement) est bien filtré pour autant que les molécules (données et matières) ne soient pas trop complexes ; les cellules tubulaires (les étudiants), de manière proximale et distale sont alors capables :

- de réabsorber et retenir ce qui est utile, grâce notamment à des échanges énergétiques et à un pouvoir de concentration ;
- excréter ou sécréter ce qui peut être « laissé », après métabolisation des matières. Ce processus se développe progressivement.



Æ « l'alliance neuro-gliale » :



L'interrelation entre les neurones (la matière grise), les cellules gliales et la microcirculation : l'apport des métabolites au neurones(les connaissances aux étudiants) se fait via les astrocytes et les oligodendrocytes (tous les intervenants et moments pédagogiques) ; les différentes matières seront principalement stockées dans des aires cognitives, mais ce découpage artificiel doit être relié pour pouvoir reconstruire globalement l'image du patient. Ici aussi, les intervenants et moments pédagogiques, grâce à de bonnes communications et échanges (les dendrites, les axones, les synapses, les fibres projectives) permettront une performance optimale du réseau.

La particularité de la pédiatrie est basée sur différents aspects :

1. Il s'agit d'un être en construction et en développement : ces termes désignent des points qui ne sont pas identiques. Les deux concernent toutefois l'aspect physique et émotif.
 2. Il s'agit aussi d'un être social, chéri et aimé, mais qui peut aussi connaître l'adversité (liée au hasard, ou l'imprudence, ou la négligence) voire l'agression ; ces événements peuvent, chez l'enfant et sa famille, tantôt renforcer, tantôt affaiblir, parfois laisser des traces.
 3. Les concepts d'attachement et de détachement, parfois d'abandon, viennent de suite à l'esprit. La construction (et son maintien) de la personnalité est un processus qui mûrit, de manière consciente et inconsciente, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte.
 4. Cette enveloppe composée d'éléments physiques et émotifs, propres à lui et aussi des êtres aimés qui lui ont donné vie et qui partagent sa vie, est un des garants du maintien de sa personnalité physique et psychique.
 5. Vient s'ajouter à cela le besoin de maintenir ces tâches que sont la construction et le développement, besoin que l'on retrouve aussi chez l'adulte.
 6. La construction fera appel surtout (mais pas uniquement) à la notion d'une augmentation en grandeur et en complexité de l'anthropométrie, des fonctions motrices, sensorielles et cognitives. L'être social deviendra alors de plus en plus capable « de le faire tout seul » ou « de pouvoir aider l'autre », dans le respect de l'autre (on l'espère).
 7. L'intervention ou l'appel des parents, à côté de ce qui est exprimé par l'enfant, est incontournable ; d'autant plus (moins) que l'être est petit, fragile et dépendant (grand, solide et autonome).
 8. L'aspect physique est manifeste. Il s'agit de la croissance au sens large, mesurable pour certains paramètres qui varient selon l'âge, le sexe, l'influence de certains moments particuliers : la vie intra-utérine, la puberté, la survenue d'un problème de santé aigu ou chronique, ou celle d'un problème émotif aigu ou prolongé.
- La situation présentée au clinicien fait appel à une démarche d'abord globale regroupée sur l'item « anamnèse et examen clinique ».
 - Les éléments recueillis construisent, chez le clinicien, avec l'intervention du savoir théorique, une hypothèse de diagnostic qui peut se présenter sous une des 4 formes (F Oski) :

1. La forme immédiate car « déjà vue et bien ancrée » : « il s'agit d'une varicelle ; voyez les lésions caractéristiques ! »
2. La forme supputative demandant quelques éléments supplémentaires pour asseoir le diagnostic : « il pourrait s'agir d'une maladie de Kawasaki ; certains des éléments sont présents, mais d'autres manquent. J'ai besoin d'exams complémentaires et un peu de recul dans le temps ! »
3. La forme faisant appel à un algorithme car le point de départ ouvre plusieurs voies, à priori équivalentes ; il faut alors rechercher des indicateurs pour repérer la direction à suivre : « un bébé en dessous de 3 mois se présente avec une température rectale élevée (> 39°). L'examen clinique n'apporte pas d'éléments explicatifs. Comment procéder à la suite des investigations ! »
4. La forme faisant appel à des interventions « essais - contrôles », soit dans le cadre d'un algorithme décisionnel, soit dans le cadre d'une étude randomisée : « cet enfant de 8 mois se présente avec de crises convulsives, une température, une baisse de la diurèse, des oedèmes et un examen d'urines anormal compatible avec une atteinte glomérulaire ! »

- cette démarche, d'abord globale, aboutira à une prise en charge globale de l'enfant, en passant éventuellement par une attention et prise en charge focalisée.
- Au bout du compte, les parents et l'enfant doivent :
 - Æ comprendre ce qui se passe,
 - Æ repérer le ligand physiopathologique,
 - Æ connaître et nommer le médecin coordinateur de la situation.

Master 1 Module respiratoire et cardio-circulatoire
--

- *Ces notes sont un complément au véritable cours qui est composé des diapositives*
- *Et leurs commentaires donnés lors des cours magistraux.*
- *Elles doivent être considérées comme un compagnon aux études ; elles contiennent aussi*
- *Des textes comme lectures supplémentaires (LS) pour les plus curieux.*
- *Toute remarque, question ou suggestion peuvent m'être adressées par courriel :*
- *Oreste.battisti@ulg.ac.be*
-
- **Contenu de ces notes**
- L'adaptation cardio-respiratoire à la vie extrautérine
- Détresses respiratoires du nouveau-né et cardiopathies à révélation néonatale
- Techniques et sémiologie cardio-respiratoires : partie 1
- Techniques et sémiologie cardio-respiratoires : partie 2
- Détresses respiratoires
- Infections respiratoires aiguës
- Asthme ou le spectre asthmatiforme

ADAPTATION CARDIO-CIRCULATOIRE à la VIE EXTRA-UTERINE

Æ la Circulation fœtale

- “ La majeure partie du sang provenant du placenta passe à travers le foramen ovale dans l'oreillette gauche et par la valvule mitrale dans le ventricule gauche. Puis le sang est éjecté dans l'aorte.
- “ En parallèle du sang riche en CO₂ et pauvre en nutriments passe de la veine cave supérieure dans le ventricule droit, se mélange en partie avec le sang riche en O₂ provenant de la veine cave inférieure provenant du placenta et parvient au VD à travers la valvule tricuspide.
- “ A travers les artères pulmonaires une faible quantité de sang parvient aux poumons d'où il passe à travers les veines pulmonaires dans l'oreillette gauche et atteint ainsi la circulation systémique.
- “ En raison de la pression élevée dans les poumons, la majorité du sang passe directement dans l'aorte descendante par l'intermédiaire du canal artériel et atteint ainsi la circulation systémique sans passer par les poumons.

De manière synthétique :

- “ Fonctionnement principalement en série des deux ventricules grâce à trois shunts :
 - # foramen ovale
 - # canal artériel
 - # canal veineux d'Arantius
- “ VG = 1/3 Qc, résistances élevées : vaisseaux moitié > corps + isthme
- “ VD = 2/3 Qc, résistances basses par le canal artériel vers le placenta
 - # prépondérance VD / VG pendant premiers mois .
 - # résistances pulmonaires élevées par vasoconstriction liée à l'hypoxie (5-10% du Qc)

Æ le Canal artériel

- “ maintenu ouvert par :
 - # prostaglandines (PGE₂) avec synthèse locale et placentaire +catabolisme pulmonaire
 - # PO₂ faible (< 40mmHg)
 - # préparation anatomique à la fermeture à la naissance (coussinets musculaires par épaissement de la média)

Æ A la naissance

- “ passage d'un flux sanguin cardiaque parallèle à un flux sanguin en série.
- “ Avec l'instauration de la respiration, la diminution des résistances pulmonaires est importante et la circulation dans les capillaires pulmonaires s'établit grâce à

des facteurs :

biochimiques

! augmentation de la PO_2 : action directe et indirecte

! NO : molécule endothéliale vasodilatatrice libérée en grande quantité après la naissance dans les vaisseaux pulmonaires

! libération de substances vasodilatatrices (PGI₂)

anatomiques

! diminution de l'épaisseur de la paroi vasculaire artérielle pulmonaire

facteurs mécaniques : l'inflation pulmonaire donne diminution des résistances pulmonaires

" elle se fait en deux phases : une rapide et importante et une plus lente

valeurs superposables aux valeurs de l'adulte au bout de 4 à 6 semaines

réactivité importante pendant les premiers jours / semaines

" La pression dans l'oreillette droite diminue par rapport à l'oreillette gauche. Cette inversion des pressions dans les oreillettes presse le septum primum contre le septum secundum fermant le foramen ovale.

" A la fin de la première année les septa sont normalement fusionnées chez 99% des enfants

==> Le shunt entre les oreillettes droite et gauche est fermé.

" La ligature des vaisseaux ombilicaux à la naissance supprime le réseau sanguin à basse pression du placenta et la résistance périphérique dans la circulation systémique s'accroît, provoquant une inversion des pressions entre l'aorte et le tronc pulmonaire.

" Le shunt D-G de la période prénatale à travers le canal artériel, devient un shunt G -D. La PO_2 dans l'aorte et dans le canal artériel augmente suite à la respiration, le sang étant oxygéné dans les poumons.

" Il s'ensuit la contraction des muscles lisses de la paroi du canal artériel et sa fermeture en quelques h à 2-3 jours. Il subsistera le ligament artériel.

" La ligature du cordon ombilical entraîne l'oblitération des vaisseaux ombilicaux.

" La partie proximale des artères ombilicales reste perméable pour donner naissance aux artères iliaques internes.

" La partie distale s'oblitère. La veine ombilicale s'oblitère également complètement pour former le ligament rond du foie.

Æ Adaptation de la fonction myocardique

" débit VD x 1.5

" débit VG x 2.5

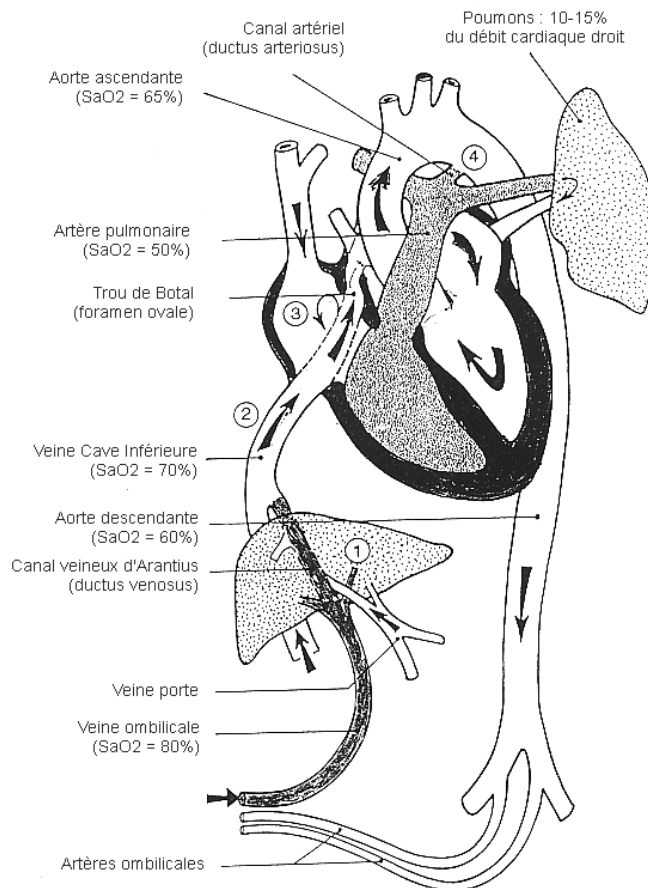
" adaptation par libération massive de cathécholamines pendant l'accouchement

Le score de Virginia Apgar

Il est établi à 1, 3 et 5 minutes ; également à 10 minutes en cas d'asphyxie (voir texte).

	Point = 0	point = 1	point = 2
respiration	absente	irrégulière	régulière
FC	0	< 100	> 100
Tonus musculaire	Absent	Flexion présente	Activité normale
Réactivité (par exemple lors des aspirations)	Aucune	Grimace	Normale
Couleur	Bleue ou pâle	Corps rose ; extrémités bleues	Tout rose

Schéma de la circulation foetale :



Détresses respiratoires du nouveau-né et cardiopathies à révélation néonatale

Pathologie la plus fréquente de la période néonatale, facteur de mortalité et de morbidité, la détresse respiratoire du nouveau-né nécessite une démarche logique qui passe par :

- une analyse clinique,
- une analyse radiologique,
- une analyse gazométrique,
- des échocardiographies.

aboutissant à un diagnostic étiologique et une conduite pratique.

Indépendamment de toute cause, l'insuffisance respiratoire du nouveau-né est dangereuse par l'hypoxémie, l'acidose mixte qu'elle entraîne et les troubles hémodynamiques qui lui sont souvent associés.

Soulignons tout de suite la fragilité et la fatigabilité d'un nouveau-né en insuffisance respiratoire d'autant qu'il s'agit souvent d'un enfant prématuré, chez qui l'aggravation peut être brutale d'où la nécessité d'une surveillance constante.

Tout nouveau-né en insuffisance respiratoire est en danger de mort.

1 L'analyse clinique comporte :

1.1 L'anamnèse (elle va permettre de suspecter l'étiologie de la détresse respiratoire) :

Etude de la grossesse :

- pathologies maternelles en particulier : diabète, toxémie, infections
- traitements
- résultats des échographies et des examens obstétricaux, notion d'hydramnios.

Terme :

- prématurité (détresse respiratoire d'autant plus fréquente que l'enfant est plus prématuré)
- bébé à terme (> ou = à 37 s.)
- post maturité (> 41 s.), (facteur de souffrance foetale aiguë).

Etude de l'accouchement :

- qualité et quantité du liquide amniotique (notion hydramnios, d'oligoamnios, liquide teinté).
- césarienne ou voie basse, avec ou sans manoeuvres obstétricales. Forceps ou ventouse.

Présence ou non de notion de souffrance foetale aiguë :

- score d' APGAR qui reflète l'état de l'enfant à la naissance et la qualité de son adaptation à la vie extra utérine.

Gestes de réanimation entrepris.

Mode d'installation de la détresse respiratoire.

1.2 La clinique :

L'examen doit être doux et atraumatique. En aucun cas l'enfant ne sera sevré de son oxygénothérapie.

Analyse de la fréquence respiratoire : fréquence normale 40 à 60 respirations/mn. Polypnée, bradypnée, apnées.

Signes d'obstruction et de rétraction : qu'analyse au mieux le score de Silverman, côté de 0 à 10 en fonction de l'intensité de l'atteinte respiratoire.

Score de Silverman			
	0	1	2
Balancement thoraco abdominal	Absent	Thorax immobile	Respiration paradoxale
Tirage	Absent	Intercostal discret	Intercostal Intense
Entonnoir Xyphoïdien	Absent	Modéré	Intense
Battement des ailes du nez	Absent	Modéré	Audible
Geignement expiratoire		Audible au stéthoscope	

Existence d'une cyanose , soit généralisée et intense, soit peri buccale, sensible ou non à l'oxygène . Elle signe une hypoxie déjà sévère. Elle est à différencier de la cyanose des mains et des pieds signe de stase que l'on voit souvent chez le nouveau-né à terme bien portant.

Retentissement hemodynamique et cardiovasculaire :

- fréquence cardiaque (normale 140 à 150 battements par mn), tension artérielle,
- temps de recoloration cutanée, hépatomégalie,
- présence d'un souffle cardiaque à l'auscultation, palpation des pouls,
- diurèse

Retentissement neurologique : examen prudent et limité en raison de l'insuffisance respiratoire aiguë.

1.3 L'analyse radiologique

Elle est capitale.

Elle nécessite un cliché thoracique, de face, bien centré, avec des clavicules symétriques, une tête posée sur l'occiput en rectitude, cliché en inspiration (8 espaces intercostaux).

Elle comprend l'étude du parenchyme pulmonaire, des plèvres : pneumothorax, épanchement, des coupes diaphragmatiques, du coeur (index cardio-thoracique, silhouette cardiaque), du médiastin, des os, des prothèses.

Le cliché thoracique permet de confirmer le diagnostic étiologique.

Un abdomen sans préparation est parfois utile, il visualise la répartition des gaz et la place de la sonde gastrique.

1.4 Les Gaz du sang

Ils jugent du retentissement de l'insuffisance respiratoire sur l'hématose et de sa gravité.

2 techniques sont possibles avec leurs avantages et leurs inconvénients :

- technique non invasive :

- saturation en oxygène (SaO₂)
- PO₂ transcutanée (TcPO₂)
- PCO₂ transcutanée (TcPCO₂).

- méthode invasive : nécessite 1 prélèvement de sang artériel donc une spoliation sanguine :

- soit sur un cathéter aortique ou radial
- soit en périphérie sur une artère radiale ou humérale. Elle permet l'analyse de la PaO_δ, de la PaCO_δ du PH sanguin, de la réserve alcaline.

Résultats :

- l'hypoxémie se juge en fonction de la fraction inspiratoire de l'oxygène (FIO_δ 21 à 100 %). Elle analyse la gravité de l'atteinte pulmonaire. La PaO_δ normale à terme sous une FIO_δ de 21 % est aux alentours de 90 mm de mercure. L'hypoxémie est considérée comme dangereuse pour une PaO_δ, inférieure à 50 mm de mercure (7 KPA). Chez l'enfant prématuré la PaO_δ doit être comprise entre 50 et 70 mm de mercure. L'hyperoxie entraîne un risque de fibroplasie rétrolentale et de cécité chez l'enfant prématuré). La SaO_δ normale est de 95%. Du fait de la courbe de dissociation de l'hémoglobine chez l'enfant prématuré, elle ne doit jamais dépasser 98% pour éviter les risques d'hyperoxie.
- L'hypercapnie , signe l'hypoventilation alvéolaire et l'acidose ventilatoire. La pCO_δ normale est de 40 mm de mercure (5 KPA) Au dessus de 60 à 65 mm de mercure, elle fait discuter la prise en charge ventilatoire. Une pCO_δ inférieure à 30 mm de mercure est dangereuse, principalement chez l'enfant prématuré car elle entraîne une vasoconstriction cérébrale.
- L'acidose est mixte. Le PH normal du nouveau-né est de 7,35 à 7,40. L'acidose est dangereuse pour un PH < 7,20. Il faut d'abord corriger l'acidose ventilatoire et l'hypoxémie. L'acidose métabolique du nouveau-né est le plus souvent d'origine anoxique et se corrige par la prise en charge ventilatoire et l'oxygénation. Il est rare qu'une réserve alcaline très basse nécessite l'apport de bicarbonate de sodium. Il est dangereux d'injecter du bicarbonate chez un nouveau-né hypercapnique. Le bicarbonate (Co3HNa) se transforme en CO2 et s'accumule dans un système clos. L'acidose métabolique devient alors une acidose ventilatoire, le PH restant très bas.

1.5 L'échocardiographie

Elle est souvent nécessaire chez un nouveau-né en insuffisance respiratoire. Elle élimine une cardiopathie congénitale associée ou responsable de l'état clinique. Elle analyse la fonction ventriculaire gauche, le débit cardiaque, le remplissage du coeur, la fonction ventriculaire droite, le degré d'hypertension artérielle pulmonaire, l'état du canal artériel et le sens du shunt principalement chez le prématuré.

1.6 Le reste du bilan biologique est classique :

Ionogramme, Glycémie, Calcémie, Numération Formule Sanguine, une hémostase, et des analyses à la recherche d'une infection néonatale : CRP, fibrinogène, étude bactériologique des prélèvements périphériques, des hémocultures. (on évitera de faire la ponction lombaire chez un nouveau-né en insuffisance respiratoire, oxygéo-dépendant).

Au terme de ce bilan clinique et para-clinique, on peut savoir :

- le degré de gravité de l'insuffisance respiratoire,
- son étiologie.

2 Les étiologies des insuffisances respiratoires

Elles sont classables en 5 catégories (liste que l'étudiant doit connaître par coeur).

- Les maladies pulmonaires de loin les plus fréquentes :
 - Maladies des membranes hyalines.
 - Rétention de liquide alvéolaire.
 - Inhalation amniotique ou méconiale.
 - Collections gazeuses intrathoraciques : pneumothorax, pneumomédiastin.
 - Les infections néonatales avec atteinte respiratoire.
 - Les obstructions d'origine ORL :
 - atrésie des choanes, syndrome de Pierre Robin, obstruction laryngée ou trachéale.
 - Les malformations chirurgicales , souvent diagnostiquées en période anténatale par l'échographie :
 - hernie diaphragmatique, atrésie de l'oesophage, fistule oeso trachéale, anomalie de la paroi abdominale (omphalocèle, laparoschisis).
 - Les causes cardiovasculaires :
 - Une cardiopathie congénitale à révélation néonatale.
 - Retour en circulation foetale avec persistance d'une hypertension artérielle pulmonaire, le plus souvent associée à une maladie pulmonaire.
 - Une maladie neuromusculaire pourra être cause d'hypoventilation alvéolaire et d'apnées avec mauvaise adaptation respiratoire.
- Les particularités cliniques et paracliniques ainsi que les prises en charge de chacune des pathologies sont résumées dans les tableaux suivants.

2.1 Les maladies pulmonaires

Etiologies- Physiopathologies	Particularités cliniques et paracliniques. Diagnostic	Traitement
Maladie des membranes Hyalines : Absence ou destruction du surfactant alvéolaire β Atélectasies + oedème β Membranes Hyalines d'où Shunt intra pulmonaire + Vasoconstriction capillaire pulmonaire HTAP	<ul style="list-style-type: none"> • Prématurés. Rôle favorisant ® S.F.A, stress. • Détresse respiratoire précoce avec score de Silverman élevé. • Hypoxémie ® Cyanose (acidose, mixte) Hypercapnie croissante • Radiographie : granité pulmonaire, effacement des bords du coeur + bronchogramme aérien • Troubles hémodynamiques : marbrures, hypo TA • Analyse du surfactant trachéal 	Prévention : - de la prématurité, de la SFA - corticoïdes maternels. Traitement : - Oxygénothérapie. - C.P.A.P. - Surfactant précoce (Curosurf) - Ventilation assistée + P.P.C. - Ventilation Haute Fréquence - No inhalé. - Correction du collapsus par remplissage + Dopamine et/ou

<p>β Retour en circulation foetale + Troubles hémodynamiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Attention aux infections associées • Complications pneumothorax, hémorragies pulmonaires. 	<p>Dobutrex selon hémodynamique.</p>
<p>Retention de liquide alvéolaire Inhalation de liquide Amniotique clair</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire, moins grave transitoire. • Enfant né par césarienne • Polypnée prédominante, peu de signe de lutte : Silverman peu élevé • Hypoxémie - Pas d'hypercapnie • Radiographie : surcharge interstitielle • Attention aux infections associées et au pneumothorax 	<ul style="list-style-type: none"> - Oxygénothérapie sous Hood. - Correction des troubles hémodynamiques.
<p>Inhalation méconiale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Post maturité + S.F.A. ou Hypotrophie et souffrance foetale chronique. • Enfant "noyé", asphyxié - Apgar bas. • Encombrement bronchique - Aspiration pro-ductive + verdâtre, polypnée, peu de rétraction. • Hypoxémie, hypercapnie, acidose. • Radiographie : opacités inhomogènes, hyper-clartés, pneumothorax et pneumomédiastin, troubles de ventilation. • Attention aux infections associées. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention de la SFA. - Aspiration avant la 1^è inspiration (à la vulve) avant dégagement des épaules. - Aspiration soigneuse en salle de travail. - Oxygénothérapie, ventilation assistée sous anesthésie. - NO SI RCF. - Antibiothérapie

<p>Collections gazeuses Intra thoraciques = Pneumothorax Pneumomédiastin Pneumo péricarde</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nouveau-né ventilé au masque. • Rétenction de liquide. Inhalation amniotique ou moeconiale. • Latence possible : détresse respiratoire s'aggravant brutalement. bradycardie. Apnée. Syndrome cave supérieur, ballonnement abdominal. • Hypercapnie et hypoxie brutale. • Epreuve de la lampe. • Radiographie - poumons noir (incidence de Muller) - Poumon décollé de la paroi - Thymus volant, médiastin. cerné par un liseré gazeux 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge ventilatoire oxygénation. - Exsufflation à l'aiguille. - Drainage pleural - Oxygénothérapie. - Calme.
<p>Infections pulmonaires Toutes les étiologies peuvent masquer une infection néonatale : (Streptocoque B, Colibacille, Listeria).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terrain : mère infectée, fièvre, chorio amniotite. Portage streptocoque B, infection urinaire, rupture prématurée poche des eaux. • Signes généraux d'infection néonatale. • CRP élevée. Fibrinogène élevé ou bas en cas de C.I.V.D. Troubles de l'hémostase. • Myélémie, thrombopénie. • Bactériologie positive (gastrique, méconium, hémoculture, uroculture, LCR) 	<ul style="list-style-type: none"> - Même prise en charge + antibiothérapie après prélèvements : - Amoxicilline. - Céphalosporines III - Aminoside

2.2 Les obstructions hautes

Etiologies	Particularités cliniques et paracliniques diagnostic	Traitement.
<p>Atrésie des choanes Imperforation de la paroi postérieure des fosses nasales. Le plus souvent membraneuse, quelques fois osseuse, dans un cadre malformatif.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire avec signes de lutte cyanose qui disparaît aux cris, bouche ouverte. • Butée de la sonde à 3 cm dans les narines. • Risque d'apnées. 	<ul style="list-style-type: none"> - Canule buccale ou si besoin intubation buccale. - Intervention ORL - Calibrage par sonde. - Soins locaux.
<p>Syndrome de Pierre Robin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire + lutte. 	<ul style="list-style-type: none"> - Décubitus ventral - Canule buccale ou si

<p>Retro micrognathisme Glossoptose Fente palatine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apnées obstructives et centrales 	<p>besoin intubation. Elle est souvent difficile (se servir d'une grande lame).</p>
<p>Obstacles laryngés ou malformations glottiques ou sous glottique : Kystes branchiaux, goître, tumeur, abcès retropharyngé, angiome, lymphangiome, sténose congénitale. Diasthème laryngé Méningocèle Laryngites traumatiques ou infectieuses. Paralysies des adducteurs Laryngomalacie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée inspiratoire, signes de lutte ± Stridor/ • Anomalie du cri. • Dysphagie. • Radiographie du larynx. • Echographie cervicale. • Scanner • Endoscopies ORL 	<p>- Intubation si détresse respiratoire. - Traitement chirurgical. - Trachéotomie quelque fois nécessaire.</p>
<p>Obstacles trachéaux Tumeurs Kystes neuro entériques Kystes bronchogéniques Anomalies arcs vasculaires Trachéomalacie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Difficultés respiratoires et à l'alimentation. • Dyspnées. Wheezing • Malaises, crise de cyanose. • Stridor • Echographie • Scanner ou IRM thoracique. • Transit oesophagien +++ • Endoscopies : laryngotrachéo bronchoscopie, oesophagoscopie 	<p>- Intubation si nécessaire. - Traitement chirurgical.</p>

2.3 Les causes chirurgicales

Etiologie - Physiologie	Particularités cliniques et paracliniques - Diagnostic	Traitement
<p>Hernies diaphragmatiques Brèche diaphragmatique laissant passer une partie des viscères abdominaux dans le thorax. 90% hernies gauches. Passage des viscères variables dans la chronologie de la</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic anténatal par échographie. • Détresse grave, cyanose intense, thorax distendu immobile silencieux, du côté atteint. Bruits du coeur déviés à droite si hernie gauche. Abdomen plat, 	<p>- CI à la ventilation, au masque si diagnostic connu ou suspecté. - Ventilation sur tube. - Sonde gastrique en aspiration. - Proclive. - Voie d'abord, perfusion. - Intervention. - Réanimation post</p>

<p>grossesse. D'autant plus grave que plus précoce car hypoplasie pulmonaire</p>	<p>vide.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologie : hyperclartés dans l'hémithorax gauche. Coeur refoulé à droite, moignon pulmonaire écrasé. Abdomen vide • Hernie droite : symptomatologie en 2 temps. Masse hépatique dans l'hémithorax. Détresse hémodynamique. 	<p>opératoire, difficile. Mortalité lourde.</p>
<p>Atrésie de l'oesophage Interruption de l'oesophage. Fistule oesotrachéale du bout inférieur dans 70% des cas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic anténatal difficile. • Hydramnios. • Hypersalivation, encombrement. • Détresse respiratoire. • Ballonnement abdominal. • Fausse routes de salive et de liquide gastrique par la fistule du bout inférieur. • Test de la seringue. • Abdomen sans préparation avec sonde gastrique poussée dans le cul de sac supérieur. 	<ul style="list-style-type: none"> - CI absolue à l'alimentation. - Proclive - Aspiration continue du cul de sac supérieur et de la bouche. - Oxygénation. - Perfusion. - Ventilation assistée à minima avant fermeture de la fistule du bout inférieur.
<p>Fistules oeso trachéales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic difficile. • Fausse routes. • Crise de ballonnement abdominal. • Troubles de ventilation. Atélectasies. • Transit oesophagien peut visualiser la fistule. • Endoscopie bronchique et oesophagienne. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gavage. - Cure chirurgicale de la fistule.
<p>Malformations pulmonaires Malformation adénomatoïde du poumon.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire souvent bien supportée. • Abdomen normal. Diagnostic différentiel avec hernie 	<ul style="list-style-type: none"> - Intervention chirurgicale. - Lobectomie

	<p>diaphragmatique gauche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperclartés thoraciques avec abdomen sans préparation normal. 	
Emphysème lobaire géant	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire secondaire et souvent bien supportée. Malformation le plus souvent gauche. • Radiologie : hyperclarté unilatérale, diagnostic différentiel pneumothorax. Voir incidence de Muller (face à rayon horizontal) 	- Traitement chirurgical.

2.4 Les causes cardio-vasculaires

Une cardiopathie congénitale à révélation néonatale accompagnera souvent une détresse respiratoire et sera diagnostiquée par échocardiographie. Deux grands tableaux cliniques feront suspecter l'existence d'une anomalie cardiaque devant un nouveau-né en insuffisance respiratoire

P Des signes d'insuffisance cardiaque
 P Une hypoxémie réfractaire à l'oxygène.

2.4.1 Signes d'insuffisance cardiaque

Devant des signes d'insuffisance cardiaque : Hépatomégalie, Tachycardie, Gros Coeur radiologique , on évoquera 5 diagnostics :

2.4.1.1 Une malformation obstructive de la voie gauche

2.4.1.1.1 Hypoplasie du ventricule gauche

Le diagnostic de cette malformation est souvent fait à l'échographie anténatale, ce qui permet l'Interruption Thérapeutique de Grossesse (ITG). Si l'enfant naît, la défaillance cardiaque s'installe brutalement dans les premiers jours de vie associant détresse respiratoire, choc cardiogénique, souvent détresse neurologique associée.

A l'examen les pouls sont abolis, l'hépatomégalie est énorme et l'auscultation peut retrouver des bruits sourds et un galop. Il existe des troubles métaboliques sévères avec acidose, hyperazotémie, hyperkaliémie, témoin d'une insuffisance rénale, hypoglycémie, atteinte de l'hémostase. Le diagnostic facilement évoqué repose sur l'échocardiographie.

Cette cardiopathie demeure au dessus de toute ressource thérapeutique.

2.4.1.1.2 L'interruption de l'arche aortique

L'interruption totale de l'aorte horizontale peut être plus ou moins étendue et variable par rapport à l'émergence des vaisseaux brachio-céphaliques. Elle s'associe avec une CIV et un canal artériel qui vascularise la partie inférieure du corps. Ce canal artériel doit rester perméable et la mise sous prostaglandines E1 (Prostine) permet de conduire l'enfant à l'intervention.

2.4.1.1.3 La Coarctation de l'aorte.

Elle est plus fréquente et se présente sous forme d'une défaillance cardio-respiratoire aiguë vers la 2^e semaine. Dans sa forme néonatale, elle est souvent associée à un shunt gauche-droit de CIV. Le diagnostic est envisagé devant un souffle et l'absence de pouls fémoraux avec une différence tensionnelle entre les membres supérieurs où il existe une hypertension et les membres inférieurs où on note une hypotension. Le diagnostic précis se fait à l'échocardiographie. Le traitement est d'abord médical, digitalo-diurétique. En cas de mauvaise tolérance, une intervention chirurgicale (opération de Crafoord), permettra de réséquer la zone rétrécie, ce qui diminuera le shunt gauche-droit de la CIV et l'hyperdébit pulmonaire.

2.4.1.2 Un shunt gauche-droit

1. Large CIV (communication interventriculaire)
2. C.A.V (canal atrio ventriculaire), cardiopathie du Trisomique 21, suspecté sur le tableau d'insuffisance cardiaque, l'hypervascularisation pulmonaire et à l'électrocardiogramme, un axe " au plafond ", perpendiculaire à D1, négatif en aVF.
3. C.A (Canal artériel) "malin"

Ces 3 cardiopathies se ressemblent avec polypnée, insuffisance cardiaque, poumons hypervascularisés. (Il n'y a jamais de cyanose puisque c'est un shunt gauche-droit isolé).

2.4.1.3 Devant un tableau d'insuffisance cardiaque néonatale

une myocardopathie, en particulier par maladie métabolique, une myocardite infectieuse plus rare, une fibroélastose ou une tumeur cardiaque beaucoup plus rare, seront diagnostiqués à l'échocardiographie ainsi qu'un épanchement péricardique.

2.4.1.4 Les cardiopathies complexes

Associent insuffisance cardiaque et cyanose à un degré divers comme un tronc artériel commun, un ventricule unique, un ventricule droit à double issue.

Le retour veineux pulmonaire anormal total (RVPA), est très particulier. Le collecteur qui draine les 4 veines pulmonaires se jette dans les cavités droites. Le tableau complet de RVPA total, sous diaphragme bloqué, associe une détresse respiratoire, une cyanose, une hépatomégalie avec à la radiographie un petit cœur et une surcharge veineuse pulmonaire majeure avec un aspect de miliaire à gros grains.

L'échocardiographie retrouve alors un ventricule droit dilaté, hypertrophique, une grosse artère pulmonaire, et une petite oreillette gauche alimentée par une CIA.

Le collecteur peut être visualisé parfois derrière l'oreillette gauche.
Seul un traitement chirurgical d'urgence, peut sauver cet enfant.

2.4.1.5 Enfin lorsque l'échocardiographie est normale,

le tableau d'insuffisance cardiaque néonatale doit faire rechercher :

- une fistule artério veineuse , principalement cérébrale (anévrisme de l'ampoule de Gallien), plus rarement hépatique ou placentaire (chorioangiome).
- des troubles du rythme néonataux , souvent dépistés à la période anténatale. Il s'agit principalement des tachycardies supra ventriculaires avec les syndromes de Wolf Parkinson White. Ils sont réductibles par la Striadyne puis, la Digoxine, la Cordarone en cela aussi aidée par les manoeuvres vagales.
- plus rarement se sont des bradycardies , en particulier des blocs auriculoventriculaires comme au cours des lupus maternels à traiter par Isuprel.

2.4.2 Devant une cyanose réfractaire

La vascularisation pulmonaire radiologique oriente le diagnostic :

2.4.2.1 Si la vascularisation pulmonaire est augmentée ou normale, il s'agit vraisemblablement d'une transposition des gros vaisseaux

C'est une malformation très fréquente ; l'aorte transposée naît du ventricule droit en avant de l'artère pulmonaire qui naît du ventricule gauche. Les deux circulations se font donc en parallèle et la survie n'est possible que par l'existence des shunts permettant un mélange de sang entre ces deux circulations (foramen ovale et canal artériel).

La cyanose apparaît très précocément dans les premières heures de vie, elle est l'élément dominant. Par contre, les signes fonctionnels respiratoires sont souvent modérés et l'auscultation cardiaque est souvent normale.

L'électrocardiogramme est normal ou montre des signes de surcharge ventriculaire droite.

La silhouette cardiaque peut orienter le diagnostic, en montrant un aspect d'oeuf posé sur le diaphragme avec un pédicule étroit.

L'oxymétrie retrouve une PaO₂ effondrée, même sous oxygène pur.

Le plus souvent l'enfant supporte assez bien sa malformation à condition que ses shunts naturels soient fonctionnels.

L'échocardiogramme affirme la malformation, en montrant les gros vaisseaux en position de transposition.

Les prostaglandines, en maintenant le canal artériel ouvert, ainsi que l'intervention de Rashkind qui effondre la cloison interauriculaire par une sonde à ballonnet au cours d'un cathétérisme permettent de passer le cap en augmentant le mélange de sang.

La détransposition des gros vaisseaux ou "switch", doit être faite rapidement après la naissance. Cette intervention donne d'excellents résultats.

2.4.2.2 Si la vascularisation pulmonaire est diminuée, le volume du coeur oriente le diagnostic

- Si le coeur est de volume normal : Index Cardio Thoracique (ICT) < 0,60.

Il s'agit probablement d'une forme grave de Tétralogie de Fallot, associant atrésie

pulmonaire à septum interventriculaire ouvert, aorte à cheval sur la CIV et hypertrophie ventriculaire droite. Dans ce cas, il n'y a jamais d'insuffisance cardiaque, mais une hypoxémie réfractaire avec cyanose plus ou moins importante et des malaises. Sur la radiographie, on retrouve des poumons hyperclairs et une image de coeur en sabot avec une pointe relevée et une absence d'arc moyen gauche en rapport avec l'atrésie pulmonaire.

L'échocardiographie montre la malformation anatomique et précise le type d'atrésie pulmonaire et l'état des branches pulmonaires. Les prostaglandines permettent là encore, de maintenir ouvert le canal artériel pour vasculariser le poumon.

Une intervention palliative, intervention de Blalock Taussig (anastomose de l'artère sous clavière sur l'artère pulmonaire), permet de vasculariser le poumon et d'attendre la réparation complète qui se fera plus tardivement.

L'atrésie tricuspide et l'hypoplasie des branches pulmonaires qui est souvent associée à cette anomalie, peut aussi être évoquée. L'électrocardiogramme montre un axe gauche (moins 30°) et une surcharge auriculaire droite. Là encore l'échographie en fera le diagnostic.

- Il existe un gros coeur : ICT 0,60 à 0,65.

Il y a cyanose, poumons radiologiquement hyperclairs et rapidement association avec une insuffisance cardiaque droite.

On pense alors à une Trilogie de Fallot, qui associe sténose ou atrésie pulmonaire à septum interventriculaire intact et C.I.A.

Sur la radiographie, le coeur est gros et a une forme d'as de pique. Là encore l'échocardiographie fera le diagnostic.

- Si le coeur est énorme, un ICT > 0,70 avec une cyanose et des poumons clairs, on pensera alors à une anomalie d'EBSTEIN.

Il s'agit d'une malformation de la tricuspide qui s'insère très bas dans les cavités droites, de telle sorte que le ventricule droit est très petit, on parle de ventricule droit "croupion".

L'échocardiographie en fait le diagnostic.

2.4.2.3 Le retour en circulation foetale (RCF)

Il ne s'agit pas à proprement parler d'une cardiopathie mais de la persistance des shunts extra pulmonaires, au niveau du canal artériel, et de la communication interauriculaire shuntant de droite à gauche, comme pendant la vie foetale.

Du fait de l'hypertension artérielle pulmonaire et de la vasoconstriction des capillaires pulmonaires, le plus souvent secondaires ou associés à une maladie parenchymateuse, les pressions dans les cavités droites demeurent anormalement élevées d'autant qu'il existe souvent un collapsus périphérique avec des pressions dans les cavités gauches plus basses. Cette hémodynamique particulière, qui ressemble à celle de la circulation foetale, entraîne des shunts droit-gauche au niveau du canal artériel et de la communication interauriculaire (voir adaptation circulatoire à la vie extra-utérine).

Cette absence de baisse de résistance des capillaires pulmonaires est rarement primitive, en rapport avec une anomalie des capillaires. Le plus souvent, il s'agit de la persistance de l'hypertension artérielle pulmonaire prénatale entrant dans le cadre d'une maladie pulmonaire : maladie des membranes hyalines, inhalation méconiale, infection néonatale et particulièrement infections à Streptocoque B ou à Colibacille.

L'échocardiographie en urgence, est nécessaire pour affirmer qu'il n'y a pas de malformation cardiaque et pour apprécier le degré de l'hypertension artérielle pulmonaire, de l'insuffisance tricuspidiennne associée, de la fraction d'éjection ventriculaire et du débit cardiaque gauche.

Dans cette pathologie, il faut associer le traitement de la maladie pulmonaire ayant entraîné hypoxémie et acidose mixte, le traitement de la mauvaise hémodynamique systémique avec correction de l'hypotension et du bas débit cardiaque, ainsi que la diminution de l'hypertension artérielle. Le monoxyde d'azote (NO), est un puissant vasodilatateur capillaire pulmonaire et permet la chute des résistances capillaires pulmonaires et la diminution de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Il existe donc de nombreuses causes à l'insuffisance respiratoire aiguë du nouveau-né.

Chaque cause, a ses particularités et son traitement. Cependant, on peut dégager : une prise en charge globale de l'enfant en insuffisance respiratoire.

Répetons encore que ces nouveau-nés sont très fatigués et très fragiles . Ils utilisent toute leur énergie à respirer et décompensent à la moindre stimulation , donc dans toute leur prise en charge, il faudra beaucoup de douceur, de confort et éviter tout stress.

- Le nouveau-né en insuffisance respiratoire sera mis sur table de réanimation avec régulation automatique de sa température.
- Un sac à urine sera mis en place.
- Une sonde gastrique sera mise au sac (avant la 1ère radio) pour éviter le ballonnement fréquent.
- L'enfant ne sera alimenté en aucun cas.
- Une voie d'abord sera mise en place, soit sur un cathéter ombilical, artériel ou veineux soit sur un cathéter épicutanéocave soit sur un cathlon périphérique. Il sera perfusé pour éviter l'hypoglycémie. Très rapidement (J2), la nutrition parentérale sera débutée, si l'alimentation par voie gastrique ne peut être réalisée.
- L'oxygénation se fera soit sous Hood avec un apport d'oxygène réchauffé, humidifié en surveillant en permanence la FIO_2 (Fraction Inspiratoire d'Oxygène), soit avec une ventilation maintenant une pression de distension alvéolaire par voie nasale (C.P.A.P Continuous Positive Airway Pressure). Soit en ventilation assistée conventionnelle ou par oscillations à haute fréquence selon les indications.
- L'intubation pour aspiration et ventilation, ainsi que pour l'administration de surfactant, se jugera sur le contexte évolutif et sur le degré de prématurité.
- Une $PaO_2 < 60$ Torr sous une FIO_2 de 60% doit faire envisager la mise sous assistance ventilatoire et sous pression distension alvéolaire.
- Une $PaCO_2 > 60-65$ mm de mercure, doit faire prendre en charge la ventilation assistée, surtout en cas d'enfant prématuré qui va s'épuiser rapidement et faire des apnées.
- Le surfactant sera administré si le diagnostic étiologique est celui d'une maladie des membranes hyalines.
- Il faudra évacuer les épanchements liquidiens, gazeux par des drains pleuraux, si ils sont mal supportés. Cependant, un pneumothorax chez un gros bébé qui ne fait pas d'apnées et ne présente pas d'hypercapnie, peut

être respecté. Il faut alors bien oxygéner et surveiller ce bébé en permanence car l'asphyxie peut être brutale.

- Les troubles hémodynamiques seront corrigés après analyse échocardiographique par remplissage et / ou tonicardiaque (Dobutrex ou Dopamine). L'HTAP sera traitée par monoxyde d'azote.
- L'antibiothérapie sera débutée après les prélèvements néonataux, dès la suspicion d'une infection. En cas d'insuffisance respiratoire et d'oxygénéodépendance, il ne faudra pas pratiquer de ponction lombaire qui risquerait d'entraîner une apnée et un arrêt cardiaque.
- La surveillance sera permanente tant que dure la détresse respiratoire :
- Ventilatoire :
 - FI_{O_2}
 - SaO_2
 - $TCPO_2$
 - $TCPCO_2$
 - Réchauffement et humidification des gaz.
- Hémodynamique :
 - Scope : alarmes vérifiées à 80 - 180 bpm/mn
 - Tension artérielle non invasive toutes les 15 , puis 30 mn, puis plus espacée selon l'amélioration.
- Diurèse.
- Température.
- Comportement neurologique.

Un nouveau-né en insuffisance respiratoire aiguë est en danger de mort
ou
un enfant à risque de séquelles neurologiques .
Il nécessite une surveillance de tous les instants.
D'une bonne prise en charge néonatale dépend toute une vie

Sémiologie de l'appareil pulmonaire en pédiatrie

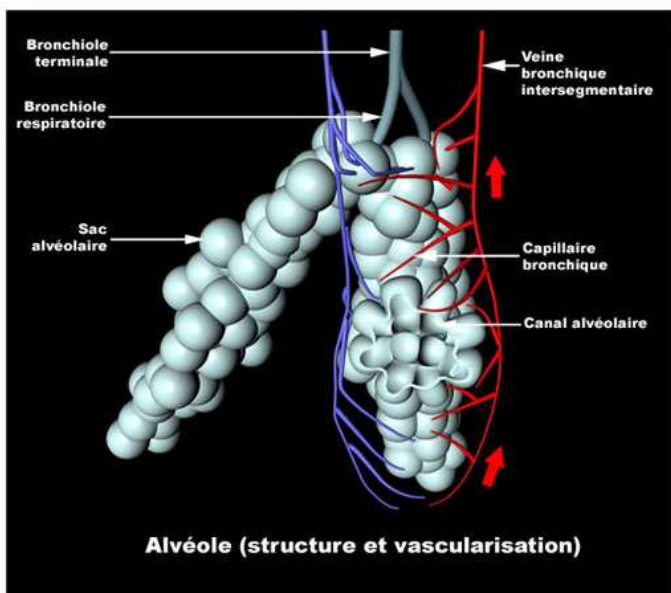
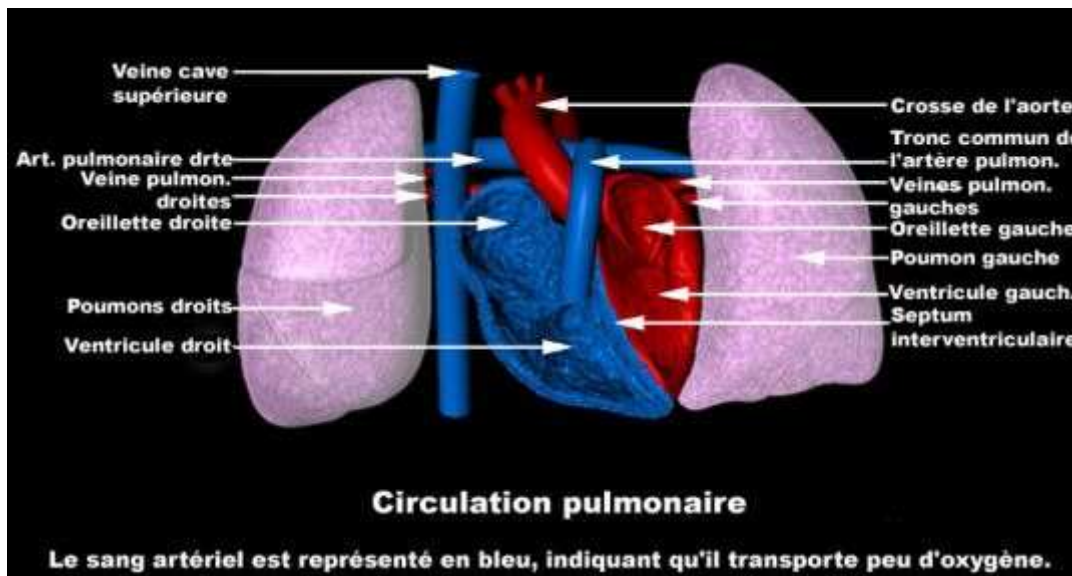
Question d'examen

Décrire les signes d'une détresse respiratoire néonatale et définir le score de Silverman.

Objectifs pratiques

Interpréter un cliché thoracique du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant.

La principale fonction respiratoire est d'apporter de l'oxygène et d'éliminer le CO₂, mais il y en a d'autres.



L'appareil pulmonaire se développe avant la naissance. La multiplication des générations bronchiques commence très tôt dans la gestation et elle est anténatale. La multiplication des zones d'échanges gazeux apparaît tard dans la gestation (les alvéoles apparaissent vers 30 à 32 semaines). Le développement des zones d'échange se poursuit après la naissance jusqu'au cours de la 2ème année de vie.

1 Sémiologie respiratoire anténatale

Seule l'échographie a permis de faire une analyse sémiologique de l'appareil respiratoire avant la naissance. Ainsi, peuvent être mis en évidence :

- des états malformatifs : hernie diaphragmatique (présence de viscères abdominaux dans l'espace thoracique),
- malformation adénomatoïde du poumon. Epanchement liquidien.

2 Sémiologie respiratoire néonatale

Le déclenchement des mouvements respiratoires dans les 20 premières secondes de la vie aérienne est un phénomène multifactoriel (hypoxie, acidose, froid). La régularité de la respiration est sous la dépendance du centre bulbaire, de la mise en route de la circulation pulmonaire fonctionnelle, et de l'abaissement des résistances pulmonaires.

Les voies aériennes doivent être libres (évacuation du liquide intra-pulmonaire). La stabilisation de l'aération pulmonaire est sous la dépendance du "surfactant", substance phospholipidique sécrétée par les pneumocytes de type II à partir de la 35ème semaine de gestation.

Sémiologie du syndrome de détresse respiratoire néonatale

Trois signes essentiels à l'inspection :

- augmentation de la fréquence respiratoire au-dessus de 60 cycles/seconde,
 - cyanose habituellement régressive sous O₂,
 - signes de lutte respiratoire que l'on peut quantifier par le Score de Silverman.
- L'étude des gaz du sang artériel montre une hypoxémie d'intensité variable avec souvent acidose métabolique ou respiratoire.

Score de Silverman

= Score néonatal de détresse respiratoire

<u>Score</u>	0	1	2
Gémit	Absent	Audible au stéthoscope	audible
Tirage intercostal	Absent	discret	marqué
Balancement intercostal	Absent	discret	Marqué
Entonnoir xyphoïdien	Absent	discret	Marqué
Battement des ailes du nez	Absent	discret	marqué

La radiographie pulmonaire est indispensable pour la recherche d'un mécanisme étiologique.

L'étiologie peut être :

- une hernie diaphragmatique congénitale,
- un épanchement gazeux intra-thoracique (pneumothorax et/ou pneumomédiastin),
- une maladie pulmonaire : transitoire par manque de résorption du liquide alvéolaire, ou prolongée : maladie des membranes hyalines par défaut de sécrétion du surfactant.
- une atrésie des voies aériennes supérieures : atrésie des choanes, syndrome de Pierre-Robin (hypoplasie du maxillaire inférieur avec fente palatine et glossoptose).

3 Sémiologie pulmonaire du nourrisson et de l'enfant (moyens d'étude)

Ils ne sont pas très différents des moyens employés chez l'adulte. Nous insisterons sur les différences dues à l'âge de l'enfant.

3.1 Sémiologie clinique

Certains signes cliniques peuvent orienter vers une affection de l'appareil respiratoire mais ils ne sont pas spécifiques.

3.1.1 Inspection

Elle apprécie le cycle respiratoire, l'existence éventuelle d'un tirage sus-sternal, inter-costal ou sous-costal. La cyanose au repos ou à l'effort (cri) peut être d'origine respiratoire ou circulatoire. L'hippocratisme digital est fréquent dans les pneumopathies chroniques (D.D.B., mucoviscidose) mais aussi dans les cardiopathies congénitales (shunt gauche-droit en particulier).

3.1.2 Signes fonctionnels

- La toux est importante à caractériser car elle peut être sèche, grasse avec une expectoration souvent peu extériorisée chez l'enfant qui crache peu, rauque dans les maladies du larynx.
- La dyspnée . C'est une polypnée si la fréquence respiratoire est augmentée, une bradypnée lorsque le rythme est ralenti. La bradypnée inspiratoire avec tirage témoigne en générale d'une affection laryngée. La dyspnée expiratoire témoigne d'une augmentation des résistances bronchiques (asthme - bronchiolite). La dyspnée n'est pas spécifique d'une atteinte respiratoire. Elle peut être d'origine cardiaque (insuffisance cardiaque), métabolique (acidose) ou neurologique (atteinte bulbaire de certaines intoxications).

3.1.3 Signes physiques

La percussion peut montrer une matité (épanchement liquidien) ou une sonorité anormale (épanchement gazeux).

L'auscultation peut être difficile chez l'enfant qui ne coopère pas ou qui pleure. Néanmoins, il faut examiner le murmure vésiculaire et des bruits qui, comme chez l'adulte, peuvent être des râles (crépitants, ronflements, sibilants) ou des frottements (maladie pleurale).

3.2 Sémiologie radiologique

La sémiologie radiologique pulmonaire n'est pas sensiblement différente de celle de l'adulte. Toutefois, les difficultés de contention et l'absence de coopération (avant 5 à 6 ans) peuvent être à l'origine de difficultés. Il faut exiger un cliché respiratoire de face, l'expiration entraînant des opacités des bases et un élargissement du médiastin. Le thymus augmente la largeur du médiastin supérieur. Le cœur est plus volumineux que chez l'adulte (mesure du rapport cardio-thoracique). Il est important de savoir si le cliché a été pris en position debout (poche à air gastrique visible) ou couché. Le cliché de profil peut être indiqué selon les circonstances.

Les maladies pulmonaires peuvent se traduire par des opacités pleurales ou parenchymateuses ou des hyperclartés (épanchement gazeux, distensions parenchymateuses).

La tomodensitométrie est également devenue un examen important chez l'enfant dans des pathologies chroniques (D.D.B., mucoviscidose) ou dans les bilans d'extension tumorale (lymphome notamment).

Remarques : La radiologie thoracique en pneumologie pédiatrique

Le cliché de thorax de face est un examen fréquemment demandé en raison soit d'une pathologie respiratoire, soit de signes cliniques à distance (douleurs abdominales, syndrome méningé, fièvre isolée).

Ce cliché doit être parfaitement de face, en inspiration (pris lors de la reprise après le cri chez le nourrisson). Les critères de symétrie sont la position des extrémités internes des arcs antérieurs des côtes sur la radiographie ; non strictement de face un héli thorax peut apparaître plus clair que le côté opposé. En inspiration, les coupes diaphragmatiques sont à hauteur du 6ème arc costal antérieur; la clarté trachéale apparaît rectiligne, légèrement à droite de la ligne médiane chez le nourrisson. En expiration, la trachée apparaît coudée à convexité droite, il existe une fausse cardiomégalie, une pseudo-hypervascularisation pulmonaire.

Particularité de l'enfant, le thymus qui est radiologiquement visible chez le nourrisson, est source d'images pièges -a fortiori lorsqu'il est volumineux- il se présente comme une opacité de tonalité hydrique du médiastin supérieur, effaçant la partie supérieure de la silhouette cardiovasculaire, la nature thymique de cette opacité est affirmée de face lorsqu'il existe une image d'encoche au niveau du raccordement entre thymus et masse cardiaque, ses bords latéraux sont ondulés, de profil l'opacité est antérieure et supérieure comblant l'espace clair rétro-sternal supra-cardiaque. En expiration, le thymus apparaît plus volumineux trapézoïde, les bords de celui-ci s'écartant latéralement. L'hypertrophie thymique n'est pas pathologique et n'entraîne jamais de signes de compression.

- Dans les pneumopathies aiguës, un seul cliché de face suffit le plus souvent, la localisation d'un foyer pulmonaire pouvant s'aider du signe de la silhouette.

- La suspicion de corps étranger inhalé nécessite un cliché de thorax de face en inspiration et expiration - à la recherche d'un piègeage expiratoire.

- Un cliché en décubitus latéral, rayon horizontal (coté pathologique placé en haut) peut être utile dans le diagnostic d'un épanchement gazeux pleural de petite abondance. Il est indispensable chez le nouveau-né en présence de troubles respiratoires avec une image de face normale prise en décubitus dorsal. De même, la recherche d'un épanchement liquidien pleural minime peut se faire par un cliché en décubitus latéral, rayon horizontal (coté pathologique placé en bas) ou incidence de Muller.

3.3 Epreuves fonctionnelles respiratoires (E.F.R)

Elles sont devenues un complément indispensable de l'examen clinique et radiologique pulmonaire. Leur utilisation est non seulement diagnostiques (ex : diagnostic d'un asthme) mais également un élément intéressant de suivi thérapeutique.

- Avant 4 ans : l'exploration est difficile nécessitant des techniques particulières (ballonnet oesophagien).

- Entre 4 et 7 ans : il faut placer l'enfant dans un pléthysmographe

- Dès 6 à 7 ans, la méthode spirométrique peut être employée, l'enfant étant capable de coopérer et d'effectuer des manoeuvres forcées.

Dans la pratique, les E.F.R sont surtout utilisées pour le diagnostic et le suivi évolutif des enfants atteints de syndrome obstructif expiratoire (S.O.E.) que l'on trouve dans l'asthme et aussi dans des maladies respiratoires chroniques, en association avec des syndromes restrictifs. C'est le cas de la mucoviscidose par exemple.

On mesurera la capacité vitale (C.V.), la capacité totale (C.T.), la capacité résiduelle fonctionnelle (C.F.R.), le volume expiratoire maximum seconde (V.E.M.S.), le débit expiratoire médian et le débit expiratoire maximum à 50 et 25 % de la capacité vitale forcée. Outre la diminution du V.E.M.S., l'obstruction des grosses bronches peut être appréciée facilement et pluriquotidiennement par l'enfant à l'aide de la mesure du débit expiratoire de pointe (D.E.P.) par un petit appareil appelé "peak-flowmeter".

Le résultat des E.F.R varie en fonction de la taille des enfants. Il faut donc disposer d'abaques comportant les résultats moyens et les écarts-types en fonction de cette taille.

On peut toujours mesurer les gaz du sang et apprécier la saturation en O₂ (SA O₂).

3.4 Endoscopie bronchique

Elle peut se faire au tube rigide mais aussi au tube souple (fibroscopie) grâce à l'amélioration du matériel et des conditions techniques. La tolérance est en général excellente et l'examen est possible dès la phase néonatale. On peut ainsi connaître l'état de la muqueuse, trouver un corps étranger, faire des prélèvements de sécrétions avec ou sans lavage broncho-alvéolaire.

Les principales indications peuvent être :

- le corps étranger des voies aériennes dont l'extraction est faite par endoscopie à tube rigide,

- la pathologie bronchique : prélèvement bactériologique, anomalie bronchique, compression intrinsèque ou extrinsèque.

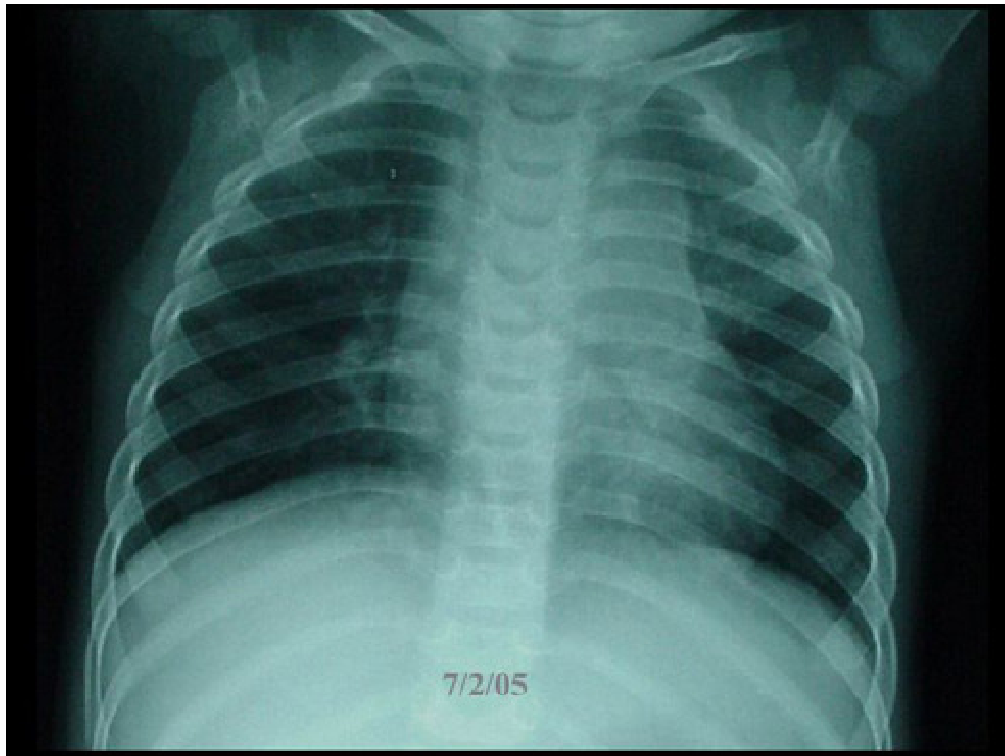
- la pathologie pulmonaire (atélectasie, emphysème, pneumopathie traînante ou récidivante).

3.5 Scintigraphie pulmonaire

Chez l'enfant, l'exploration isotopique du poumon est possible : soit scintigraphie de perfusion (albumine marquée au Tc 99), soit scintigraphie de ventilation (gaz radioactif ou microaérosol).

Les indications principales de l'utilisation des radio-isotopes sont l'étude des séquelles de viroses respiratoires, la dilatation des bronches, la mucoviscidose et les pneumopathies interstitielles. Ces méthodes d'étude isotopique et la tomодensitométrie pulmonaire ont raréfié les indications de la bronchographie lipidolée.

La radiographie du thorax reste un élément important, même si le scan thoracique se montre supérieur.



Sémiologie cardiovasculaire pédiatrique

Question d'examen

Décrire la sémiologie clinique d'une insuffisance cardiaque du nourrisson.

Objectifs pratiques

1. Rechercher les particularités cliniques, radiographiques et ECG de l'examen cardiovasculaire de l'enfant.
2. Prendre la tension artérielle du nourrisson et interpréter son résultat.



Elle n'est pas très différente de la sémiologie de l'adulte. Elle fait appel aux mêmes moyens d'investigations cliniques et para-cliniques. L'ensemble de la sémiologie ne sera pas revue. Seules les particularités pédiatriques seront soulignées.

1 Sémiologie cardiologique anténatale

L'auscultation du coeur foetal est pratiquée depuis longtemps. Les techniques nouvelles, l'enregistrement de l'activité cardiaque et l'échographie du coeur foetal ont permis l'éclosion d'une cardiologie foetale. Deux points sont particulièrement intéressants :

1.1 La reconnaissance et le traitement des arythmies foetales

Le rythme de base du foetus est voisin d'une fréquence de 120 à 160 battements par minute, variable avec les mouvements foetaux. De brèves accélérations, des ralentissements transitoires, des extra-systoles avec pause compensatrice sont des anomalies bénignes, fréquentes et physiologiques. Les arythmies cardiaques foetales peuvent être :

- des bradycardies foetales régulières évocatrices d'un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) congénital. Il peut être isolé ou associé à une malformation cardiaque.
- des tachycardies foetales . La fréquence est en permanence au-dessus de 180 battements/minute. Ce peut être la cause d'un anasarque foeto-placentaire. On peut utiliser des drogues anti-arythmiques qui franchissent la barrière placentaire (Digoxine, bêta-bloquants). Ce traitement peut permettre de mener la grossesse à son terme.

1.2 Diagnostic in utero des malformations cardiaques

Des malformations graves peuvent être bien supportées in utero en raison des particularités de la circulation foetale. L'échocardiographie cardiaque foetale est seule capable de les découvrir. Le dépistage est en général possible vers 18 à 20 semaines de gestation. La méthode essentielle est l'échographie bidimensionnelle permettant le repérage des 4 cavités cardiaques et des deux gros vaisseaux. On peut compléter sur le mode unidimensionnel et utiliser le doppler pulsé. Certaines anomalies sont difficiles à repérer, par exemple : hypoplasie ventriculaire, ventricule unique, canal atrio-ventriculaire, myocardiopathies. L'importance de la détection d'une anomalie morphologique cardiaque in utero permet une information des parents et aide à la décision médicale.

- malformation au-dessus de toute ressource chirurgicale ou associée à un tableau polymalformatif. La décision d'une interruption thérapeutique de grossesse est à discuter.
- malformation isolée et opérable : la connaissance précoce permet une prise en charge dès la naissance.

2 Sémiologie cardiovasculaire du nourrisson et de l'enfant

Les moyens d'étude ne sont pas différents de ceux employés chez l'adulte. Ils ne seront pas détaillés. Seules les particularités pédiatriques seront soulignées.

2.1 Examen clinique

Examen cardiaque : inspection, palpation, auscultation

Palpation des pouls artériels périphériques (fémoraux et huméraux principalement). Une diminution des pouls indique une atteinte de l'hémodynamique. Des pouls périphériques exagérés accompagnent souvent un shunt gauche - droit. Une différence entre le pouls huméral et le pouls fémoral diminué ou aboli indique une coarctation aortique probable et justifie d'autres investigations.

Etude de la pression artérielle . Elle exige un brassard dont les dimensions sont adaptées à l'âge de l'enfant. On peut utiliser la méthode auscultatoire ou des appareils utilisant l'effet Doppler. La pression artérielle varie en fonction de l'âge et de la taille de l'enfant. Il faut se référer à des courbes indiquant en percentiles les pressions artérielles systoliques et diastoliques chez l'enfant.

2.2 Examens complémentaires

2.2.1 Radiographie thoracique

Comme chez l'adulte, elle apporte deux données importantes : le volume des différentes cavités cardiaques et l'état de la vascularisation pulmonaire. Les repères morphologiques concernant les cavités et les gros vaisseaux sont identiques.

Chez le nourrisson en particulier, les gros vaisseaux de la base sont souvent mal individualisés, notamment sur la radiographie de face à cause de l'image thymique souvent volumineuses. Le volume apparent du coeur et la morphologie varient en fonction du temps respiratoire. Le cliché doit être exigé (rapport C/T, voir schéma)

Mesure du rapport cardiothoracique (RCT)

Silhouette radiologique	Indice	RCT
Coeur de volume normal		
- enfant		< 0,50
- nouveau-né		< 0,55
Cardiomégalie +	V0	0,56 à 0,60
Cardiomégalie ++	V1	0,61 à 0,65
Cardiomégalie +++	V2	> 0,65
"Petit coeur"	V3	
- enfant	V4	< 0,45
- nouveau-né		< 0,50

2.2.2 Electrocardiogramme

Il doit utiliser un matériel en rapport avec la taille de l'enfant (notamment pour les dérivations précordiales). Comme chez l'adulte, il donne des renseignements sur le volume des cavités cardiaques, l'existence de souffrance myocardique, l'existence d'anomalies du rythme de la conduction.

Dans l'interprétation, on doit tenir compte des particularités suivantes :

- la fréquence est rapide, même au repos. Dans un premier trimestre, elle est en moyenne de 160/minute et reste supérieure à 100 au moins jusqu'à un an.

- le rythme est sinusal mais il existe fréquemment une arythmie respiratoire, le coeur se ralentissant en expiration.

- l'axe principal de dépolarisation du coeur (axe de QRS) est dévié à droite (+ 120° chez le nouveau-né, + 100° à 1 an).

2.2.3 Echocardiographie

L'utilisation des ultra-sons a révolutionné les conditions du diagnostic en cardiologie. On peut ainsi :

- visualiser les cavités . On détermine le volume, la forme et la cinétique.
- visualiser le jeu valvulaire . Mouvement des valves mitro-aortiques et étude de leur morphologie,
- mesurer la vitesse du sang en combinant avec les techniques Doppler, ce qui permet de mesurer les débits et la direction du flux sanguin (fuites ou rétrécissements valvulaires, importance des shunts).
- visualiser le péricarde . Diagnostic facile d'épanchement péricardique.

Les progrès de l'échocardiographie ont diminué l'utilisation de méthodes plus invasives et moins bien tolérées telles l'angiographie et le cathétérisme artériel .

Les images obtenues en résonance magnétique nucléaire (IRM) sont très prometteuses pour le diagnostic de cardiopathies congénitales et pour visualiser les anomalies de gros vaisseaux artériel et veineux.

3 Etude sémiologique d'un souffle cardiaque

La découverte d'un souffle cardiaque, parfois fortuite, et chez un enfant sans symptôme, est relativement fréquente. La question posée est souvent celle de son organicité. Un complément d'information est nécessaire.

3.1 Examen clinique, étude des antécédents

- recherche de symptômes cliniques physiques et fonctionnels tels : dyspnée, cyanose, déformation thoracique, retentissement sur la croissance.
- examen de l'appareil cardiovasculaire sans omettre la palpation des pouls périphériques et la prise de la tension artérielle.

3.2 Examens paracliniques

- On réalise un ECG et une radio cardiopulmonaire. Une échographie est demandée si un doute persiste..

A l'issue de ces investigations, on peut schématiquement se trouver devant deux situations :

- 1ère situation : souffle anorganique "innocent"

Situation souvent retrouvée chez l'enfant entre 3 et 14 ans. C'est habituellement un souffle systolique bref, d'intensité faible (1 à 3/6), sans frémissement. Le timbre est doux, parfois musical. Le souffle est d'intensité variable selon les positions et irradie peu ou pas.

On trouve souvent un souffle mésocardiaque (en endapexien musical) ou un souffle d'éjection au foyer pulmonaire.

Important : si un doute persiste, il faut demander l'avis d'un cardiologue.

- 2ème situation : souffle organique.

C'est un souffle systolique ou diastolique d'intensité plus grande, parfois accompagné d'un frémissement. Cette situation demande des examens complémentaires. L'étiologie est à rechercher dans deux groupes de cardiopathie : cardiopathies congénitales et cardiopathies acquises.

4 Etude sémiologique de l'insuffisance cardiaque

C'est un état au cours duquel le coeur est incapable d'assurer un débit cardiaque couvrant les besoins tissulaires en oxygène à l'effort et/ou au repos.

Chez le nourrisson et l'enfant, la symptomatologie comprend 4 signes principaux :

- la tachycardie ou polypnée qui peut s'accompagner de toux, de cyanose ou de

signes de lutte respiratoire.

- la tachycardie, l'hépatomégalie, la cardiomégalie (rapport C/T > 0,55°).

L'examen clinique cardiovasculaire (sans oublier la tension artérielle et la palpation du pouls). Les examens complémentaires ou l'échocardiographie sont un apport essentiel permettant en général de retrouver une étiologie dans les trois rubriques suivantes :

- Troubles du rythme et particulièrement la tachycardie supraventriculaire
- Les cardiopathies malformatives . Les shunts gauche - droit à fort débit ou les obstacles sur la voie gauche (coarctation de l'aorte ou rétrécissement aortique congénital).
- Les myocardites d'origine infectieuse ou métabolique.

5 Etude sémiologique de l'hypertension artérielle chez l'enfant

L'étude de la tension artérielle chez l'enfant suppose résolu deux préalables :

- disposer d'un matériel adéquat en fonction de la taille de l'enfant,
- disposer des courbes établies pour la tension artérielle en fonction de l'enfant.

Une détermination isolée n'a pas de valeur. Il faut répéter la prise au cours du nyctémère voire même des enregistrements (Holter).

La recherche d'une cause est une préoccupation majeure : palper les pouls périphériques (coarctation aortique), rechercher une cause tumorale abdominale ou lombaire, rechercher une néphropathie (bilan rénal) ou une endocrinopathie. L'H.T.A. essentielle justifie une étude des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire et une surveillance régulière.

Overview of pulmonary function testing in children

INTRODUCTION –

Pulmonary function testing (PFT) in infants and children has taken on an increasingly important role in the evaluation of the child with known or suspected respiratory disease. As the incidence of childhood asthma continues to rise, there is a growing need for pulmonary function testing, which is recommended by the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) in the assessment and long-term monitoring of patients with asthma. The development of compact and affordable instruments, which enables PFT to be performed in the primary care setting, has helped to satisfy the growing demand for PFT in children.

A basic approach to PFT for the primary care provider will be presented here. The goal is to encourage pediatricians to obtain PFT to enrich their understanding of the pathophysiology of their patients' respiratory conditions, thereby improving management.

Conventional measurements that are frequently performed in the evaluation of routine pediatric respiratory conditions will be discussed. These include:

- Measurements for obstructive defects (those related to resistance to flow)
- Measurements for restrictive defects (those related to decrease in functional lung volume)
- Measurements of diffusion defects (those that impair diffusion of gas through the alveolar-capillary membrane)
- Measurement of respiratory muscle function

Measurements of flow and volume are most useful in the office setting. Spirometry, which provides both these measures, will be highlighted because it requires neither sophisticated technology nor expensive equipment, is easily interpreted, and is reliable when performed correctly. In addition, a brief discussion of the technique, clinical applications for, and limitations of more sophisticated measurements of lung volume, diffusion capacity, and respiratory muscle function will be provided so that referrals for such testing can be made appropriately.

Readers interested in a comprehensive review of pulmonary function testing in children are referred elsewhere. Interpretation of arterial blood gas analyses, exercise testing, and measurements of control of breathing are discussed separately.

SPIROMETRY

Overview –

Spirometry is the measurement of flow and volume generated by a forced and sustained expiration from a full lung volume to residual volume. Spirometry also includes the measurement of flow and volume with inspiration; however, inspiratory parameters are less commonly measured, and will not be discussed here. Production of a reliable, sustained expiration requires coaching from the clinician and coordination on the part of the subject. Thus, it is usually not obtainable from children younger than 6 years.

Spirometry is most useful for evaluation of obstructive diseases, such as asthma, cystic fibrosis (CF), bronchiolitis obliterans, and the late complications of bronchopulmonary dysplasia.

The discussion of spirometry that follows focuses on the measured parameters, interpretation, and clinical applications most relevant to the primary care

provider. The methodology and interpretation of spirometry in children are discussed in greater detail in guidelines published by the American Thoracic Society (ATS).

The ATS statement on the standardization of spirometry, as well as other ATS guidelines, can be accessed through the ATS web site at.

Measured parameters – The important parameters derived from spirometry include indices of flow:

- Forced expiratory volume in one second (FEV1)
- Flow between 25 and 75 percent of the vital capacity (FEF25-75), also known as the maximal midexpiratory flow rate (MMEFR)
- Peak expiratory flow rate (PEFR)

and indices of volume:

- Forced vital capacity (FVC)
- Slow vital capacity (SVC), performed with a submaximal expiratory effort

The measured values for these parameters are compared to normative data, and reported as the percent of predicted value for subjects of similar age, height, gender, and race. In addition, for the purpose of monitoring children with chronic conditions, the measured values may be compared to those obtained at previous visit.

Interpretation –

The interpretation of spirometry depends upon which parameters are affected. As a general rule, obstructive disorders affect indices of flow and restrictive disorders affect indices of volume. However, depending upon the severity of the disorder, only some of the flow or volume indices may be affected.

FEV1, FEF25-75 and PEFR are decreased in obstructive disorders. FEF25-75 is considered to represent flow in smaller airways. It is less effort-dependent than the other parameters, and is a particularly useful measurement of milder obstruction. It can be reduced when the patient is symptom free and/or has a normal lung examination, and in the presence of normal FEV1 and PEFR.

FVC and SVC typically are decreased in restrictive disorders, whereas in obstructive defects FVC may be low, but SVC (performed with submaximal expiratory effort) is typically normal.

In addition to affecting volume, restrictive disorders can also spuriously lower parameters of flow. Thus, when decreased flow is detected in conjunction with low FVC and SVC, a restrictive disorder should be considered and additional measurements of lung volume should be undertaken.

The ratio of FEV1/FVC relates the individual's flow measurement to his or her lung volume and can be useful in differentiating restrictive from obstructive defects. An FEV1/FVC ratio >85 percent suggests that the observed decrease in flow is due to volume reduction, rather than obstructed flow and requires direct lung volume assessment for confirmation.

Flow-volume curve –

The flow-volume curve is a graphic representation of individual forced expiratory maneuvers. It is included in most spirometry reports; only the expiratory limb is typically displayed. Obstructive defects are portrayed by scooping of the descending limb of the curve, a change that can be easily detected by the experienced observer.

The graphic display of the flow volume curve also provides the best measure of quality control by permitting assessment of the reproducibility of repeated maneuvers. Reliable measurements should have at least three flow-volume curves that can be closely superimposed.

Examination of the inspiratory flow-volume curve is helpful when flow obstruction derives from the extra-thoracic airways, most commonly in the larynx or upper trachea. These measurements are less commonly used in children, and not always included in the flow-volume curves reported by standard spirometers. Flow-volume patterns in upper airway obstruction are discussed in detail separately.

Use in asthma –

Spirometry can be used to establish a diagnosis of asthma by demonstrating reversible airflow obstruction. This is particularly helpful in children with isolated symptoms (eg, persistent cough, exercise intolerance), or atypical presentations. In such patients, spirometry may also guide the clinician to an alternative diagnosis (eg, restrictive lung disease).

The utility of spirometry in the diagnosis of asthma can be enhanced by performing spirometry before and after a bronchial challenge. Once a diagnosis of an obstructive disorder has been made, the reversibility of the obstruction can be assessed by measuring FEV1 before and after inhalation of a bronchodilating agent (eg, albuterol). As a general rule, individuals without bronchial hyperreactivity have a <5 percent increase in FEV1 after inhalation of a bronchodilating agent [5]. A post-bronchodilator increase in FEV1 of >12 percent constitutes a reversible obstructive lung defect and supports a diagnosis of asthma.

Although the benefit of routine PFT in children with uncomplicated asthma has not been firmly established in the literature, it is recommended by the NAEPP. In addition, in the authors' opinion, such simple monitoring can be useful to evaluate response to long-term therapy and changes in the degree of obstruction over time.

Peak expiratory flow rate (PEFR) –

The PEFR measurement, often referred to as the peak flow (PF) measurement, unlike full spirometry, requires only a short expiratory blast without the subject having to sustain a prolonged expiratory effort, and is therefore feasible for younger children (eg, 4 to 6 years of age). Typically, the highest of three forced expirations is reported. The low cost, low tech, portability, and ease of use of inexpensive versions of the Wright Peak Flow Meter have made this device commonplace in the primary care setting and the home.

PF meters should not be regarded as "the poor man's spirometer". Although they are attractive for all of the reasons mentioned above, they have important limitations. The measurements obtained by PF meters are highly effort dependent and can be manipulated, a factor that is especially important when evaluating the results of younger children. In addition, intrapersonal variability can be substantial, and is particularly affected by circadian rhythms. Finally, because mini-PF meters are not precise tools, wide variation of recorded PEFR can be observed between devices, even of the same brand. Thus, measurements performed by devices other than those customarily used by the patient should be interpreted with caution.

Peak flow meters should have a limited role in establishing the diagnosis of asthma in the office. However, they are useful in gauging the severity of asthma exacerbations, both by comparing PEFR measurements to normative data and, more importantly, to preestablished baseline ("personal best") values. Such PEFR

measurements are commonly used to assist in determining levels of interventions according to predetermined asthma management plans. The optional use of PEFR has also been incorporated into the NAEPP guidelines for asthma management. The use of PEFR monitoring in asthma is discussed in detail separately.

Low-cost electronic hand-held spirometers that measure FEV1 and PEFR are now available for use in the home setting. The addition of FEV1, a more reliable spirometric parameter, to PEFR improves individual monitoring without increasing cost.

Bronchial challenge tests –

Bronchial challenge tests are designed to provoke an asthmatic response in children suspected of having bronchial hyperreactivity. Methacholine, exercise, and/or cold air may be used as the challenge agent.

Bronchial challenge testing should be performed only in specialized centers.

Because it requires excellent reproducibility, it should be performed by experienced personnel. In addition, because it has the potential to induce severe bronchospasm, bronchial challenge testing requires the presence of staff who are experienced in managing acute airway obstruction.

- Methacholine challenge (MCh) is the most commonly used bronchial challenge test. The subject is exposed to stepwise increases in inhaled methacholine concentrations; spirometric measurements (typically FEV1) are obtained at baseline and following each administration. The outcome of this test is the concentration of methacholine required to provoke a 20 percent decline in FEV1 (provocative concentration causing a 20 percent fall in FEV1, PC20).

An interesting but not generally available variation on this test for subjects who are unable to perform spirometry is the auscultation of lung sounds by means of sophisticated detection devices. In this test, the methacholine concentration at which wheezing is noted is defined as PCwheeze.

Compared to other challenge agents, MCh is the most quantitative. This permits assessment of response to therapy by demonstrating a decrease in bronchial reactivity (eg, an increased PC20) on repeated testing after therapy is initiated.

- The exercise challenge (ECh) is another widely used bronchial challenge method. The subject is exercised to a level of 85 percent maximal heart rate or maximal O2 consumption (VO2) for six to eight minutes. Following the exercise, spirometry is measured repeatedly at short intervals over a 20-minute period. The challenge is considered positive if a drop of >10 percent in FEV1 is registered within the 20-minute interval.

ECh is clearly useful in detecting exercise-induced asthma. It also may help to identify other conditions that are exacerbated by strenuous physical exertion such as vocal cord dysfunction (VCD) and gastroesophageal reflux disease (GERD).

- Cold air challenge – The cold air challenge (CACH) is a less commonly used bronchial challenge method. In this test, the subject hyperventilates with cold dry air while eucapnic conditions are maintained. A positive test result is defined as a drop in FEV1 exceeding 10 percent from the baseline value within eight minutes after the hyperventilation.

Use in cystic fibrosis –

FEV1 is the key outcome measure in CF. It is routinely used to monitor the rate of progression of the lung disease, the need for interventions such as the administration of antibiotics or new drugs, and the effectiveness of such interventions.

Recommendations –

Primary care providers should consider the use of office spirometry in the evaluation and management of their patients with asthma. Spirometry may be particularly helpful in children with isolated symptoms (eg, persistent cough, exercise intolerance), or atypical presentations. The diagnosis of asthma can be established by demonstrating reversible airflow obstruction by measuring FEV1 before and after inhalation of a bronchodilating agent. If deemed necessary, bronchial challenge testing should be performed only in specialized centers. Hand-held peak flow meters, which measure only PEF, should have a limited role in establishing the diagnosis of asthma in the office.

Spirometry is also helpful in monitoring the response to long-term therapy and changes in the degree of obstruction over time. FEF₂₅₋₇₅ is the most sensitive parameter to follow in this regard, since it may be reduced in patients who are without symptoms and have normal FEV1 and PEF.

PEF, as measured by a peak flow meter, may also be used to gauge the severity of asthma exacerbations, provided that caretakers and providers understand the limitations of peak flow meters (ie, that the measurements are effort dependent and can be manipulated, substantial intrapersonal variability, and variability between devices).

LUNG VOLUME MEASUREMENT –

Lung volume measurement is typically undertaken in specialized centers. The measurement of lung volumes is important in clinical conditions in which a restrictive lung defect and/or air trapping may be present. It is also important when addressing possible diffusion capacity defects. The partitioning of lung volumes is depicted in the figure.

Methods –

There are two conventional methods of measuring lung volumes in children: whole body plethysmography; and gas dilution, usually with helium, and less frequently by nitrogen washout. Both methods measure the functional residual capacity (FRC), the residual air in the lung at the end of exhalation during tidal breathing. This value is unobtainable by spirometry.

Plethysmography –

Plethysmography involves placing the child inside a whole body plethysmograph or "body box," a sealed structure similar in appearance to a telephone booth. This is typically done with the child alone, although the measurements can be performed with the child seated on the lap of a parent. The plethysmograph is tightly sealed and the child is asked to breathe normally at tidal volume (TV) through a mouthpiece.

The TV is measured, and the mouthpiece is briefly occluded by a shutter at end-expiration (FRC). With the child panting against the closed shutter, pressure oscillations are simultaneously measured at the mouthpiece and within the plethysmograph. This maneuver results in alternating compression and decompression of the intrathoracic gas which is measured at the mouth and within

the box. By employing Boyle's law, which states that the product of pressure and volume remains constant in a closed system ($P_1V_1 = P_2V_2$), the FRC is calculated. A vital capacity (VC) maneuver is then performed, allowing the calculation of both the inspiratory reserve volume (IRV) and the expiratory reserve volume (ERV); the ERV is subtracted from the previously determined FRC and the RV is obtained. The total lung capacity (TLC) is calculated by adding the RV to the VC. The different components of the TLC are illustrated in the figure.

Plethysmography requires cooperation on the part of the subject, and is therefore difficult to obtain in young children. Reliance on complex maneuvers such as panting against a closed shutter is the major limitation. In addition, some children find enclosure within the plethysmograph frightening.

Compared to gas dilution (discussed below), which measures only those areas of the lungs in direct communication with the measurement apparatus, plethysmography measures the total thoracic gas volume (TGV), including areas not communicating with the central airways (eg, cysts, areas distal to airway obstruction). Thus, plethysmography is preferred in obstructive conditions, when air trapping may occur.

Gas dilution –

The gas dilution methods of lung volume determination are based upon the assessment of helium or nitrogen concentrations, and can be done either as a single breath measurement or, more commonly, with multiple breaths. The helium dilution method is more commonly used.

- In the multiple breath helium dilution method, the subject inhales a gas mixture containing a known concentration of helium (an inert gas) in a known volume; the subject continues to inhale and exhale into a closed circuit (rebreathing) until equilibrium is obtained. FRC is derived from the proportionate change of the helium concentration before and after equilibrium is reached.
- Multiple breath nitrogen washout is performed via an open circuit measurement by having the child breathe 100 percent O₂ for several minutes until the nitrogen content of the exhalate is less than 1 percent, at which point virtually all the nitrogen in the lung has been exhaled into the spirometer. FRC can be calculated by dividing the total volume of nitrogen obtained by the difference in concentrations obtained.

Compared to plethysmography, gas dilution methods require less cooperation from the child. Gas dilution also can be performed by applying a sealed mask to the face of a lightly sedated infant. As mentioned above, because gas dilution measures only those areas of the lungs in direct communication with the measurement apparatus, it may underestimate lung volume in obstructive conditions in which air trapping occurs (eg, CF).

Clinical application and interpretation

Restrictive disease – Restrictive lung defects are defined by reduction in functional lung volumes and can only be confirmed by such measurements. In these conditions the TLC and VC are reduced to below 80 percent of that predicted by age, height and gender.

The most common pathologic conditions in which lung volume determination is useful include:

- Intrinsic lung diseases such as interstitial pneumonias
- Chest wall pathologies (eg, scoliosis)

- Neuromuscular diseases (eg, Duchenne muscular dystrophy)

In restrictive defects caused by intrinsic pulmonary disease, such as interstitial pneumonia, the RV is often reduced as well, resulting in a normal RV/TLC ratio. In restrictive lung defects caused by neuromuscular weakness, the RV remains normal and the RV/TLC ratio is increased. In chest wall pathology, the effects depend upon the individual patient's chest wall dynamics.

Obstructive disease – While lung volume measurements are not needed to define obstructive defects, such defects can lead to air trapping with an increased TLC, a normal or decreased VC, and an increased RV with an increased RV/TLC ratio. The latter changes can be the earliest parameters detected in early airway pathologies such as CF.

DIFFUSION CAPACITY MEASUREMENT –

Diffusion capacity is typically measured in specialized centers. Diffusion capacity is measured in conditions in which impairment of gas diffusion through the alveolar-capillary membrane is suspected (eg, exercise intolerance, unexplained dyspnea or hypoxemia, interstitial lung disease, pulmonary fibrosis).

Technique –

The patient inhales a mixture of gas containing known concentrations of an inert tracer gas (usually helium) and of carbon monoxide (CO), which diffuses across the alveolar-capillary membrane and is taken up by the red blood cells. The subject inhales a volume greater than 90 percent of VC, breathholds for 9 to 11 seconds and then exhales into a measuring device.

- The difference between the inhaled and exhaled concentrations of the CO represents the uptake of the gas, and is termed the diffusion capacity of the lung for CO (DLCO). The DLCO is corrected for the subject's hemoglobin levels, since the rate of CO uptake is affected by the hemoglobin concentration across the alveolar-capillary barrier.
- The difference in concentration of the tracer gas allows for calculation of the alveolar volume (VA).
- The DLCO/VA ratio allows for correction of the DLCO for small lung volumes, such as in the case of a person with a single lung following pneumonectomy. It does not allow correction for inhalation of volumes less than 90 percent of VC, an important quality condition for the test.

It is important to keep in mind that DLCO is a technically difficult measurement, and that inadequate performance of the required maneuvers renders the test uninterpretable.

Clinical application – Diffusion capacity testing is not frequently performed in children; the technical complexity of its performance limits it to the older child. DLCO is most often measured in cases of exercise intolerance, unexplained dyspnea, or hypoxemia.

Interpretation – The DLCO and DLCO/VA are reduced in intrinsic lung disease such as the interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis as well as in pulmonary fibrosis secondary to cytotoxic or radiation therapy. Less frequently, pulmonary edema, and pulmonary vascular diseases can also cause a reduction in the DLCO. The DLCO is increased above the normal range in pulmonary hemorrhage.

RESPIRATORY MUSCLE PRESSURE MEASUREMENTS –

Respiratory muscle pressure measurements are typically measured in specialized centers. These measurements are intended to evaluate the global strength of the respiratory muscles: the inspiratory muscles (maximal inspiratory pressure, P_{Imax} or MIP) and expiratory muscles (maximal expiratory pressure, P_{E_{max}} or MEP). The tests are simple to perform and consist of a forceful inhalation and exhalation into tubing connected to a pressure manometer. The values obtained are compared to normative data for subjects of similar height, age, and gender. Clinical application – These tests are useful in determining whether decreases in expiratory flows or lung volumes are caused by weakness of the respiratory muscles. They are particularly valuable to assess progression of muscle weakness in children with systemic neuromuscular disorders such as Duchenne muscular dystrophy.

EVALUATION OF PULMONARY FUNCTION IN EARLY CHILDHOOD –

As described above, spirometry is usually difficult to obtain in children younger than 6 years of age. However, in one study, technically acceptable and reproducible spirometry was performed by experienced pediatric pulmonary function technicians in more than 80 percent of 307 children between the ages of 3 and 6 years. Technical standards and reference data differ from those used for older children and adults; age-specific standards must be used. The advent of interactive software for incentive spirometry may facilitate performance of spirometry in preschool children.

Because of the difficulties in obtaining reliable forced expiratory maneuvers in many young children, alternative measurements that require less patient cooperation have been developed. Of these, respiratory system resistance (R_{rs}) is the most commonly evaluated, and can be assessed by whole body plethysmography, the interrupter technique, or the forced oscillation technique. None of these measurements is widely available. The uses and limitations of current techniques are reviewed in a statement by the American Thoracic Society.

EVALUATION OF PULMONARY FUNCTION IN INFANCY –

Respiratory morbidity is frequent in children younger than 2 years, making evaluation of pulmonary function all the more important in these children. Significant advances in the assessment of spirometry and plethysmography in this age group have been made since the 1990s. These techniques, however, are beyond the scope of this review since the need for sedation, expensive equipment, and a high level of training, limits them to a few specialty centers.

Lung volumes and capacities -

These are boundaries of lung volume within which tidal volume can vary. A lung capacity is a combination of more than one lung volume. TLC for example, is the combination of FRC plus IC (or the combination of RV, ERV, VT and IRV). The TLC, FRC, and RV provide the most useful information about the physiology of the lung. However, TLC and RV are effort-dependent, so an evaluation of strength and/or effort is needed. In contrast, the FRC is effort-independent.

Guide for pulmonary function interpretation

Parameter	Pattern		
	Restrictive	Obstructive	Combined
Lung volumes			
Total lung capacity (TLC)	-	Normal or -	
Vital capacity	-	Normal or -	
Residual volume (RV)	Normal or -	Normal or -	Normal or
RV/TLC ratio	Normal or -	-	-
Maximal expiratory flow rates			
FEV1	-	-	-
FEV1:FVC	Normal	-	-
FEF 25%-75%	-	-	-
Peak expiratory flow		-	-
Flow-volume curve	Volume	-Flows	-Flows and volume
Bronchodilator response	None	-Flows	Normal or flows
Gas exchange			
DLCO	Normal or -	Normal or -	Normal, -, or +

FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; FEF 25%-75%: forced expiratory flow rate between 25 percent and 75 percent of the exhaled vital capacity; DLCO: carbon monoxide-diffusing capacity.

Adapted with permission from: Fraire, JA, Keens, TG. Pulmonary function tests in children: Guidelines for interpretation. *J Respir Dis Pediatr* 2003; 5:211.

Copyright © 2003 Cliggott Publishing Group.

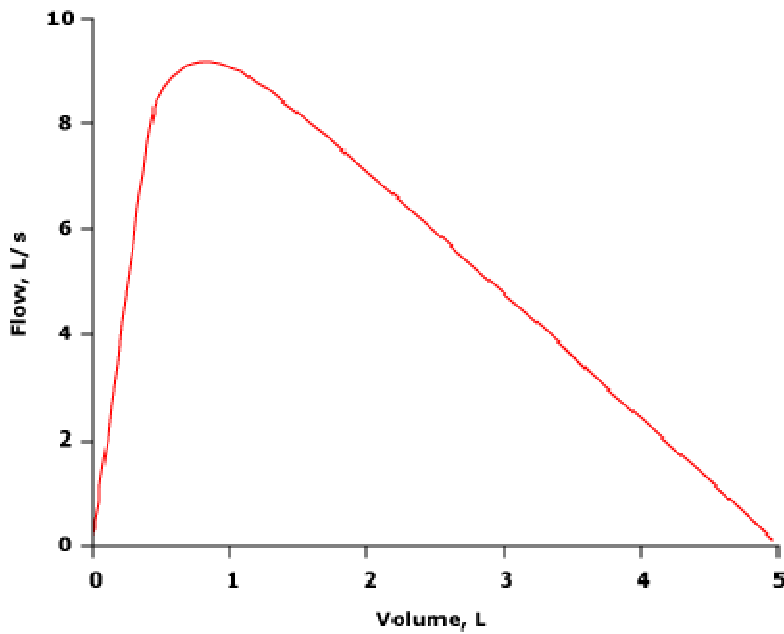
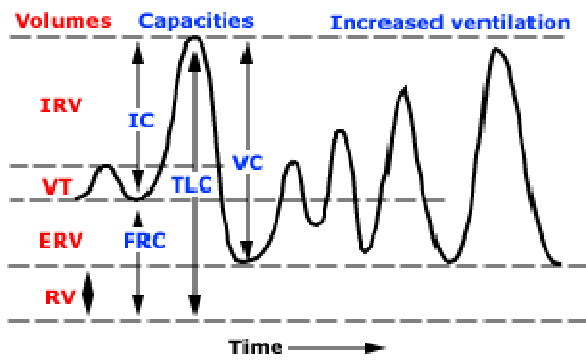
Normal flow-volume curve -

The normal expiratory portion of the flow-volume curve is characterized by a rapid rise to the peak flow rate, followed by a nearly linear fall in flow as the patient exhales toward residual volume.

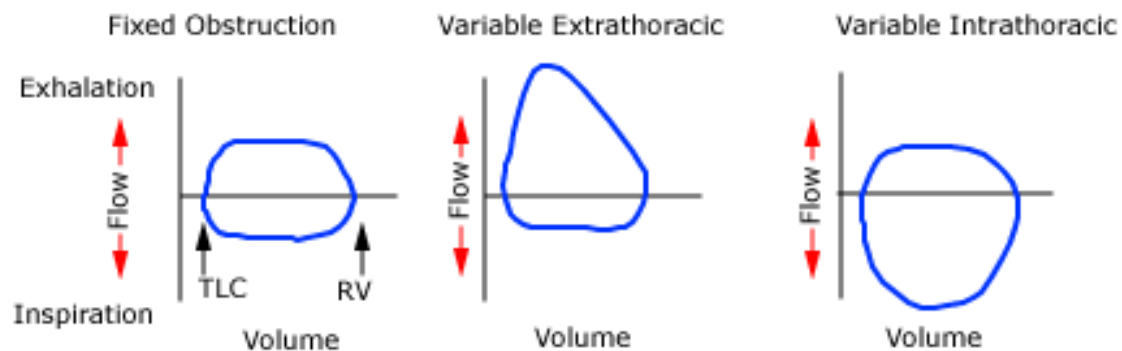
Obstructive defect The flow-volume curve in a child with an obstructive defect (red) demonstrates scooping of the descending portion of the expiratory limb compared to predicted (blue). The forced expiratory flow rate is reduced over the middle 50 percent of the forced vital capacity.

Voici, à titre exemplatif, quelques courbes.

Æ les volumes pulmonaires et la courbe débit-volume normale



Æ la courbe débit - volume dans différentes situations :



Flow-volume loops

INTRODUCTION –

Spirometry, which includes measurement of forced expiratory volume in one second (FEV1) and forced vital capacity (FVC), is the most readily available and most useful pulmonary function test. The flow-volume loop (also called a spirogram) is a plot of inspiratory and expiratory flow (on the Y-axis) against volume (on the X-axis) during the performance of maximally forced inspiratory and expiratory maneuvers.

The normal expiratory portion of the flow-volume curve is characterized by a rapid rise to the peak flow rate, followed by a nearly linear fall in flow as the patient exhales toward residual volume. The inspiratory curve, in contrast, is a relatively symmetrical, saddle-shaped curve. The flow rate at the midpoint of exhalation (between total lung capacity and residual volume) is normally approximately equivalent to the flow rate at the midpoint of inspiration.

Changes in the contour of the loop can aid in the diagnosis and localization of airway obstruction. Characteristic flow-volume loop patterns are also often found in certain forms of restrictive disease, although flow-volume studies are not considered primary diagnostic aids in the evaluation of these disorders.

An overview of flow-volume loops will be presented here. A general review of pulmonary function testing, including the indications for spirometry, is provided separately.

OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE –

A frequently recognized abnormality in the flow-volume loop is the concave upward or "scooped-out," or "coved" pattern encountered in asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Maximal expiratory flow rates during the latter two-thirds of an expiratory maneuver are largely effort independent (ie, flow cannot be accelerated by increased expiratory effort), and vary directly with the elastic recoil of the lung and inversely with the airway resistance upstream of the equal pressure point.

Two changes are present in emphysema that will reduce flow rate during this phase of respiration: the elastic recoil of the lung is decreased due to loss of lung parenchyma; and airway resistance is increased due to secretions, bronchospasm, or loss of small airways.

The concave upward appearance of the flow-volume loop in obstructive lung disease probably results from the following two factors:

- Compression of the major central airway with a precipitous decline in flows. This process is often referred to as negative effort-dependence and results in premature airway closure. This may be more prominent in patients with emphysema, and is due to loss of airway support from the tethering effect of the surrounding parenchyma.
- A disproportionate decrease in flow later in expiration. Specifically, the heterogeneity of lung disease results in the more rapid and earlier emptying of areas with higher elastic recoil or lower airway resistance, compared to the slower emptying of more diseased areas.

UPPER AIRWAY OBSTRUCTION –

The utility of flow-volume loops for detection of obstructing lesions of the upper airway (defined as that portion of the airway extending from the mouth to the lower trachea) was first reported by Miller and Hyatt, who described three distinct patterns: variable extrathoracic obstruction; variable intrathoracic obstruction; and fixed obstruction. The upper airway is divided into intra- and extrathoracic components by the thoracic inlet, which projects one to three cm above the suprasternal notch on the anterior chest at the level of the first thoracic vertebra. Variable extrathoracic obstruction – This flow-volume loop pattern is also known as dynamic or non-fixed extrathoracic obstruction. The pattern consists of a truncation of the envelope of the maximal inspiratory curve. During thoracic expansion with inspiration, the combination of atmospheric extraluminal pressure and negative (subatmospheric) intraluminal pressure results in decreased luminal size of the extrathoracic portion of the upper airway, thus accentuating the effect of any obstructive lesion in this region.

Turbulent flow and a Venturi effect also contribute to the drop in intratracheal pressure, producing further narrowing and flow limitation. In addition, the ratio of expiratory to inspiratory flow at 50 percent vital capacity – $FEF(50 \text{ percent})/FIF(50 \text{ percent})$ – is elevated, with an average value of 2.2 (normal ratio: 1). Diseases that exhibit this pattern include laryngomalacia and tracheomalacia of the extrathoracic trachea, as well as structural or functional vocal cord abnormalities. Variable intrathoracic obstruction – This pattern, also known as dynamic or non-fixed intrathoracic obstruction, demonstrates truncation of the envelope of the maximal expiratory curve, resulting from expiratory flow limitation. The pleural pressure surrounding the intrathoracic trachea is negative relative to the intratracheal pressure during inspiration, thereby producing no restraint to inspiratory airflow. In contrast, flow limitation is encountered during forced expiration, when the pleural pressure becomes positive relative to airway pressure, and the effect of any obstructive lesion in this region is accentuated.

Once again, turbulent flow and a Venturi effect may result in further drop in airway pressure, leading to airway narrowing and flow limitation. The $FEF(50 \text{ percent})/FIF(50 \text{ percent})$ ratio is reduced, with an average value of 0.32. This

pattern may occur with tracheomalacia of the intrathoracic airway, bronchogenic cysts, or with tracheal lesions, which are often malignant.

Fixed upper airway obstruction –

Firm tracheal lesions may limit the modulating effect of transmural pressures on airway luminal diameter. In this pattern, flow is limited during both inspiration and expiration, with flattening of both limbs of the flow-volume loop. An FEF(50 percent)/FIF(50 percent) ratio close to 1.0 (average 0.9) has been observed as a characteristic of fixed upper airway obstruction. Dynamic narrowing of airway segments adjacent to the obstructive lesion may skew this ratio depending upon its location. One report, for example, evaluated patients with rigid thoracic lesions:

- A ratio greater than 1.3 was noted in three of six patients with rigid extrathoracic lesions. Cinefluoroscopy suggested that the greater inspiratory limitation resulted from dynamic compression of the normal extrathoracic trachea between the stenotic segment and the thoracic inlet (ie, caudad to the stenosis).
- A ratio below 0.5 was seen in one patient with rigid intrathoracic lesion. Cinefluoroscopy confirmed that the greater expiratory limitation was secondary to dynamic narrowing of the normal intrathoracic trachea between the stenotic segment and the thoracic inlet (ie, cephalad to the stenosis).

A ratio of 1.0 would be expected for fixed lesions at the thoracic inlet or with a noncompliant trachea. Examples of fixed upper airway obstruction include tracheal stenosis (as from prolonged intubation) or a goiter compressing the trachea.

Extra-luminal airway obstruction – One study described the flow-volume loops of patients with bulky mediastinal intrathoracic adenopathy due to Hodgkin's lymphoma. None of these patients had evidence of extrathoracic airway involvement on computed tomographic studies. Fourteen of 25 patients (56 percent) had abnormal flow-volume loops consisting of flattening of both limbs of the flow-volume loop (7 patients), or of the inspiratory loop only (7 patients). While the former pattern is consistent with a fixed airway obstruction, the latter is unexpected in intrathoracic disease. Moreover, the FEF (50 percent)/FIF (50 percent) was unexpectedly elevated in all, including those with a fixed pattern of obstruction. The authors proposed that the bulky mediastinal adenopathy resulted in external splinting of the airway which may have prevented the usual dynamic changes outlined in figure 4, and limited both narrowing of the intrathoracic airway in expiration and widening of the airway in inspiration.

Variable obstruction at the thoracic inlet – This form of upper airway obstruction may result in a double hump (also called twin hump) of the expiratory curve as the narrowing moves from an intrathoracic to a relative extrathoracic location toward the end of expiration. Interestingly, repeated flow-volume loops may show first an intrathoracic and then an extrathoracic location, as the lesion moves within the chest with neck flexion and outside the thoracic inlet with neck extension.

Examples of such lesions include low posttracheostomy scars or strictures that may be located at or above the suprasternal notch. A similar double hump pattern in the contour of the expiratory curve has been described in a patient with vocal cord dysfunction characterized by initial adduction and subsequent abduction of the vocal cords in mid-expiration.

Mainstem bronchial obstruction –

Several abnormalities in the expiratory flow-volume loop have been described in patients with unilateral mainstem bronchial obstruction. Total functional obstruction of a mainstem bronchus results in an apparent restrictive ventilatory pattern of the expiratory curve, reflecting the loss of function of the affected side. On the other hand, a partially occluded bronchus may result in a mixed obstructive and restrictive pattern. This would presumably result from initial normal emptying of the unaffected side, followed by slow emptying of the affected side. The net effect is an increasing upward concavity at lower lung volumes, as occurs with asthma or emphysema. However, these patterns may be masked in patients with underlying emphysema.

Other patterns that may be seen with differential emptying include:

- An end-inspiratory tail.
- A biphasic spirogram, with an initial normal curvature of the expiratory loop and a "straight line" appearance at end-expiration.
- A flattening or plateau of the initial portion of the expiratory flow curve.

Obstructive sleep apnea – The upper airway dysfunction of obstructive sleep apnea has been proposed to have the following two flow-volume loop features:

- An FEF(50 percent)/FIF(50 percent) ratio greater than 1.0.
- Inspiratory or expiratory flow oscillations (a "saw-tooth" appearance).

However, subsequent studies have established that the FEF(50 percent)/FIF(50 percent) criterion has a low sensitivity of 12 percent and a specificity of 86 percent for the diagnosis of obstructive sleep apnea. Similarly, the sensitivity and specificity of the "saw-tooth" sign for the diagnosis of obstructive sleep apnea were 11 percent and 94 percent, respectively.

Several caveats apply to the use of flow oscillations in the diagnosis of obstructive sleep apnea, despite the 94 percent specificity.

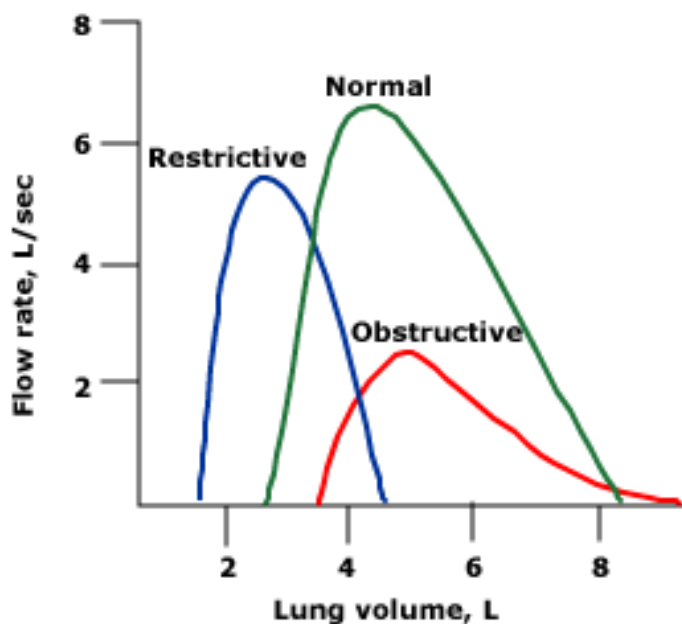
- Flow oscillations have also been described in 31 percent of snorers without sleep apnea and in 10 percent of normal patients.
- The "saw-tooth" sign can also occur in neuromuscular diseases, Parkinson's disease, laryngeal dyskinesia, pedunculated tumors of the upper airway, tracheobronchomalacia, and upper airway burns. The low sensitivity of a "saw-tooth" pattern for obstructive sleep apnea and for most other conditions makes this pattern a poor screening test.
- Identifying the "saw-tooth" pattern is subjective; furthermore, it can occasionally occur as an artifact of the resonance frequency of the recording equipment.

Summary – The flow-volume loop is an insensitive test for upper airway obstruction. Data from Miller and Hyatt suggest that lesions must narrow the tracheal lumen to less than eight mm (a reduction of the tracheal area by at least 80 percent) before abnormalities can be detected. Another report found that exertional dyspnea and a precipitous decline in peak expiratory flow rates occur with tracheal diameters under eight mm.

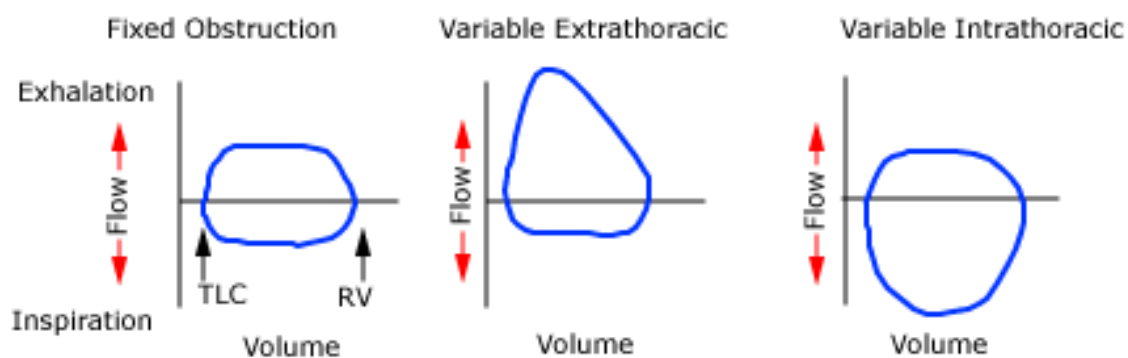
The flow-volume loop therefore indicates the functional (rather than anatomic) severity of the obstruction. Despite this limitation, the test is simple and readily available, so that a flow-volume loop is useful whenever an upper airway lesion is suspected. However, its poor sensitivity suggests that further evaluation (such as bronchoscopy or laryngoscopy) is warranted when clinical suspicion is high despite a preserved flow-volume loop.

4. **RESTRICTIVE DISEASE** – The flow-volume loop has a recognizable pattern in those restrictive lung or chest wall diseases that are associated with increased elastic recoil of the respiratory system. The characteristic pattern, which is seen most frequently with interstitial lung disease, is a decrease in vital capacity, with supernormal expiratory flows when corrected for lung volume. The resulting shape of the flow-volume curve is a tall, "witch's hat" appearance with a steep descending limb.

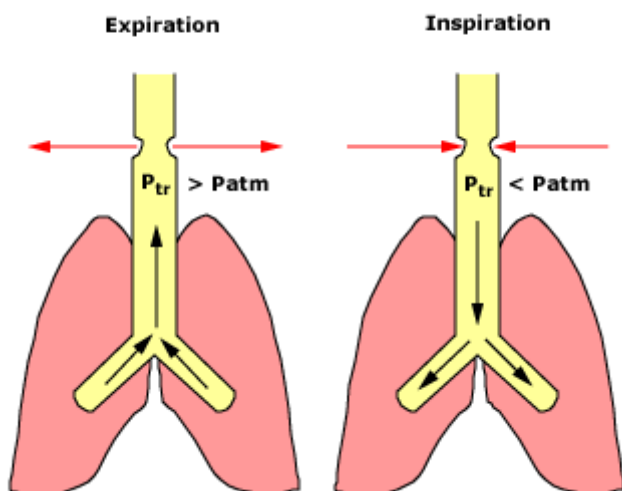
Les principales courbes



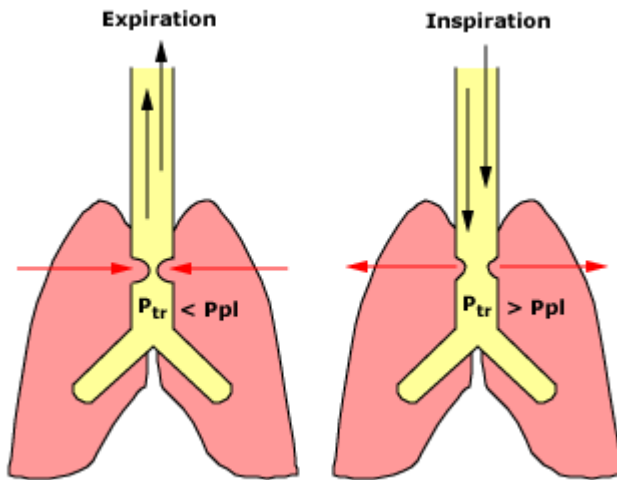
Les courbes « obstructives »



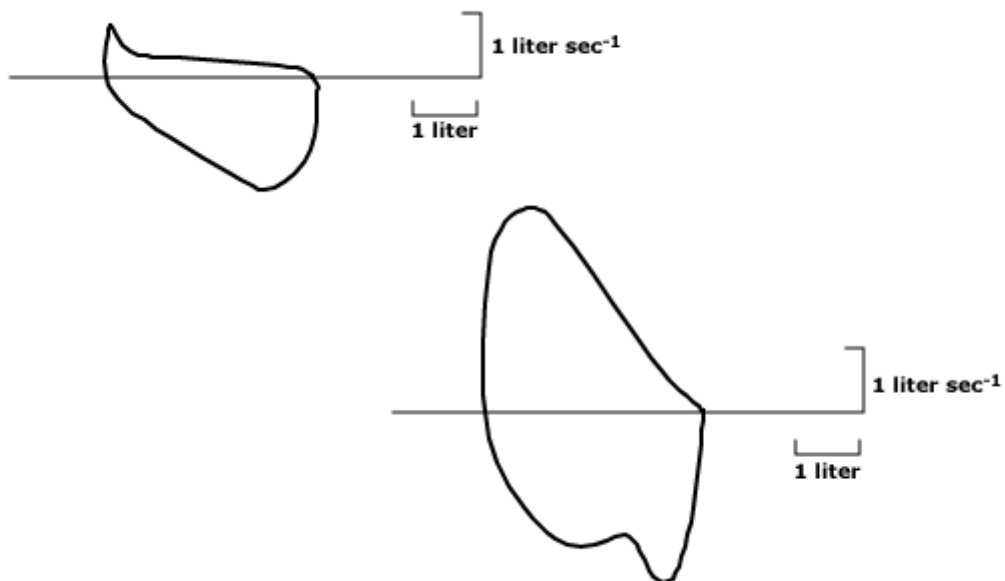
Obstruction extrathoracique : par exemple la trachéomalacie



Les obstructions intrathoraciques : par exemple un corps étranger



Effet d'une flexion du cou: par exemple un mauvais positionnement lors du sommeil ou lors d'une assistance respiratoire.



Une introduction complète à l'asthme d'effort et à l'importance de l'effort au sens large dans l'aspect respiratoire et cardio-circulatoire est faite ici.

Exercise-induced bronchoconstriction

INTRODUCTION – The term "exercise-induced asthma" is often used to describe episodic bronchoconstriction following exercise in asthmatic patients. This wording is potentially misleading, since exercise is not an independent risk factor for asthma, but rather a trigger of bronchoconstriction in patients with underlying asthma. In fact, there is some speculation that decreased physical activity is a risk factor for asthma, and that exercise may be helpful in preventing the onset of asthma in children. Thus, the term exercise-induced bronchoconstriction (EIB) is a more accurate reflection of the underlying pathophysiology, and is generally preferred.

EPIDEMIOLOGY – The estimated prevalence of EIB varies from 7 to more than 20 percent in the general population. In comparison, up to 80 percent of patients with symptomatic asthma have some degree of EIB. The magnitude of EIB is most strongly correlated with the underlying degree of airway hyperresponsiveness. Thus, in many patients with mild, episodic asthma and minimally increased airway responsiveness, even strenuous exercise does not cause clinically significant bronchoconstriction.

PATHOGENESIS – Minute ventilation rises with exercise. EIB probably results from changes in airway physiology triggered by the large volume of relatively cool, dry air inhaled during vigorous activity. This is supported by the finding that EIB is attenuated when the inspired gas is more fully humidified and closer to body temperature. The effect of large-volume dry air inhalation on airway surface osmolality may be the primary stimulus responsible for bronchoconstriction. Other relevant observations regarding EIB include:

- Levels of bronchoconstrictive and inflammatory mediators are increased, particularly leukotrienes LTC₄ and LTD₄, histamine, and interleukin (IL)-8.
- Peripheral TH₂-type lymphocytes are activated, with an increase in T cells expressing CD25 (IL-2R), and B cells expressing CD 23. These changes favor production of IgE and activation of eosinophils.
- Eosinophil influx and activation, measured using eosinophilic cationic protein levels, sputum eosinophils, or peripheral eosinophil counts, have been noted in some, but not all, studies of experimental EIB.
- In contrast, exhaled nitric oxide (eNO) levels, which generally reflect airway inflammation, do not appear to correlate well with the development or severity of EIB.

CLINICAL MANIFESTATIONS – EIB occasionally occurs during exercise itself. However, bronchodilation is much more common during exercise and lasts for one to three minutes after exercise. In patients with EIB, the initial bronchodilation is followed by bronchoconstriction, which begins by three minutes, generally peaks within 10 to 15 minutes, and resolves by 60 minutes.

In most patients with EIB, bronchoconstriction is followed by a refractory period, during which repeated exertion causes less bronchoconstriction. This refractory period is generally less than four hours. Inhibitory prostaglandins (particularly prostaglandin E₂) released during the refractory period probably protect against repeated episodes of EIB.

Acute bronchoconstriction was previously believed to be followed by late phase bronchoconstriction in some patients. Findings in subsequent studies have been variable; however, it does appear that the risk and severity of late phase bronchoconstriction due to EIB is decreased when compared to allergen-induced asthma.

DIAGNOSIS – Laboratory testing for EIB conventionally involves six to eight minutes of ergometer or treadmill exercise, sufficient to raise the heart rate to 85 percent of the predicted maximum. Spirometry is checked prior to exercise, and every ten to fifteen minutes thereafter. A test is generally considered positive if the FEV₁ falls by 20 percent or more (≥ 15 percent in children).

Differential diagnosis – Other causes of exercise-induced dyspnea (EID) must be considered, particularly in patients who have no other manifestations of asthma and derive no benefit from pretreatment with bronchodilators. Central airway obstruction, vocal cord dysfunction, laryngotracheomalacia, parenchymal pulmonary disease, gastroesophageal reflux, and heart failure should also be considered in adults who present with atypical exercise-induced dyspnea.

The differential diagnosis is similar among children. In one retrospective review, treadmill exercise testing was performed in 142 children referred to a pediatric allergy and pulmonology clinic with EID who had no other signs of asthma or in whom treatment with beta-2-agonists had failed. Symptoms of EID were reproduced in 82 percent. Among these 117 children, only 11 (9 percent) had EIB (defined by reproduction of symptoms and ≥ 15 percent decrease in FEV₁ from baseline). Other diagnoses included normal physiologic exercise limitation (63 percent), restrictive abnormalities (13 percent), vocal cord dysfunction (11 percent); laryngomalacia (2 percent), and hyperventilation and supraventricular tachycardia, each in one patient.

MANAGEMENT – The combination of general measures and pharmacologic intervention can prevent EIB in almost all asthmatics. A major goal is to ensure that exercise is not avoided by patients with EIB. Asthmatics should exercise as much as desired, and should be encouraged by the fact that athletes have won Olympic medals and played professional sports, in spite of symptomatic asthma. **General measures** – Improved understanding of the pathophysiology of EIB has resulted in general recommendations that can help reduce its severity. These measures are based upon observed relationships between the severity of bronchoconstriction and the following factors:

- The magnitude of minute ventilation
- The temperature and humidity of the inspired air

Improving a patient's cardiovascular fitness reduces the minute ventilation required for a given level of exercise, thereby decreasing the stimulus for bronchoconstriction. Similarly, bronchoconstriction is lessened when the inspired gas is warmer and more humid. Patients should be instructed to breathe through a

loosely fitting scarf or mask when exercising in cold, dry conditions. Finally, ensuring that patients know when and how to use a metered dose inhaler or Spinhaler correctly can greatly enhance the efficacy of pharmacologic measures. Pharmacologic therapy – Treatment of EIB has been studied primarily in patients with both EIB and underlying asthma. Therapeutic options for patients with EIB as the only manifestation of airway hyperresponsiveness are less well researched. In general, if EIB occurs frequently in patients with poorly controlled asthma, the most important strategy is to improve overall asthma control. Inhaled glucocorticoids and leukotriene-modifying agents are often useful in this regard. Prophylactic treatment of EIB prior to exercise, using inhaled beta-2 agonists and/or cromolyn sodium, should be considered in all patients with EIB, even if EIB is the sole manifestation of airway hyperreactivity.

Beta-agonists – All patients with significant EIB should also be instructed to use prophylactic treatment five to 10 minutes before exercise, usually with two puffs of a short-acting inhaled beta-2 agonist (eg, albuterol). Patients with more severe asthma may require higher prophylactic doses of inhaled beta-2 agonists. Equipotent doses of formoterol, salmeterol, and terbutaline appear to be equally effective in providing short-term control of EIB.

Children often present a difficult clinical situation by exercising vigorously and intermittently throughout the day without pretreating themselves prior to exercise. In this setting, long-acting inhaled beta-2 agonists (such as salmeterol and formoterol) provide protection against EIB for most of the day. However, both long-acting inhaled beta-2 agonists and regular use of short-acting inhaled beta-2 agonists provide less effective protection against EIB than does prophylactic use of beta-2 agonists.

Cromoglycates – An alternative approach is prophylactic use of inhaled cromolyn sodium (2 mg by Spinhaler or two to four puffs from a metered dose inhaler) taken 15 to 20 minutes before exercise. In exceptional situations, as with very high performance athletes or patients exercising in extreme conditions (eg, very cold, dry air), the combination of four puffs of an inhaled beta-2 agonist and four puffs of cromoglycate is significantly more effective than either drug used alone. The effect of cromolyn given in 2 mg or 10 mg doses is similar [43]. Nedocromil sodium is as effective as cromolyn sodium in protecting against EIB, but offers no clear advantage [41,44,45]. (See "The use of chromones (cromoglycates) in the treatment of asthma"). (Show table 1).

Inhaled glucocorticoids – The most effective method of stabilizing the underlying pathology of asthma involves use of inhaled glucocorticoids (corticosteroids). (See "Major side effects of inhaled glucocorticoids").

Although inhaled glucocorticoids will not improve EIB in the short term, they do improve airway hyperresponsiveness and, over weeks to months, decrease the magnitude of bronchoconstriction that occurs with a given workload.

Some studies have noted that inhaled glucocorticoids do not decrease EIB in a dose-related manner. In contrast, a decrease in methacholine sensitivity (as determined by methacholine challenge) is generally well-correlated with the inhaled glucocorticoid dose. These findings suggest both a mechanism for EIB distinct from methacholine, and considerable variability in response to inhaled glucocorticoid therapy.

For these reasons, a therapeutic trial of inhaled glucocorticoids is a reasonable approach in patients with EIB. Furthermore, if objective measurement of a

patient's response to therapy is required, an exercise test, rather than the more widely available methacholine challenge, should be considered.

Leukotriene-modifying agents – Antileukotrienes provide an attractive therapeutic alternative in the setting of chronic asthma complicated by EIB (show table 2).

Urinary leukotrienes increase after exercise in patients with EIB, and treatment with montelukast attenuates this response, in addition to improving clinical control. Protection from EIB is apparent by two hours after a single dose of montelukast, and post-exercise recovery is accelerated. The long half-life of this agent allows once-daily dosing with durable protection from EIB for up to 12 hours. Leukotriene-modifying agents appear superior to inhaled long-acting beta-2 agonists when treating asthmatics with EIB. In one blinded multicenter trial, asthmatics with EIB were randomly assigned to either montelukast or salmeterol for eight weeks. Therapy was protective within three days for both groups; however, tolerance to salmeterol developed, and by eight weeks, the bronchoprotective effect of montelukast was significantly better.

As mentioned above, children with EIB can pose a therapeutic challenge, because they tend to exercise intermittently throughout the day and often neglect to premedicate with an inhaled beta agonist. Antileukotrienes are an effective option in this setting.

Dietary modification – Diets rich in antiinflammatory omega-3 fatty acids have not been conclusively demonstrated to be helpful in the general population of patients with asthma. However, in the subset of patients with EIB, there have been more promising results. In a randomized, double blind, crossover study of 16 patients treated for three weeks with either fish oil supplements (containing omega-3 fatty acids) or placebo, the group on fish oil had reduced leukotriene, PGD₂, IL-1 beta, and TNF alpha in induced sputa. Pulmonary function improved and bronchodilator use was reduced. This suggests that, in asthmatics with EIA, a diet enriched with omega-3 fatty acids may be helpful.

Other therapies – Other types of asthma therapy are not very effective in protecting against EIB. As an example, oral beta-2 agonists and methylxanthines are marginally effective or ineffective in almost all patients.

Several new drugs have been tested as possible prophylactic agents against EIB. Inhaled medications, including furosemide, prostaglandin E₂, indomethacin and heparin, may protect against EIB. However, long-term clinical use of these compounds has not been directly compared with the prophylactic use of inhaled beta-2 agonists. For this reason, their role in clinical practice is unclear.

Breakthrough symptoms – If patients forget to take prophylactic therapy for EIB or if they experience breakthrough symptoms despite treatment, bronchoconstriction should be treated with two to four puffs of an inhaled beta-2 agonist. Cromolyn sodium is not effective in this situation.

INFORMATION FOR PATIENTS – Educational materials on this topic are available for patients.

RECOMMENDATIONS – Therapy of EIB varies somewhat with the clinical setting. The first priority in patients with uncontrolled asthma is treatment of the underlying disease. If asthma is controlled or EIB is the only manifestation of airway hyperresponsiveness, EIB should be treated prophylactically with inhaled beta-2 agonists or cromoglycates. Patients with persistent exercise-induced symptoms should be treated with inhaled glucocorticoids. Leukotriene-modifying agents can be used in patients who refuse, or fail to respond to, inhaled steroid treatment.

In children, who often exercise repeatedly throughout the day, repeated use of inhaled beta-2 agonists can result in tolerance to their protective effects. Leukotriene antagonists or inhaled glucocorticoids may be better choices in this setting, as tolerance does not occur with regular use, and side effects are minimal.

Usual doses of chromones in asthma

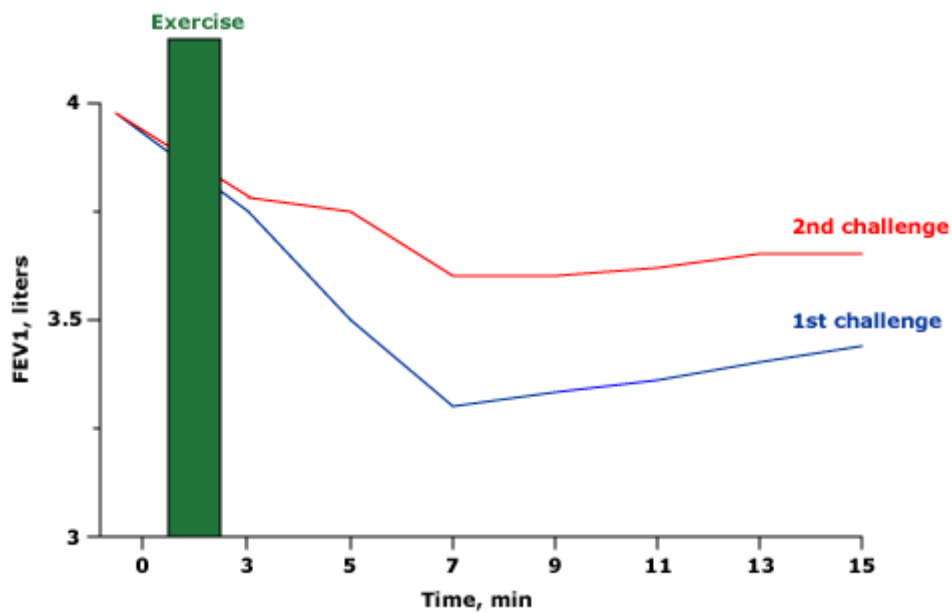
NB: Chez nous: seul LOMUDAL existe en ampoules ou en aérosol doseur

Medication	Dosage form	Age 0-4	Age 5-11	Age 12 through adult
Cromolyn sodium (Intal®)	MDI 1 mg/puff	(Not studied)	2 puffs 4 times daily	2-4 puffs 4 times daily
	Nebulizer: 20 mg/ampule	>2 years 1 ampule via nebulizer 3-4 times a day	1 ampule 3-4 times daily	1 ampule 3-4 times daily
Nedocromil (Tilade®)	MDI 1.75 mg/puff	(Not studied)	2 puffs 2-4 times daily with spacer	2-4 puffs 2-4 times daily with spacer

Usual doses of agents affecting 5-lipoxygenase pathway

NB: Chez Nous: SINGULAIR, le plus utilisé chez l'enfant; et ACCOLATE ou RESMA

Medication	Dosage form	Age 0-4	Age 5-11	Age 12 through adult
Montelukast (Singulair®)	Granules: 4 mg/packet	4 mg granules or chewable tablet once daily in evening	5 mg chewable tablet once daily in evening	10 mg tablet inonce daily in evening
	Tablet: 10 mg Chewable tablets: 4 mg, 5 mg			
Zafirlukast (Accolate®)	Tablets: 10 mg, 20 mg	(Not studied)	10 mg twice daily	20 mg twice daily
Zileuton (Zyflo®)	Tablet: 600 mg	(Not studied)	(Not studied)	600 mg four times daily
	Extended release tablet: 600 mg	(Not studied)	(Not studied)	1200 mg twice daily



Exercise-induced bronchoconstriction The time course of exercise-induced bronchoconstriction in an asthmatic patient in whom the FEV1 fell by more than 20 percent after cycling. Refractoriness to repeated exercise-induced bronchoconstriction Exercise-induced bronchoconstriction (as measured by a fall in FEV1) is attenuated when a second exercise challenge is performed one hour after an initial challenge.

Examen clinique d'un enfant susceptible d'être atteint d'une cardiopathie

Deux étapes :

- 1 Examen en milieu non spécialisé.
- 2 Examens complémentaires.

1 Examen en milieu non spécialisé

La première étape, la moins spectaculaire continue à faire appel "à des moyens aussi simples que l'oeil, la main, l'oreille du clinicien" (J. KACHANER).

1.1 L'interrogatoire fera préciser :

1.1.1 l'histoire de la maladie

1.1.2 les antécédents

- personnels : anomalies au cours de la gestation, prématurité, dysmaturité, détresse néonatale, développement dans la première année, antécédents rhumatismaux éventuels.
- familiaux : cardiopathies connues des parents ou des collatéraux, morts inexpliquées.

1.1.3 Les signes fonctionnels :

- dyspnée d'effort (repos, marche) ou permanente,
- cyanose avec ses circonstances d'apparition (âge, à l'effort, aux cris, permanente) et ses signes d'accompagnement éventuels (hippocratisme digital, accroupissement, céphalées, malaises),
- sueurs abondantes, en particulier lors des tétées chez le nourrisson,
- syncopes.

1.1.4 Le développement intellectuel et l'insertion scolaire

1.2 L'examen général étudiera :

1.2.1 Le développement staturo-pondéral.

1.2.2 La morphologie de l'enfant

qui permet, lorsqu'on découvre certaines associations malformatives, d'orienter le diagnostic :

- canal atrio-ventriculaire dans la trisomie 21,
- anomalies aortiques ou mitrales dans le syndrome de MARFAN,
- rétrécissement aortique ou coarctation dans le syndrome de TURNER,
- rétrécissement aortique supra-avalvulaire et faciès d'elfe.

1.2.3 l'existence de signes de mauvaise tolérance :

- dyspnée, cyanose, gros foie.

1.2.4 Les déformations thoraciques éventuelles :

- Certaines sont secondaires à la cardiopathie, en particulier le bombement de la partie supérieure du thorax avec rétraction sous-mammaire (thorax de Davies) se rencontre au cours des shunts G-D importants.
- D'autres, au contraire, sont primitives mais par leur retentissement sur le coeur

peuvent égarer vers de faux diagnostics de cardiopathies (dos plat, pectus excavatum...).

1.2.5 L'état des appareils :

- respiratoire ; nerveux et sensoriel ; digestif ; une attention spéciale sera portée à l'état dentaire pour prévenir une endocardite bactérienne.

1.3 L'examen cardio-vasculaire

1.3.1 L'inspection et la palpation précordiales

qui préciseront l'emplacement du choc de la pointe et l'existence éventuelle d'un frémissement.

1.3.2 L'auscultation cardiaque qui précisera :

1.3.2.1 Le rythme cardiaque : rythme régulier ou irrégulier (l'arythmie respiratoire est fréquente chez l'enfant), fréquence lente ou rapide, sachant que la fréquence est fortement augmentée par la fièvre ou l'agitation et ralentie par une apnée. Les valeurs normales de la fréquence cardiaque, au repos sont :

- 1ère semaine : 130 à 140/mn
- à 2 ans : 110 à 120/mn
- à 5 ans : 70 à 100/mn
- après 5 ans : < à 100/mn

1.3.2.2 Les bruits normaux du coeur : l'étude du 2ème bruit est particulièrement importante :

- le dédoublement physiologique augmente à l'inspiration et diminue à l'expiration. Un dédoublement espacé et fixe est pathologique (CIA).
- le deuxième bruit est plus intense en cas d'hypertension artérielle, l'hypertension systémique augmentant la composante aortique et l'hypertension pulmonaire la composante pulmonaire.
- le deuxième bruit pulmonaire, au contraire, diminue ou disparaît dans la sténose orificielle pulmonaire et le deuxième bruit aortique diminue ou disparaît dans la sténose valvulaire aortique.

1.3.2.3 Les souffles dont on précisera :

- le temps, systolique (holo, proto, méso, ou télé-systolique) ou diastolique (holo, proto, méso ou télé-diastolique).
- la topographie : siège d'audibilité maximale et irradiations.
- le siège du souffle, parfois difficile à préciser, chez le nouveau-né, oriente au contraire beaucoup chez le grand enfant .

Ainsi à cet âge :

- un souffle systolique du 2è-3è EIC oriente vers une sténose pulmonaire, un souffle infundibulo-pulmonaire, une coarctation de l'aorte ;
- un souffle systolique du 3è-4è EIC oriente vers une CIA, une CIV, une cardiomyopathie ;
- un souffle systolique du 4è-5è EIC oriente vers une CIV, une insuffisance mitrale ou tricuspidiennne ;
- le timbre ;
- l'intensité qui sera cotée de 1 à 6 :
 - 1/6 : souffle qui ne se perçoit qu'en faisant suspendre la respiration.
 - 2/6 : souffle d'intensité faible mais facilement entendu,
 - 3/6 : souffle d'intensité moyenne, non frémissant
 - 4/6 : intensité forte avec frémissement,

- 5/6 : très intense avec frémissement,
- 6/6 : entendu à distance de la paroi thoracique.

Il faut savoir que chez l'enfant on entend très fréquemment des souffles anorganiques, en particulier si l'enfant est anémié ou fébrile.

Les souffles anorganiques appelés souvent innocents, sont fréquents chez l'enfant ; l'apport de l'échographie est parfois indispensable pour opérer la distinction entre souffle organique et souffle innocent.

La situation varie suivant la localisation et le temps du souffle :

- les souffles diastoliques traduisent toujours une cardiopathie.
- les souffles continus anorganiques sont fréquents chez l'enfant :
 - d'origine veineuse,
 - situé à la base, dans la région sous claviculaire droite ; il est dû à une chute brutale de la colonne de sang jugulaire,
 - il est variable : accentué par l'exercice musculaire et la fièvre. Disparaissant par rotation de la tête et par pression des vaisseaux du cou, en décubitus dorsal.
 - ces gestes permettent de le distinguer des souffles continus organiques : canal artériel, fistule aorto-pulmonaire.

- le souffle systolique :

Les souffles holosystoliques sont toujours organiques. Par contre, les souffles systoliques partiels, ou mésosystoliques peuvent être anorganiques. Le domaine de ce souffle innocent a été bien délimité grâce aux examens complémentaires et est actuellement réduit :

- aux souffles protosystoliques de sujets jeunes avec dos plat,
- au syndrome hyperkinétique,
- aux souffles de débit au cours de certaines affections générales.

1.3.3 la palpation des pouls et la prise de la T.A

1.3.3.1 Les pouls seront systématiquement palpés au niveau des artères humérales, carotides et fémorales. L'absence de tous les pouls se voit au cours d'un bas débit cardiaque (hypoplasie du coeur gauche par exemple). L'absence de pouls fémoraux, avec des pouls huméraux normaux, est caractéristique de la coarctation de l'aorte. Des pouls bondissant se rencontrent dans l'insuffisance aortique ou le canal artériel.

1.3.3.2 La T.A sera prise, chez un enfant couché, avec un matériel adapté : le manomètre sera de préférence un manomètre à mercure. Le brassard devra recouvrir les 2/3 supérieurs du bras : trop large il donne des chiffres bas, trop étroit, il donne des chiffres trop élevés.

Chez le nourrisson, la méthode auscultatoire peut être difficile à réaliser et l'on aura alors recours à la méthode du "flush" qui note le moment de la recoloration du membre rendu exsangue en-dessous du brassard.

La prise par effet Doppler est plus précise (Dynamap*)

Lorsqu'on suspecte une coarctation de l'aorte, il est important de mesurer la T.A. simultanément aux membres supérieurs et inférieurs en utilisant deux brassard montés en série et reliés à un même manomètre.

Les valeurs moyennes de la T.A. sont :

- à 2 ans : 9-5 mm Hg
- à 10 ans : 11-6 mm Hg

2 Les examens complémentaires

2.1 La radiographie thoracique est essentielle.

- Elle doit être de pénétration parfaite, de face stricte en inspiration, complétée au besoin d'incidences de profil ou oblique, d'un examen radioscopique ou d'un transit oesophagien. Elle apprécie :
 - Le volume du coeur, que l'on précisera par la mesure du rapport cardiothoracique, normalement inférieur à 0,55 ; on éliminera une fausse cardiomégalie liée à une déformation thoracique, un cliché pris en expiration.
 - La forme du coeur et du pédicule vasculaire, la silhouette cardiaque normale présente deux autres particularités : visibilité fréquente du bord droit de l'oreillette gauche, avec arc moyen gauche franchement convexe.
 - La vascularisation pulmonaire normale, augmentée ou diminuée. (poumons clairs).
 - Les anomalies parenchymateuses pulmonaires ou pleurales éventuelles,
 - Les anomalies osseuses éventuelles : malformations vertébrocostales fréquentes dans les cardiopathies congénitales, présence d'encoches costales dans la coarctation de l'aorte.

2.2 L'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme se modifie de la naissance à l'adolescence avec une morphologie spéciale du tracé pour chaque tranche d'âge de l'enfance.

De nombreux facteurs expliquent les caractères spécifiques de l'E.C.G de l'enfant :

- conditions très spéciales de la circulation foetale et des modifications hémodynamiques à la naissance (voir chapitre pathologie),
 - rapport entre poids du coeur et poids du corps, plus élevé que chez l'adulte,
 - position anatomique du coeur qui d'horizontale avec dextrorotation chez le nourrisson, part à la verticale avec dextro ou lévoro-rotation chez le jeune enfant.
- Aussi convient-il avant d'interpréter un électrocardiogramme chez l'enfant, de bien préciser l'âge de l'enfant voir même le jour et l'heure de la naissance dans les premières semaines de vie.

2.2.1 Pratique de l'E.C.G chez l'enfant

La technique d'enregistrement d'un tracé E.C.G n'offre guère de difficulté chez le grand enfant.

Chez le nourrisson il convient pour avoir un tracé lisible d'obtenir le calme :

- par des artifices tels que biberon, jouets,
- par l'enregistrement sur les genoux de la mère.

Par contre, tout sédatif doit être écarté.

L'emplacement des électrodes doit être fixé avec minutie en utilisant des électrodes petites (diamètre 1,5 cm), électrodes métalliques autocollantes, ou petites électrodes avec pâte à électrodes posée directement sur cette électrode.

La vitesse d'enregistrement est de 2,5 cm/s. L'étalonnage est normal : 1 cm égale 1 mV pour les dérivations standard et unipolaire (D1 D2 D3 - VR VL VF) réduit de moitié 1/2 cm égale 1 mV pour les dérivations thoraciques, compte tenu d'une amplitude importante de QRS (V4R, V3R, VE, V1 V2 V3 V4 V5 V6). Cet étalonnage figure en tête du tracé.

2.2.2 L'électrocardiogramme normal de l'enfant

Les chiffres normaux varient d'un enfant à l'autre, varient avec l'âge chez le même enfant. Il est cependant des valeurs maximales à ne pas dépasser.

2.2.2.1 Le rythme cardiaque

- La fréquence cardiaque, de 100 à 120 à la naissance, s'accélère à 140-160 chez le nourrisson, revenant chez le petit enfant à 100-110.

A noter, cependant la possibilité de tachycardie sinusale à 150-180 chez le nouveau né, tachycardie non pathologique par sa seule présence.

La bradycardie sinusale est rare. Le rythme descend rarement au dessous de 60 avant 12 ans, de 90 avant 2 ans.

- Une arythmie sinusale respiratoire est très fréquente chez l'enfant à partir de 3 ans.

- De même, les extra-systoles sont assez fréquentes chez l'enfant. Dans la grande majorité des cas, ces extra-systoles n'ont aucune valeur pathologique et ne nécessitent aucun traitement (voir pathologie).

2.2.2.2 Auriculogramme

Normalement, les ondes P sont positives en D1 D2, négatives ou diphasiques en D3. Les variations axiales de P sont faibles. Aussi, une onde P négative en D1, positive en D2 D3 VF, indique l'existence d'une inversion atriale (dextrocardie de règle).

Toujours cependant, vérifier la position correcte des électrodes devant une onde P1 négative.

L'amplitude de P a également une importance : cette amplitude doit être inférieure à 3 mm en D2. Sa durée ne doit pas excéder 0,08 secondes.

2.2.2.3 L'intervalle P2 ou PR, calculé en D2, se modifie avec l'âge

	Valeur minimale	Valeur maximale
0 à 6 mois	0,08 seconde	0,14 seconde
6 mois à 12 ans	0,10 seconde	0,16 seconde
12 à 16 ans	0,11 seconde	0,18 seconde

Cet intervalle varie avec la fréquence cardiaque :

- rythme > 140/mn : PR < 0,14 seconde
- rythme > 100/m : PR < 0,16 seconde
- rythme > 80/mn : PR < 0,18 seconde

2.2.2.4 Le ventriculogramme

- Dépolarisation ventriculaire :

Les complexes ventriculaires sont :

- positifs en D1 D2 VL et VF
- négatifs en VR
- variables en D3

En précordiales :

- aspect RS en V1 V2
- qRS en V4 V5 V6
- aspect de transition RS en V3

Bien vérifier la position des électrodes précordiales.

- Repolarisation ventriculaire :

- ondes T positives en D1 D2 VL VF : précordiales gauches
- ondes T négatives en VR et V1, V2 : précordiales droites
- ondes T variables en D3

Il convient de noter :

- a) la fréquence d'image RSr' en précordiales D durant les premières semaines de la vie, la fréquence des crochetages de QRS en V1,
- b) la possibilité, non pathologique de décalage du segment ST en-dessus ou en-dessous de la ligne isoélectrique dont l'amplitude ne dépasse pas 2 mn, décalage surtout fréquent au cours de la première semaine de la vie.
- c) la fréquence des ondes T isoélectriques dans l'ensemble du plan frontal durant les premières semaines de la vie. Aussi faut-il bien connaître avant d'affirmer une surcharge ventriculaire droite ou gauche, les critères de ces surcharges (voir tableau et pathologie).

2.2.3 L'intérêt de l'E.C.G

Si l'E.C.G n'est plus l'examen paraclinique principal dans les affections cardiaques de l'enfant, il n'en reste pas moins qu'il :

- demeure irremplaçable pour l'étude des troubles du rythme que ce soit :
 - les tachycardies supraventriculaires (auriculaire ou jonctionnelles),
 - les tachycardies ventriculaires,
 - les bradycardies par défaillance de l'activité sinusale ou par bloc auriculo-ventriculaire (voir pathologie).
- demeure irremplaçable également pour la surveillance d'un traitement digitalique.
- donne les signes majeurs des troubles de position cardiaque,
- qu'il est très utile dans les anomalies dysmétaboliques : hyper ou hypokaliémie, (voir pathologie).
- qu'il peut être très évocateur d'un diagnostic précis de cardiopathie congénitale (atrésie tricuspideenne), ou du moins qu'il peut donner une orientation diagnostique dans de nombreuses cardiopathies congénitales ou acquises (voir pathologie).

Electrocardiogramme pathologique Surcharges ventriculaires d'après ROWE, MEHRIZI et NADAS.

	HVD	HVG
Nouveau-né < 1 mois	QR en V1 RV1 > 28 mn SV6 > 11 mn TV1 positif au delà de 4 jours	AQRS < + 30 RV6 > 16 mn SV1 > 21 mn qV6 > 3 mn
Nourrisson 1 - 18 mois	AQRS > 110 TV1 positif qR en V1 RV1 > 20 mn	AQRS < + 30 qV6 > 4 mn RV6 > 20 mn
Enfant > 18 mois	AQRS > + 100° qR en V1 Troubles de repolarisation en V1 TV1 positif RV1 > 15 mn	ASRS < 0° qV6 > 3 mn RV6 > 25 mn Troubles de repolarisation en D1 VL V5 V6

2.3 Echographie - Doppler

Les explorations par ultra-sons ont complètement modifié l'exercice de la cardio pédiatrie par leur caractère anodin et répétable à merci, leur réalisation possible au lit du malade ou à la couveuse et leur précision diagnostique.

- l'échographie bidimensionnelle permet de réaliser des coupes du coeur dans différentes incidences (longitudinales ou transverses par voie parasternale ou sous costale, 4 cavités par voie apicale...) et d'étudier précisément l'architecture cardiaque. Les images en temps réel peuvent être enregistrées sur magnétoscope et peuvent être fixées sur papier.

- l'échographie unidimensionnelle dite TM (temps mouvement), permet de mesurer les cavités et vaisseaux, de calculer des indices de contractilité ventriculaire et d'analyser les mouvements des valves auriculo-ventriculaires et sigmoïdes.

- le doppler pulsé ou continu, étudie les flux transvalvulaires normaux ou anormaux, les flux des shunts (doppler couleur ++). Des débits et des gradients transvalvulaires peuvent être calculés et les fuites valvulaires sont quantifiées.

- l'écho-doppler permet aussi de :

- déclarer normal un coeur suspect de cardiopathie,
- diagnostiquer une cardiopathie congénitale et partant, d'élaborer l'attitude à avoir :
 - soit en rester là s'il n'y a pas de sanction thérapeutique possible (hypoplasie du coeur gauche), ou nécessaire (petite CIV, petite CIA, sténose pulmonaire ou aortique peu sévère).
 - soit porter une indication chirurgicale parfois sans avoir recours au cathétérisme.
 - soit porter une indication de cathétérisme cardiaque et choisir son moment si des renseignements complémentaires sont indispensables.

2.4 Cathétérisme cardiaque

Les indications sont maintenant guidées par l'échographie dont il s'avère parfois le complément indispensable avant un geste chirurgical : prise des pressions, mesure des oxymétries pour préciser les conditions hémodynamiques, cinéangiographie de préférence filmée en biplan (2 incidences simultanées) pour préciser les conditions anatomiques. Le cathétérisme droit par voie veineuse (ponction de la veine fémorale) permet souvent chez le nouveau-né et le nourrisson d'explorer les cavités gauches quand le foramen ovale est perméable. Le cathétérisme gauche par voie rétrograde (ponction de l'artère fémorale) comporte un risque artériel non négligeable chez le tout petit.

Ces examens nécessitent une prémédication, voire une anesthésie générale.

2.5 Autres examens complémentaires

- L'angiographie numérisée par voie veineuse périphérique (ou centrale) permet une bonne visualisation des vaisseaux (crosse de l'aorte, artères pulmonaires) avec de faibles quantités de produit de contraste.

- La résonance magnétique nucléaire donne également de bonnes images du pédicule artériel et parfois aussi de l'architecture intra-cardiaque, sans irradiation, mais elle nécessite une bonne prémédication car l'enfant ne doit pas bouger.

- Les techniques isotopiques sont peu utilisées chez l'enfant. La scintigraphie myocardique au Thallium peut être utile pour le diagnostic et la localisation des

infarctus du myocarde (anomalie de naissance des coronaires, syndrome de Kawasaki).

- L'exploration électrophysiologique de potentiels électriques par voie endocavitaire ou œsophagienne permet d'étudier les troubles du rythme et de conduction et parfois de réduire un trouble du rythme (flutter auriculaire par exemple).

- L'enregistrement continu sur 24H de l'ECG par méthode de Holter (la bande magnétique étant lue de façon automatique par un lecteur) permet d'étudier également les troubles du rythme de façon non invasive.

Les détresses respiratoires

La détresse respiratoire est un état clinique composé d'une anomalie de la fréquence respiratoire (trop élevée = polypnée ou trop basse = bradypnée), de la présence de bruits respiratoires (gémissement ou grunting ; tirage : intercostal, xyphoïdien ou susternal) et d'une oxygénodépendance afin d'obtenir une bonne saturation sanguine.

Les causes sont ainsi multiples (anatomique : malformative ou acquise, inflammatoire ou infectieuse, neurologique, toxique) et peuvent trouver leur localisation fonctionnelle à différents niveaux. L'âge et le contexte, ainsi que, comme très souvent, l'examen clinique permettront de cerner les 2 ou 3 étiologies potentielles.

La fréquence respiratoire doit être comptée dans des conditions normales de température, d'émotion, d'état d'éveil.

Valeurs indicatives de la fréquence respiratoire normale suivant l'âge :

- nouveau-né : 30-50
- nourrisson : 20-40
- jeune enfant : 20-30
- au delà de 5 ans : 15-20

Les cause fréquentes de détresse respiratoire, en dehors de la période néonatale sont :

- la bronchiolite ;
- l'épiglottite ;
- la laryngo-trachéomalacie ;
- la pneumopathie ;
- la crise obstructive (par exemple l'asthme) ;
- le corps étranger.

Voici les scores de dyspnées pédiatriques (le score de Siverman, en néonatale, est donné ailleurs).

Laryngites : score de WESTLEY (Am J Dis Child 1978 ;132 :484-7)

	0	1	2	3	4	5
Stridor	absente	A l'agitation	au calme			
Tirage	absent	Léger	modéré	sévère		
Entrée d'air	normale	diminuée	très diminuée			
Cyanose	absente				à l'agitation	au calme
Conscience	normale					altéré

- Forme sévère = score supérieur ou égal à 8

Crises d'asthme : score de WOOD (Wood DW, et al. Am J Dis Child 1972 ;123 :227- 8)

Attention, il existe un autre score pour la sévérité de l'asthme (voir plus bas)

	0	1	2
Wheezing	aucun	Modéré	marqué
Tirage	aucun	Modéré	sévère
Entrée d'air	normale	Diminuée	très diminuée
Cyanose (ou PaO ₂ <70) (*)	absente	à l'air ambiant	sous FiO ₂ 40%
Conscience	normale	altérée ou agitation	Coma

(*) La mesure de la PaO₂ pourrait être remplacée par la mesure de la saturation : Sat° <90%

- Crise sévère = score supérieur à 4
- Insuffisance respiratoire aigue = score supérieur à 7 et PaCO₂>65 ou PaO₂<100 sous FiO₂ 100%

Bronchiolites : score de GADOMSKI (Pediatrics 1994 : 93 ;907-911)

	0	1	2	3
Battement des ailes du nez			Aucun	modéré ou intermitte
Grunting	Aucun	intermittent	Persistant	
Tirage	Aucun	discret	Modéré	sévère
Entrée d'air	Normale			diminuée
Cyanose (ou PaO ₂ <70) (*)	Absente	à l'air ambiant	sous FiO ₂ 40%	
Conscience	Normale	altérée ou agitation	Coma	

Infections respiratoires aiguës courantes de l'enfant

Objectifs

Affections des voies respiratoires supérieures

1. Enoncer les particularités anatomiques et physiologiques expliquant la fréquence des infections des voies aériennes supérieures chez l'enfant.
2. Donner l'incidence des rhinopharyngites de l'enfant et leurs étiologies.
3. Donner les signes cliniques du coryza du nourrisson et de l'enfant.
4. Rédiger l'ordonnance pour une rhinopharyngite non compliquée.
5. Citer les complications des rhinopharyngites aiguës chez l'enfant.
6. Expliquer les problèmes que pose la répétition, chez l'enfant, des rhinopharyngites, des otites.
7. Discuter les indications de l'antibiothérapie, de l'adénoïdectomie.
8. Citer les signes qui, dans les angines, plaident en faveur : de l'origine streptococcique, de l'origine virale.
9. Enumérer les complications d'une angine à streptocoque non ou mal traitée.
10. Rédiger l'ordonnance du traitement d'une angine présumée streptococcique.
11. Citer deux indications d'un prélèvement de gorge.
12. Donner les indications de l'amygdalectomie.
13. Enumérer les signes d'appel de l'otite moyenne aiguë chez le nourrisson.
14. Décrire et reconnaître les aspects normaux et pathologiques des tympan dans les otites aiguës et chroniques.
15. Donner les indications de la paracentèse.
16. Rédiger l'ordonnance de traitement d'une otite moyenne suppurée à germe identifié ou non.
17. Enumérer les complications des otites du nourrisson.
18. Donner l'âge d'apparition des différents sinus.
19. Enumérer les caractères cliniques et radiologiques d'une sinusite.
20. Rédiger l'ordonnance du traitement de la sinusite.
21. Enumérer les caractères d'une dyspnée laryngée.
22. Donner les causes les plus fréquentes de dyspnée laryngée chez l'enfant.
23. Enumérer les signes et l'évolution d'une laryngite sous-glottique, glottique, d'une épiglottite, d'une laryngite striduleuse.
24. Rédiger l'ordonnance pour une laryngite aiguë avec dyspnée chez un nourrisson.
25. Donner les principes de traitement d'une épiglottite.

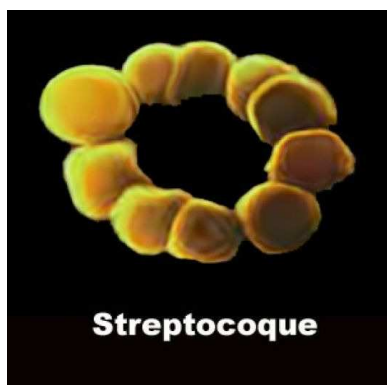
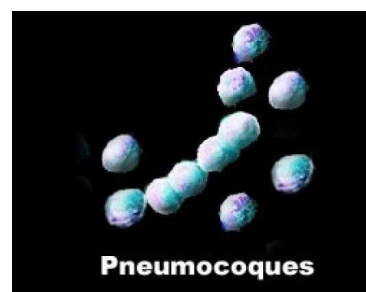
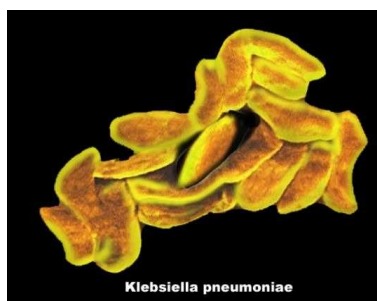
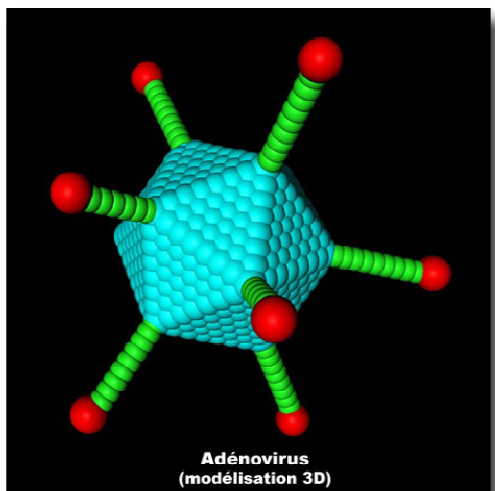
Affections pulmonaires bronchiques et parenchymateuses

1. Enumérer les caractéristiques générales des bronchopneumopathies chez l'enfant.
2. Citer les principaux agents responsables des bronchopneumopathies de l'enfant.
3. Décrire les aspects sémiologiques des bronchopneumopathies de l'enfant.
4. Décrire les principaux aspects radiologiques des bronchopneumopathies aiguës de l'enfant
5. Exposer les signes cliniques et radiologiques d'une pneumonie à pneumocoques.
6. Donner les éléments anamnestiques et cliniques qui doivent faire évoquer le diagnostic de staphylococcie pleuro-pulmonaire.

7. Décrire les divers aspects radiologiques observés au cours de l'évolution d'une staphylococcie pleuro-pulmonaire.

8. Enumérer les éléments du pronostic de la staphylococcie pleuro-pulmonaire.

Présentation visuelle de quelques agents pathogènes :



Elles sont le motif de consultation le plus fréquent : tout enfant fait de nombreuses infections des voies aériennes entre 0 et 4 ans.

Quoiqu'en général bénignes, leur gravité peut venir : soit de leur répétition, soit de complications suppurées, soit de leur retentissement fonctionnel (laryngite, bronchiolite).

L'immense majorité de ces infections est d'origine virale (90% au moins) et ne justifient pas de traitement antibiotique. Les bactéries en cause sont essentiellement : le streptocoque A, le pneumocoque, l'hémophilus influenzae et les antibiotiques de choix, la pénicilline V ou G, les ampicillines, les macrolides. Pour décider de l'origine virale ou bactérienne, donc de l'opportunité du traitement antibiotique, le médecin ne dispose, en pratique, le plus souvent, que d'arguments cliniques dont le plus important est le type et l'étage de l'infection (voir tableau). Mais il faut souligner que bon nombre d'infections à virus induisent une surinfection à germes figurés.

La récurrence si fréquente de ces manifestations respiratoires est liée, d'une part, à la multiplicité des virus, d'autre part, à l'immunité incomplète ou temporaire conférée par bon nombre d'entre eux chez l'enfant qui doit créer ses défenses. Les nécessités didactiques conduisent à séparer les atteintes des voies respiratoires supérieures des localisations pulmonaires, bronchiques ou parenchymateuses, bien qu'elles soient souvent associées.

1 Affections des voies respiratoires supérieures

1.1 Les rhino-pharyngites et leurs complications

Les rhino-pharyngites sont surtout observées chez le nourrisson, les angines chez l'enfant plus grand. Elles sont dues à l'inflammation du tissu lymphoïde particulièrement abondant et dont le développement se poursuit jusqu'à 4-5 ans, formant l'anneau de WALDEYER.

La rhino-pharyngite est de rencontre quasi-constante dans la pratique médicale infantile.

1.1.1 Etiologie

1.1.1.1 Facteurs déterminants

L'étiologie de la rhino-pharyngite est dominée par les virus qui trouvent, plus particulièrement dans les régions froides et humides, les conditions idéales pour se développer. Ceux qui affectionnent les voies respiratoires supérieures sont particulièrement nombreux.

Ils ont été classés par famille : myxovirus (influenzae, para-influenzae, syncytial respiratoire), adénovirus, rhinovirus, entérovirus, coronavirus.

Il faut y adjoindre le mycoplasme d'EATON, que l'on a reconnu être un germe figuré.

Dans chacun de ces groupes, on a pu individualiser de nombreux sérotypes pathogènes.

Les virus ne sont pas seuls en cause ; une surinfection bactérienne survient habituellement. Les fosses nasales contiennent en effet à l'état normal une flore variée non virulente (streptocoques de types divers, staphylocoques, hémophilus influenzae, aérobies...).

Lors de l'éclosion d'un coryza, ces germes se multiplient avec souvent une prédominance qui devient surinfection.

En fonction de l'âge ou d'une défaillance de l'état général, ces complications vont

prolonger la maladie, faciliter les récurrences et le passage à la chronicité. Les facteurs allergiques, s'ils existent, vont en favoriser la survenue et souvent se déroulent alors des séquelles cliniques où il est malaisé de se retrouver.

1.1.1.2 Facteurs favorisants

Les fosses nasales sont, dans le jeune âge, des canaux étroits communiquant avec un cavum de petite dimension où s'étend en nappe le tissu lymphoïde dont le développement se fait au maximum au cours des premières années. L'inflammation de ce tissu produit ces intumescences que sont les végétations.

Le jeune enfant est incapable de se débarrasser des sécrétions nasales et pharyngées, et sa position longtemps couchée en favorise la stagnation et l'accumulation, visibles sous formes de coulées mucopurulentes dans l'arrière gorge. La trompe d'Eustache, courte et rectiligne, s'ouvre largement sur ce carrefour et l'on a pu dire que les tympons étaient des classiques reflets de l'état du rhinopharynx.

La vie en collectivité (crèche) favorise la fréquence et l'extension de l'affection.

1.1.2 Aspects cliniques

Plusieurs modalités cliniques peuvent se rencontrer, de gravité variable :

1.1.2.1 Le catarrhe simple ou coryza

Il est à peine à mentionner ; sans fièvre, il se traduit simplement par un écoulement nasal clair non infecté, peu abondant. Il persiste quelques jours et disparaît ensuite. Il entraîne souvent une gêne respiratoire par état plus ou moins oedémateux de la muqueuse nasale rétrécissant le conduit aérien. Si rhinorrhée aqueuse récidivante, penser à l'allergie.

1.1.2.2 La rhino-pharyngite de l'enfant au-dessus de 2 ans

Cette limite un peu arbitraire est justifiée en raison de ce que l'on observe habituellement chez le nourrisson.

- La fièvre est le premier symptôme à apparaître : brutale, élevée, à 39°-40°, elle reste en plateau pendant deux à trois jours.
- Elle réagit bien aux antithermiques, et, à cet âge, retentit peu sur l'état général. La muqueuse nasale est rouge, irritée et produit des sécrétions plus ou moins épaisses : la voie est nasonnée, l'enfant respire bouche ouverte. La céphalée est inconstante. La toux et le larmoiement existent plus ou moins.
- La dysphagie traduit l'épanchement diffus de la cavité bucco-pharyngée ; mais les amygdales sont d'aspect subnormal, non infectées.
- Des douleurs auriculaires peuvent être notées, mais les conduits auditifs externes sont seuls irrités, les tympons sont normaux et conservent leur aspect blanc nacré.
- Des adénopathies périphériques sont fréquentes, de petit volume, indolores, sans péri-adénite, surtout rétro-cervicales ou rétro-maxillaires. Elles persisteront assez longtemps après l'épisode initial.
- A cet âge, l'état général est peu touché, hormis une anorexie passagère. Tout doit rentrer dans l'ordre en 3 jours avec une thérapeutique symptomatique.

1.1.2.3 La rhino-pharyngite du nourrisson

- L'encombrement O.R.L prend davantage d'ampleur.
- L'intensité de la fièvre expose à des convulsions hyperthermiques.
- La dysphagie se traduit plus volontiers par une anorexie brutale pour les aliments solides ; seuls les liquides sont absorbés.

- L'inflammation nasale et le jetage qui en découle provoquent une gêne respiratoire nette . Les glaires sont expulsées par des efforts de toux ou d'éternuement ; une courte crise d'étouffement peu survenir, calmée par leur rejet. Des vomissements apparaissent vite, provoqués par leur réingestion. Secondairement, les selles peuvent aussi être perturbées ; les glaires ingérées en modifient la flore habituelle et en accélèrent la fréquence. Une diarrhée authentique peu en découler.
- Cet état n'a pas de gravité en soi mais sa durée pendant 2 à 3 jours et son retentissement sur l'état général provoquent l'inquiétude du milieu familial.
- L'évolution est favorable dans la majorité des cas. Cependant, l'extension du processus hypersécrétant à l'arbre trachéo-bronchique, l'infection secondaire ou le passage à la chronicité sont autant de complications qui peuvent secondairement évoluer pour leur propre compte.

Etiologie des infections respiratoires de l'enfant

	VIRUS						
	Influenzae	Parainfluenzae	VRS	Adénovirus	Rhinovirus	Coronavirus	Entérovirus
Rhinopharyngite	++	+++	+++	++	+++	++	++
Otite purulente							
Sinusite							
Angine		+	+	++			+++
Épiglottite							
Laryngite	++	++++	++	+	+		
Bronchite	+	+++	+++	+	+		
Bronchiolite		+	++++	+	+		
Pneumonie	+	+++	+++	+			

	BACTERIES					
	Streptocoque A	Streptocoque pneumoniae	Staphylocoque aureus	Hemophilus influenzae	Anaérobies	Mycoplasma pneumonia
Rhinopharyngite	+					
Otite purulente	+	++++	+	++++	++	+
Sinusite	+	++++	+	++++	++	
Angine	++++					
Épiglottite		+		++++		
Laryngite						
Bronchite						+
Bronchiolite						+
Pneumonie		++++	++	+		+++

La fréquence des germes isolés est indiquée selon une échelle graduée de 0 à ++++.

1.1.3 Le traitement

Bien qu'elles soient d'origine virale, elles sont encore souvent l'occasion d'une antibiothérapie dans l'espoir de raccourcir l'évolution et d'empêcher les complications bactériennes, notamment l'otite suppurée. Aucun de ces deux effets n'a cependant été démontré par des études comparatives sur une large échelle. Le traitement de la rhino-pharyngite non compliquée de l'enfant consiste dans le

contrôle de la fièvre (paracétamol 60 mg/kg/j en 4 fois) et l'aspiration drainage des mucosités (poire en caoutchouc, gouttes NaCl 9%). En cas de persistance : on ne doit recourir à l'antibiothérapie qu'après 3 à 4 jours d'évolution en raison d'une surinfection à rechercher (otite, pneumopathie).

1.1.4 Complications

1.1.4.1 Les otites

Elles sont à dépister systématiquement lors de l'examen général et sont surtout fréquentes entre 0 et 2 ans. L'examen auriculaire doit être fait systématiquement car une otite peut exister sans aucun signe d'appel et nécessite cependant une thérapeutique appropriée.

L'otite catarrhale se traduit par une phase d'inflammation transitoire : le tympan n'est plus nacré, mais n'est ni bombé, ni gris. Les douleurs peuvent être intenses, mais tout rentre dans l'ordre en 24 heures. Il ne s'agit là que d'une extension simple du processus général de la rhinopharyngite.

L'otite suppurée apparaît plus volontiers au 2ème-3ème jour bien que, parfois, elle puisse être inaugurale. La fièvre est élevée, le jetage nasal est évident mais l'enfant pousse des cris douloureux, intermittents, stridents, très évocateurs. Il porte parfois ses mains aux oreilles. Le tympan est gris, bombé. A ce stade, une paracentèse exploratrice, faite par un spécialiste, va retrouver une sécrétion épaisse et sous tension ; son évacuation amènera une sédation rapide des douleurs et de la fièvre. Les germes en cause sont essentiellement le pneumocoque et l'hémophilus, plus rarement le streptocoque A, parfois une entérobactérie ou un staphylocoque chez le très jeune nourrisson.

L'otite suppurée peut se rompre spontanément. Le diagnostic en est fait "à posteriori" : la fièvre est tombée, les cris ont disparu et l'on découvre un écoulement de l'oreille externe. Des récurrences sont possibles dans les jours qui suivent. En effet, l'expérience montre qu'il est difficile de stériliser complètement une oreille infectée malgré l'adjonction à ce stade d'antibiotiques. Après l'épisode initial, le tympan reste anormal dans son aspect et les récurrences seront fréquentes au cours des rhino-pharyngites ultérieures.

Le traitement antibiotique est souvent probabiliste. En raison de la résistance fréquente de l'hémophilus aux b lactamines, on utilise volontiers l'Augmentin ou une céphalosporine de 3ème génération. La durée est de 7 à 10 jours en moyenne. En effet, si les complications par extension ont pratiquement disparu (mastoidites), on voit encore des otites traînantes et des hypoacusies séquellaires dues en partie à une antibiothérapie trop courte et mal contrôlée. Une collection rétrotympanique plus ou moins épaisse et visqueuse se forme. C'est l'otite chronique à tympan fermé, grave en elle-même, génératrice de surdité importante ; elle peut évoluer vers l'otite fibroadhésive avec rétraction tympanique et nécrose de l'enclume. La paracentèse dans l'ensemble ne semble pas améliorer l'évolution ni les séquelles à long terme. Elle est cependant à faire si douleur intolérable, tympan bombé ou pour obtenir une culture du pus surtout après échec du traitement antibiotique.

1.1.4.2 Les sinusites

Elles font généralement suite aux rhino-pharyngites. Fièvre, douleur et gonflement locaux sont, le plus souvent, absents (sauf dans l'ethmoïdite). Le diagnostic doit être évoqué devant une rhinorrhée purulente persistante, une toux chronique et grasse à prédominance nocturne, un écoulement purulent sur le pharynx, des

épisodes récidivants d'otite, angine, bronchite, des épistaxis itératives, une fièvre intermittente inexpliquée.

Le diagnostic est confirmé par la présence éventuelle de pus au niveau du méat moyen en rhinoscopie et surtout par l'opacité radiologique des sinus. Les germes en cause sont le pneumocoque et l'hémophilus le plus souvent (90%).

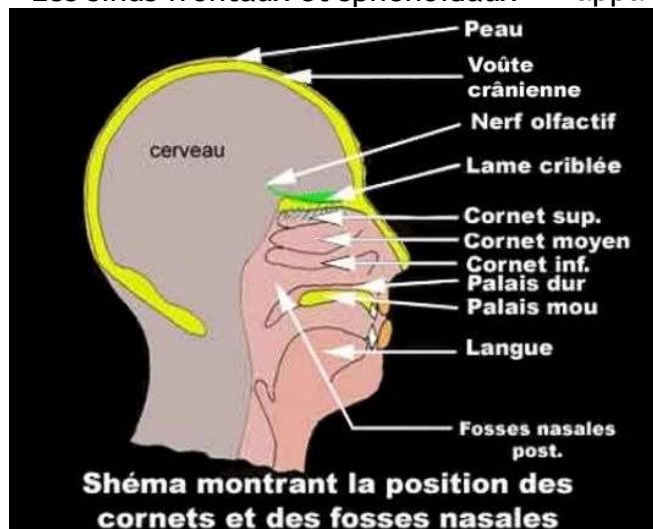
Traitement : AMPICILLINE ou ERYTHROMYCINE ; cette thérapeutique est parfois associée éventuellement à une corticothérapie (PREDNISONNE 1mg/kg, pour favoriser le drainage du sinus bouché par l'oedème) et un traitement décongestif local. Cette attitude n'est pas unanimement partagée dans la littérature, celle pédiatrique n'y étant pas favorable, celle ORL y étant. La récurrence après traitement demande le recours au spécialiste pour ponction, lavage ou drainage. Il faut savoir que :

- Les sinus maxillaires existent à la naissance, qu'ils sont visibles sur une radio à partir de 18 mois et que leur inflammation est possible dès la cavitation (18 mois à 2 ans). Toutefois, la sinusite maxillaire est admise à partir de 3 ans.

- Les sinus ethmoïdaux existent et sont visibles sur une radio dès la naissance. L'ethmoïdite est possible à partir de 6 mois. Elle exige une surveillance étroite car elle peut entraîner des lésions osseuses, oculaires, neurologiques et vasculaires.

Double antibiothérapie avec un anti-staphylococcique.

- Les sinus frontaux et sphénoïdaux n'apparaissent que vers 6-7 ans.



1.1.4.3 Les laryngites

Le larynx comporte 3 étages :

- étage sus-glottique,
- l'orifice glottique,
- l'étage sous-glottique.

Sur le plan anatomique et fonctionnel, il faut souligner quelques particularités chez l'enfant :

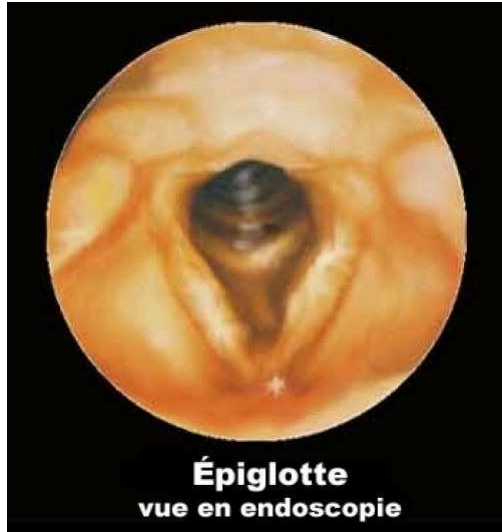
- Le larynx sus-glottique est étroit.
- Le larynx sous-glottique est limité en avant par des structures cartilagineuses peu extensibles et est riche en structures lymphoïdes, ce qui explique le retentissement fonctionnel d'une diminution de calibre.

Clinique commune

Toutes les dyspnées laryngées sont des bradypnées inspiratoires avec tirage, habituellement sus-sternal signant l'origine haute et cornage (modification de la voix) et toux aboyante.

1.1.4.3.1 L'épiglottite ou laryngite sus-glottique

C'est une maladie grave. L'épiglotte enflammée et souvent abcédée devient énorme, bascule et vient boucher le trou de la glotte.



Elle est presque toujours due à *Haemophilus influenzae*.

Diagnostic : L'épiglottite atteint l'enfant après 3 ou 4 ans, et associe : un syndrome de dyspnée laryngée, des signes généraux importants avec fièvre ; l'enfant est assis ou à 4 pattes, la dysphagie est si importante qu'il bave.

Devant un tel tableau, il ne faut jamais essayer d'allonger l'enfant, sous peine de risque de mort immédiate par arrêt cardio-respiratoire.

Le diagnostic de certitude est difficile, d'autant qu'il ne faut pas tenter d'examiner l'enfant, mais l'adresser immédiatement à l'hôpital où il sera examiné à proximité d'un matériel d'intubation et de trachéotomie.

Traitement : L'antibiotique habituellement utilisé est l'AUGMENTIN ou une céphalosporine de 3ème génération : CLAFORAN - ROCEPHINE, qui peut être commencée à domicile, par voie parentérale.

L'intubation éventuelle est très difficile, en position demi-assise. Si elle échoue, on a recours à la trachéotomie.

Cette attitude doit être d'autant plus rigoureuse qu'il s'agit d'une affection qui guérit en 3 ou 4 jours sous traitement bien conduit. La vaccination contre l'hémophilus est une mesure préventive efficace.

1.1.4.3.2 La laryngite sous-glottique

Le plus souvent virale, c'est une maladie sévère, mais pas grave comme l'épiglottite.

Diagnostic : C'est une dyspnée laryngée. La radio mettrait en évidence un épaissement muqueux sous-glottique. La laryngoscopie affirme le diagnostic en visualisant deux bourrelets rouges à l'étage sous-glottique.

Traitement : Il associe la mise en atmosphère humide, qui peut être réalisée dans la salle de bain, tous robinets d'eau chaude ouverts ; des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques, éventuellement des corticoïdes dont l'efficacité est discutée, souvent des antibiotiques.

1.1.4.3.3 Laryngite glottique

Le croup, obstruction du trou de la glotte par les fausses membranes de la diphtérie laryngée, est rare. Le corps étranger enclavé dans la glotte est plus fréquent.

1.1.4.3.4 Laryngite striduleuse ou "faux croup" ou "laryngite spasmodique"

C'est l'urgence nocturne par excellence. Passagère, elle ne dure que quelques heures. Son diagnostic différentiel avec la laryngite sous-glottique est difficile.

Diagnostic : Il s'agit d'un enfant souvent enrhumé. Les parents sont réveillés vers 1 heure du matin par un bruit de dyspnée laryngée. L'enfant n'est pas fébrile. Le faux croup peut être un mode d'entrée dans la rougeole. Il faut donc rechercher un signe de Koplik et rechercher le contagé possible.

Traitement : Il peut être fait à domicile, associant : une mise en atmosphère humide, des compresses humides chaudes autour du cou, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques, des corticoïdes, plus efficaces dans cette indication. L'enfant s'endort une à trois heures après et reste un peu enrhumé le lendemain. On peut administrer un corticoïde par inhalation (budesonide) ou par injection IM (betaméthasone ou dexaméthasone 0.1-0.2 mg/kg).

1.1.4.4 Les trachéo-bronchites

Ce sont des complications habituelles dues surtout aux myxovirus para-influenzae : c'est la "bronchite" que connaissent bien les familles. La toux est fréquente, grasse, peu productive dans la mesure où le jeune enfant ne sait pas cracher ses sécrétions, parfois émétisante. Elle est en général plus nette en position couchée que debout : l'enfant jeune ingère ses glaires et ne commence à savoir se moucher que vers 4 ans environ. Ces trachéo-bronchites ne s'accompagnent pas d'anomalies auscultatoires : le murmure vésiculaire est conservé pourvu qu'on demande à l'enfant de tousser et d'ausculter après la quinte. Les bruits transmis sont une source d'erreurs classiques. Les radiographies pulmonaires ne retrouveraient qu'une accentuation des travées hilaires bilatérales, sans images systématisées.

Ces trachéo-bronchites peuvent, elles aussi, évoluer pour leur propre compte et, soit devenir chroniques traduisant ainsi une persistance des phénomènes inflammatoires, soit se surinfecter, surtout chez le grand enfant. Les sécrétions deviennent épaisses et verdâtres, et la température demeure à 37° 1-38°. Elles représentent alors une indication aux antibiotiques, et tout particulièrement PENICILLINE. Mais elles peuvent aussi précéder des bronchopathies asthmatiformes ou des bronchiolites aiguës. La diffusion de l'infection respiratoire sur le trajet des voies aériennes supérieures est un bon signe clinique en faveur de son origine virale et dispense d'instituer un traitement antibiotique de première intention.

1.1.4.5 Récidives et leur traitement

Elles sont couramment observées dans les régions humides et posent des problèmes de pratique médicale. Elles ne comportent aucun risque s'il ne s'agit chaque fois que de rhino-pharyngite isolée non compliquée.

Les otites répétées ont un potentiel de surinfection locale qui peut provoquer des antrites ou des mastoïdites, et des hypoacusies.

L'infection des fosses nasales et des végétations adénoïdes peut retentir sur la dynamique respiratoire et s'accompagner secondairement d'insuffisance respiratoire chronique, dont la fréquence, il est vrai, est faible. L'irritation maintes fois répétée de l'arbre bronchique a été considérée par certains comme faisant le

lit d'un asthme vrai. C'est dans le but de telles préventions qu'on peut recourir à divers moyens :

1.1.4.5.1 Curage des végétations adénoïdes

Il est certain qu'il s'agit là d'un foyer d'appel permanent et qu'à la longue peut se constituer un tableau d'obstruction du cavum : enfant pâle, hypotrophique, qui respire bouche ouverte, ronfle en dormant, à la voix constamment nasonnée, c'est l'aspect adénoïdien, avec état sub-fébrile permanent. Mais on ne peut en garantir la totale efficacité. Pratiquée trop tôt, l'adénoïdectomie sera sans effet par la repousse locale ; trop tard, elle laissera derrière elle une infection semi-permanente du cavum et des fosses nasales. Le choix du moment est guidé par la fréquence des récurrences (au moins après la 3ème de l'année) ou vers l'âge de 4 ans.

1.1.4.5.2 Injections de gamma-globulines

Elles ne se justifient que s'il existe une carence en immunoglobulines, totales ou en sous-classe d'IgG, ce qui est rare. Leur prescription nécessite au préalable un dosage sérique. Chez le nourrisson, il est préférable d'utiliser des Ig intraveineuses. semaines.

1.1.4.5.3 Les immunomodulateurs

Ces médicaments ont une action non spécifique au niveau du macrophage, ce qui active la réaction immunitaire. Ils sont donc indiqués en absence de déficit immunitaire évident. Toutefois on peut les prescrire en cure de 3 à 4 mois entre septembre et mars avant un bilan immunitaire systématique, chez les nourrissons âgés de 6 mois à 4 ans qui ont des rhinites à répétition d'abord claires puis purulentes. Ces surinfections diminuent ou disparaissent au cours de l'été et après l'âge de 5 ans. Le système immunitaire a acquis sa compétence.

1.1.4.5.4 C'est pour eux qu'il faut avoir recours aux cures climatiques et aux changements de climat. Il est souvent utile de les sortir des crèches où toutes les conditions sont remplies pour favoriser l'éclosion des épidémies virales.

Au total, autant la rhino-pharyngite aiguë est de diagnostic facile et de bonne évolution, autant elle posera des problèmes en cas de surinfection ou de récurrences. Il semble surtout qu'il faille peser les indications thérapeutiques qui doivent être économes dans la mesure où un facteur infectieux n'est pas prouvé.

1.2 Les angines

Inflammation microbienne ou virale des amygdales et du pharynx, l'angine, chez l'enfant, doit toujours être considérée avec attention.

Elle est beaucoup plus fréquente que chez l'adulte.

Tissu lymphoïde jeune et en pleine expansion dans les premières années de la vie, l'amygdale est un terrain d'élection pour les affections de quelque nature qu'elles soient.

La vie en collectivité suscite endémies ou épidémies. Une équipe du Centre International de l'Enfance, étudiant en milieu scolaire pendant des années, a montré qu'il y avait au moins 80 % des enfants qui étaient ou avaient été porteurs de streptocoques dans la gorge.

Il faut souligner la nécessité qui se pose avant tout de reconnaître et d'identifier l'angine à streptocoques et beaucoup plus rarement l'angine diphtérique, toutes deux particulièrement graves dans leurs complications immédiates et lointaines et qui réclament chacune un traitement particulier précoce et efficace.

1.2.1 Examen clinique

1.2.1.1 Examen local

L'examen de la gorge n'est pas toujours chose facile et dans bien des cas, l'enfant ne s'y prête pas volontiers. Il faut donc savoir agir avec douceur et sans précipitation, se mettre dans de bonnes conditions d'éclairage, l'enfant étant couché.

Il importe de ne pas avoir la simple vue des amygdales mais de tout l'intérieur de la bouche. Il n'est pas toujours aisé d'apercevoir un enduit pultacé plus ou moins caché dans les replis des piliers.

Il faut s'efforcer de ne procéder qu'à une seule investigation mais ne point hésiter à la recommencer s'il persiste un doute d'exploration incomplète des amygdales, des piliers, de la luette, du voile du palais, de la paroi postérieure du pharynx, des muqueuses jugale, gingivale et linguale.

1.2.1.2 Examen régional

Il concerne les fosses nasales, les conjonctives, les oreilles, les aires ganglionnaires cervicales dont l'inflammation peut être concomitante .

1.2.1.3 Examen général

Il faut reconnaître une éruption et tous autres signes associés ou non : digestifs, broncho-pulmonaires, cardiaques, nerveux, articulaires, ganglionnaires...

L'interrogatoire notera les caractères de la fièvre, l'existence ou non d'anorexie, de dysphagie, de gêne respiratoire, de douleurs abdominales ou musculaires.

L'ensemble de cette enquête clinique doit pouvoir répondre à la question : s'agit-il d'une angine maladie ou d'une angine symptôme ? Comme on peut la rencontrer au cours d'une scarlatine, d'une mononucléose infectieuse, d'une méningite, d'une poliomyélite...

1.2.2 Etiologie

1.2.2.1 Données fournies par l'examen local

Cet examen objective des aspects très divers de l'atteinte amygdalienne : érythémateux, érythémato-pultacé, pseudo-membraneux, vésiculeux, ulcéreux, ulcéro-nécrotique, phlégmoneux.

L'atteinte est, dans la majorité des cas, bilatérale.

Ce sont les trois premiers qui posent surtout un problème étiologique devant engager une conduite thérapeutique spécifique.

- Angines érythémateuses et érythémato-pultacées :

Les angines érythémateuses sont surtout d'origine virale (8 à 9 fois sur 10) mais elles peuvent être d'origine bactérienne et streptococcique.

Les angines érythémato-pultacées sont, le plus souvent, d'origine bactérienne, et, dans la majorité des cas, d'origine streptococcique ; mais certaines peuvent être dues à des staphylocoques, des pneumocoques, des bacilles de Pfeiffer, de Friedlander. Elles sont plus rarement virales comme celles de la mononucléose infectieuse.

On connaît la relative bénignité des angines virales sur lesquelles l'antibiothérapie n'a d'ailleurs pas de prise et la gravité des angines à streptocoques du groupe A b-hémolytique que le traitement pénicilliné précoce guérit rapidement, empêchant les complications redoutables que sont le R.A.A. et la glomérulonéphrite. D'anciennes statistiques avait révélé que 1 % des angines à

streptocoques étaient génératrices de R.A.A.. Cette affection ne s'observe plus que rarement ; cela tient au fait qu'il paraît de bonne conduite à beaucoup de praticiens d'entreprendre aussitôt pour toute angine diagnostiquée une cure par antibiotiques. Cependant, à l'heure actuelle où l'on essaie de limiter au mieux leur emploi dans la pratique courante, on peut, en s'aidant de la clinique et d'examen de laboratoire, avoir une attitude plus nuancée.

Le tableau ci-après énumère les critères de différenciation des angines streptococciques et des angines virales.

Angine aiguë streptococcique	Angine aiguë virale
- pas avant 3 ans	- dès le premier âge
- fièvre rapidement élevée (39-40°)	- fièvre variable
- frissons, céphalée, vives douleurs	
- dysphagie intense localisée à l'oropharynx	- dysphagie plus diffuse
- rouge spécialement vif mais rapidement recouvertes d'un enduit blanchâtre peu adhérent = angine érythémato-pultacée	- tuméfactions amygdaliennes modérées avec rougeur diffuse du pharynx, sans enduit le plus souvent = angine érythémateuse
- adénopathies sous angulo-maxillaires fermes, mobiles et douloureuses	- adénopathies plus étendues.
	- douleur locale avec sensation de cuisson
	- toux d'irritation
- langue saburrale ni toux, ni coryza, ni laryngite, ni bronchite	- atteinte extensive des voies respiratoires : coryza, laryngite, trachéite
	- conjonctivite uni ou bilatérale
	- myalgies
- leucocytose avec polynucléose	- leucopénie plutôt que leucocytose
	- notion épidémique.

Se référant à ces caractères distinctifs, BREESE et DISNEY ont pu conclure, d'une part, à une étiologie streptococcique, confirmée ultérieurement, dans 75 % de leurs 495 cas et, d'autre part, à une étiologie non streptococcique également confirmée dans 77 % de leurs 704 autres cas. Il n'en demeure pas moins qu'il y a eu 25 % d'erreurs environ.

Il est évident qu'au moindre doute, il ne faut pas hésiter à prescrire de la PENICILLINE, surtout dans l'impossibilité d'avoir le secours d'examen de laboratoire. Il faut aussi rappeler que toute angine survenant chez un ancien R.A.A. doit obligatoirement être traitée en raison des risques d'atteinte cardiaque.

1.2.2.2 Les données fournies par le laboratoire

Le diagnostic d'angine bactérienne sera assuré par l'identification d'un germe après prélèvement de gorge. Il faut actuellement 24 heures pour reconnaître un streptocoque hémolytique et 48 heures pour l'identifier au groupe A B-hémolytique seul responsable des complications redoutées. Un typage plus précis n'est pas de pratique courante. Pour beaucoup d'auteurs, si l'on a, dans ce délai, la réponse du laboratoire, il n'y a pas préjudice pour le malade de l'avoir attendue avant d'engager le traitement, dans le cas, bien sûr, où l'angine a été diagnostiquée à son début.

Le prélèvement de gorge fait dans de bonnes conditions techniques (envoi et mise en culture) représente le seul moyen d'assurer le diagnostic. Le % de faux négatifs est faible.

Le dosage des antistreptolysines n'a guère d'intérêt à la phase initiale de la maladie et ne peut refléter qu'un certain degré d'immunité ancienne. Fait à ce stade, il n'apporte qu'un chiffre servant de référence pour un dosage ultérieur dans un délai de deux semaines.

L'identification des virus ne peut apporter que des données d'ordre épidémiologique et n'a pas, pour le moment, de corollaire d'ordre thérapeutique. L'hémogramme apporte aussi des données non négligeables indiquées dans le tableau ci-dessus.

1.2.3 Le traitement

1.2.3.1 Angine virale,

érythémateuse, dont le contexte clinique répond assez étroitement à celui donné dans le tableau ci-dessus :

- on peut s'abstenir de toute antibiothérapie mais il est toujours prudent de faire un prélèvement pharyngé.
- Si le prélèvement s'avérait positif, recourir à l'antibiothérapie qu'il faudrait aussi mettre en oeuvre si l'évolution faisait penser à une surinfection.
- employer des antiseptiques locaux (collutoires pressurisés, pastilles à sucer) et des instillations nasales à base de soluté physiologique.
- en cas de fièvre élevée, prescrire des antithermiques notamment chez le jeune enfant où l'on a toujours la crainte de voir apparaître des convulsions mais dont la posologie ne doit pas entraîner une chute brutale de la température. Chez les enfants plus grands, il n'est pas toujours nécessaire de les employer et certains pensent que la fièvre favorise la sécrétion d'interféron, à action antivirale.

1.2.3.2 Angine microbienne,

érythémateuse ou érythémato-pultacée : elle est "a priori" streptococcique.

- Pénicilline G en injection ou aussi bien Pénicilline V par voie orale, 1 à 2.000.000 unités/J pendant 10 jours.
- Erythromycine à donner à la dose de 50 mg/kg/j en cas d'intolérance à la Pénicilline.
- Ampicilline ou Amoxicilline, 100 mg/kg, mais savoir que dans les angines à streptocoques les échecs sont de l'ordre de 15 %.

En bref, en matière d'angine pas de surconsommation d'antibiotiques et rester fidèle à la Pénicilline .

1.2.3.3 Angines pseudo-membraneuses

La fausse membrane se reconnaît assez facilement. Elle se présente sous l'aspect d'un enduit continu, exsudat fibrineux : blanc jaunâtre ou grisâtre, de surface plus ou moins irrégulière, adhérent à la muqueuse mais pouvant en être détaché.

Elle doit immédiatement faire penser à la diphtérie, surtout si elle est rapidement extensive et si la muqueuse environnante est relativement pâle.

Mais elle peut se voir dans la mononucléose infectieuse ou même dans certaines angines streptococciques particulièrement graves. Notons aussi et plus particulièrement chez le nourrisson la possibilité d'étiologie mycosique.

Pour l'étiologie s'aider, bien entendu, de la notion ou non de vaccination antérieure. Faire toujours un prélèvement et, au moindre doute engager une sérothérapie antidiphtérique sitôt le prélèvement fait.

On doit d'autant plus craindre cette affection qu'on n'en a plus l'expérience et que des erreurs récentes viennent d'en rappeler la possibilité.

Si diphtérie ou crainte : sérothérapie 20.000 à 80.000 unités en une seule injection intra-musculaire.

Si streptococcie, recours à la pénicillinothérapie.

La mononucléose infectieuse relève du virus d'Epstein-Barr et ne nécessite que des soins locaux et une médication tonique.

1.2.3.4 Autres aspects des angines

Ils sont plus rares et posent moins de problèmes de diagnostic étiologique.

- aspect vésiculeux : c'est celui :

- de l'angine herpétique avec ses excoriations polycycliques et d'autres localisations possibles, labiales et endobuccales. Les vésicules sont plus larges, plus douloureuses, plus nombreuses et plus antérieures.
- de l'herpangine du jeune enfant avec des vésicules de petite taille le long du bord libre du voile, s'ulcérant rapidement, s'accompagnant de myalgies et de céphalées et dûes au virus Coxsackie A.

Dans ces deux éventualités, si l'amygale est à peine rouge, l'atteinte de l'état général est assez marquée. Toujours virales ces angines ne demandent que des soins locaux et une médication tonique (Vit. C).

- aspect ulcéreux et ulcéro-nécrotique :

Au cours d'hémopathies malignes ou bénignes (mononucléose infectieuse) qu'identifient hémogrammes et myélogrammes.

Aspect unilatéral :

- de l'angine de Vincent, dans l'enfance, avec une ulcération irrégulière plus ou moins profonde provoquée par une association fuso-spirillaire. Répond bien à la pénicilline.
- du phlegmon de la loge amygdalienne avec bombement interne, dysphagie intense, trismus et otalgie. Ampicilline et traitement chirurgical.

1.2.4 les angines récidivantes

- Souvent d'origine streptococcique, elles relèvent d'une pénicillinothérapie orale au long cours habituellement efficace et dont un des avantages est de retarder l'amygdalectomie jusqu'à l'âge de 4 ou 5 ans.

- Lorsque les amygdales restent hypertrophiées et cryptiques, elle recèlent de nombreux germes et il est souvent nécessaire de procéder à cette intervention.

Les angines récidivantes posent aussi le problème d'un déficit immunitaire dont il faut s'efforcer de reconnaître la cause générale ou locale. On retrouve les problèmes posés par les rhinopharyngites.

Les angines chez l'enfant, ne doivent jamais être considérées comme banales. Fréquentes et fort heureusement bénignes, dans la plupart des cas, elles doivent cependant amener chaque fois la réflexion du praticien en regard de leur étiologie et de leur traitement.

2 Affections pulmonaires, bronchiques et parenchymateuses

Plus encore que chez l'adulte elles sont, dans la grande majorité des cas, d'origine virale (virus influenzae et para-influenzae, virus syncytial respiratoire, adénovirus...). Les atteintes primitives ou secondaires (surinfections) bactériennes relèvent surtout du pneumocoque, du staphylocoque, de l'hémophilus influenzae, du mycoplasme pneumoniae.

L'observation clinique permet de reconnaître des aspects sémiologiques plus particuliers au jeune enfant : une fréquence respiratoire plus grande, des signes de détresse tels que battements des ailes du nez, tirage, geignement, une cyanose d'installation plus rapide, une tachycardie élevée, une agitation excessive, un météorisme abdominal, alors qu'une bradycardie, une irrégularité respiratoire, un trop grand calme sont des signes de haute gravité de même qu'une acidose respiratoire.

Par contre, on ne note presque jamais d'expectoration, l'enfant déglutissant ses crachats jusqu'à l'âge de 4-5 ans. Rien de particulier n'est à relever du point de vue radiologique sinon, chez le nourrisson, l'obscurcissement des champs pulmonaires lors du cri et une hyperclarté relative à la reprise inspiratoire.

2.1 Infections virales

2.1.1 La bronchite aiguë

Elle est habituellement virale. Elle est précédée ou accompagnée d'une atteinte naso-pharyngée. Le signe le plus constant est la toux sèche, rebelle, à recrudescence nocturne, devenant productive après deux à trois jours. L'examen physique révèle secondairement des râles diffus.

La palpation montre des frémissements produits par les sécrétions dans les troncs bronchiques.

A la radiographie, il existe une intumescence hilare, avec accentuation des arborisations bronchiques.

Le pronostic est bénin.

2.1.2 La bronchiolite aiguë du nourrisson

Etiologie presque exclusive : le virus syncytial respiratoire (VRS), mais aussi l'adénovirus, l'influenza et le parainfluenza.

Certains enfants sont particulièrement à risques : le grand prématuré, l'enfant ayant été ventilé, l'enfant cardiaque. Ces enfants bénéficient d'une protection (remboursée) par l'administration IM d'anticorps anti-RSV spécifiques SYNAGIS. Elle s'observe surtout dans les tous premiers mois de la vie (70 à 80 % des cas, durant les 6 premiers mois). L'obstruction bronchiolaire réalise une distension emphysémateuse du poumon, et de mauvais échanges gazeux au niveau de l'alvéole.

Précédée pendant 2 à 3 jours par une infection des voies aériennes supérieures, le début est brusque, et, en quelques heures, peut s'installer un tableau alarmant. Si

la fièvre peut rester modérée, la toux est rebelle, l'enfant fait de grands efforts pour respirer et cette dyspnée est impressionnante ; une mousse aux lèvres apparaît souvent. L'enfant refuse de boire.

Le thorax est distendu, hypersonore, la respiration rapide et superficielle, avec tirage sous et intercostal.

A l'auscultation, il existe un sifflement expiratoire bronchique avec quelques râles alvéolaires fins, disséminés. Un silence respiratoire est l'indice d'une obstruction grave.

Les radiographies montrent une hyperclarté diffuse, prédominant aux bases, avec abaissement et immobilité des coupes diaphragmatiques, distension thoracique, avec côtes horizontales. Les ombres broncho-vasculaires sont accentuées, mais il n'existe pas de foyer parenchymateux.

L'évolution est, le plus souvent, favorable, mais la mort brutale est toujours possible au cours d'une apnée, d'une défaillance cardiaque, d'une surinfection, ou d'un pneumothorax.

Le traitement comporte, outre l'oxygène et des aérosols fluidifiants, des antibiotiques si surinfection fondée sur des données bactériologiques. La kinésithérapie de drainage est un appoint indiscutable. Le passage en réanimation peut être nécessaire en raison :

- des difficultés respiratoires (acidose respiratoire), SaO₂ abaissée ;
- il n'y a pas en principe de défaillance cardiaque sauf cardiopathie préexistante.

En ce cas on applique le traitement de la défaillance cardiaque congestive (voir cours).

La corticothérapie ne paraît pas avoir un intérêt.

Le pronostic lointain n'est pas toujours favorable en raison de séquelles broncho-pulmonaires favorisant des infections récidivantes et aggravantes ou des fibroses s'étendant à bas bruit. La relation avec la maladie asthmatique doit toujours être envisagée.

2.1.3 Les bronchopneumopathies de l'enfant

Elles s'expriment sensiblement de la même façon que chez l'adulte, avec, cependant, majoration du facteur favorisant que représente la plus fréquente atteinte préalable des voies aériennes supérieures.

Elles ont souvent un début insidieux, avec fièvre modérée, toux sèche, aspect congestif du visage. Le début peut être brutal avec céphalées, courbatures, fièvre élevée. Les signes d'auscultation pulmonaire, râles divers, n'apparaissent qu'au 2ème ou 3ème jour ; ils sont souvent discrets.

Les radiographies montrent des images très variées :

- intumescence hilare isolée ou associée,
- traînées hilifuges à prédominance hilo-basale donnant, avec l'épaississement hilare, l'aspect classique en "ailes de papillon",
- condensation segmentaire dense, ou plus ou moins floconneuse, nodules plus ou moins disséminés dans les deux champs pulmonaires,
- plus rarement aspect de miliaire,
- réaction pleurale scissurale ou de la grande cavité.

Toutes ces images persistent habituellement très longtemps, 16 % d'entre elles persistent après 21 jours et certaines peuvent durer deux mois. Elles peuvent s'accompagner d'adénopathies.

L'examen du sang donne un taux normal de leucocytes, ou une leucopénie, argument en faveur de l'origine virale d'une pneumopathie. Mais la leucocytose en

dehors de toute surinfection peut être rencontrée. Notamment quand les adénovirus sont en cause.

La vitesse de sédimentation est accélérée.

2.1.4 Les bronchopneumopathies chroniques

Elles ont fait l'objet d'études récentes et méritent une particulière attention depuis qu'on s'est rendu compte que 25 % d'adultes atteints de bronchite chronique avaient des antécédents respiratoires remontant à l'enfance.

Elles relèvent de causes diverses :

- certaines facilement reconnues comme la tuberculose, la mucoviscidose, la bronchectasie commune de l'enfant, les séquelles de bronchopneumopathies virales.

- certaines doivent être davantage recherchées comme les corps étrangers, les kystes congénitaux.

- certaines enfin sont plus rares comme le déficit en alpha 1 antitrypsine, la sclérose pulmonaire, la protéinose alvéolaire, une fistule trachéo-oesophagienne, une pneumopathie de déglutition par reflux gastro-oesophagien.

Une entité particulière a été décrite sous le nom de syndrome de MacLeod ou poumon hyperclair unilatéral, survenant après guérison clinique d'une bronchopneumopathie virale et caractérisée par une diminution du murmure vésiculaire, une hyperclarté du côté où siégeaient les opacités et une diminution ventilatoire et circulatoire avec obstruction des petites bronches.

Ce syndrome, de physiopathologie inconnue, est définitif.

2.2 Infections bactériennes

2.2.1 La staphylococcie pleuro-pulmonaire

Observée surtout dans les premiers mois de la vie doit avoir un développement particulier en raison de son originalité et de sa gravité.

2.2.2 La pneumonie à pneumocoques

90 % des infections bactériennes se voient plus tard, après 2 ans, avec un début brutal, fièvre à 40°, souvent isolée, où le frisson est remplacé par un vomissement. La douleur n'est pas toujours thoracique, elle peut être abdominale si bien qu'on pense plutôt à un syndrome méningé ou à une appendicite. Dans la plupart des cas, herpès labial, pommestes rouges.

La radiographie pulmonaire montre déjà une opacité qui va rapidement devenir homogène et, de segmentaire, s'étendre à tout un lobe.

Les signes physiques classiques de palpation, percussion, auscultation n'apparaissent qu'au bout de 36 à 48 heures (râles crépitants, souffle tubaire...).

La toux est inconstante et sèche : on ne notera pas d'expectoration rouillée.

La N.F.S. montre une hyperleucocytose avec polynucléose. L'hyperfibrinémie est constante.

L'apyrexie est rapidement obtenue en 24 ou 48 heures au plus sous traitement antibiotique par Pénicilline (1 à 2 millions d'unités/j) ou amoxicilline à maintenir pendant 10 jours.

On n'observe plus que rarement, actuellement d'abcès pulmonaires ou de pleurésies purulentes : il est bon, toutefois, de s'assurer d'un retour à la normale par un cliché pulmonaire en cours et en fin de traitement.

L'apparition puis la multiplication de Pneumocoques de sensibilité diminuée à la

pénicilline voir résistant impose des doses d'amoxicilline supérieures ou égales à 80 mg/kg/j.

2.2.3 La pneumonie à *hémophilus influenzae*

Elle est moins souvent rencontrée en Europe qu'aux U.S.A. : on évoque cette possibilité devant des aspects radiologiques moins tranchés, une évolution plus longue par action moins spectaculaire de l'antibiothérapie.

2.2.4 Pneumonie à mycoplasme

C'est une pneumopathie interstitielle. Diagnostic confirmé par la sérologie.
Traitement par macrolides : Erythromycine, Zitromax (azithromycine), Biclar (clarithromycine), Merced (miocamycine).

Staphylococcie pleuro-pulmonaire

Maladie devenue moins fréquente touchant surtout le nourrisson, qu'il faut savoir évoquer systématiquement devant un tableau de détresse respiratoire à cet âge. Ce diagnostic devra être une hantise devant toute polypnée fébrile.

1 Etiologie

Les staphylococcies pleuro-pulmonaires surviennent à tout âge, mais surtout avant 6 mois. Pas de prédominance de sexe.

Frappent surtout :

- Les enfants hypotrophiques, anciens prématurés ;
- Les enfants des collectivités (crèche, pouponnière, maternité, hôpitaux) ;
- Les enfants atteints de mucoviscidose, d'a-gamma-globulinémie, ou de malformations pulmonaires.

Il faut en souligner la fréquence lors des saisons froides.

2 Clinique

Le début est habituellement brutal et associe trois ordres de signes, dont l'association fait porter le diagnostic :

2.1 Signes respiratoires

Polypnée, toux sèche, tirage, cyanose qui s'exagère lors de la mobilisation de l'enfant.

2.2 Signes abdominaux

Météorisme abdominal +++, qui peut faire penser à une occlusion.

2.3 Signes généraux

Température qui atteindra souvent 39 à 40°, surtout asthénie, enfant abattu, au teint pâle et grisâtre.

2.4 Signes physiques

Difficiles à mettre en évidence lors de l'examen ; seule une recherche soigneuse permettra de découvrir une diminution modérée du murmure vésiculaire, surtout une matité. Une défaillance cardiaque est possible.

3 Examens complémentaires

3.1 Radiologiques

Le tableau exige des clichés de thorax de face et de profil, en position assise.

3.1.1 Images des premières heures :

Opacités floconneuses à limites floues, parenchymateuses. Toujours bien vérifier le cul de sac. Rechercher une ligne bordante. Retenir la rapidité d'évolution. Répéter au moindre doute les clichés.

3.1.2 Images radiologiques du lendemain :

Elles associent des images pleurales et parenchymateuses ; il s'agit d'opacités plus ou moins localisées et segmentaires, non homogènes au sein desquelles apparaissent vers le 3ème ou 4ème jour des bulles isolées ou groupées. Ces images aériques claires, circulaires correspondent à une perte de substance bien limitée. Leur apparition se fait sans expression clinique. Elles peuvent toujours, par rupture

de leur paroi, constituer des bulles géantes entraînant une détresse respiratoire par compression, par pneumothorax. Cette évolution particulière exige une surveillance radiologique bi-quotidienne avec nouveaux clichés à la moindre aggravation respiratoire.

3.1.3 Images pleurales :

- le plus souvent, pleurésie purulente avec opacité de la base.
- pyopneumothorax secondaire à l'éclatement dans la plèvre d'une bulle sous tension. Cet accident évolutif peut survenir du 3ème au 15ème jour de la maladie. Son installation est extrêmement brutale avec accentuation des signes de détresse respiratoire.

3.2 De laboratoire

- Numération formule : anémie modérée, leucocytose à polynucléose. La présence de leucopénie est habituellement le témoin des formes sévères.
- Ponction de plèvre : met en évidence la pleurésie purulente avec présence de staphylocoque ; il est capital de la découvrir. Cette ponction doit être faite systématiquement, même lorsqu'il n'y a qu'un comblement de cul de sac.
- Hémoculture : qui découvre souvent ce germe.

4 Evolution

Les morts sont encore possibles au cours de cette affection malgré l'antibiothérapie et de trois manières :

1. par forme toxique : il s'agit d'un tout petit nourrisson avec leucopénie et tableau de choc dans les 24 premières heures.
2. par pneumothorax : il s'agit d'une faute de surveillance, inadmissible actuellement.
3. dans les formes bilatérales.

En fait, dans l'immense majorité des cas, la guérison est obtenue. La température revient à la normale après le 10ème jour.

Les complications respiratoires, bulles géantes, pyopneumothorax, peuvent survenir jusqu'au 15ème jour, d'où la nécessité d'une étroite surveillance clinique et radiologique avec, auprès de l'enfant, tout le matériel pour intervenir sans délai et drainer en cas d'accident.

Après guérison du processus infectieux, il existe toujours une "restitutio ad integrum" quelles qu'aient été les lésions réalisées par la maladie.

5 Traitement

Le traitement de la staphylococcie pleuro-pulmonaire est avant tout un traitement antibiotique.

Les antibiotiques les plus utilisables actuellement sont : l'oxacilline (Penstapho), plus rarement la combinaison amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin), la vancomycine (Vancocin). Les aminosides sont associés dans le traitement initial (48 à 72 heures). La Vancomycine est très active sur le staphylocoque doré mais elle est peu diffusible. Chaque fois que le germe peut être isolé le traitement sera guidé par l'antibiogramme. En cas de staphylocoque méthicillino résistant l'association fosfomycine et oxacilline est en général efficace.

La durée du traitement antibiotique est de 3 à 4 semaines. La voie parentérale peut être éventuellement relayée par une antibiothérapie orale.

Le pneumothorax et le pyopneumothorax peuvent obliger à un drainage de 4 à 7 j. environ avec un drain de Joly. Ceci s'impose dès que l'épanchement est abondant.



Asthme infantile ou les spectre asthmatiforme

Objectifs

1. Citer les éléments cliniques et para-cliniques qui, en présence d'épisodes de dyspnée, orientent vers une origine asthmatique.
2. Décrire une crise d'asthme chez un enfant.
3. Décrire l'état de mal asthmatique.
4. Indiquer les modalités de la recherche d'une étiologie allergique chez un enfant asthmatique.
5. Rédiger l'ordonnance du traitement d'une crise d'asthme.
6. Rédiger les conseils à donner aux parents d'un enfant asthmatique pour sa surveillance et son éducation.
7. Citer les éléments de pronostic de la maladie asthmatique.

Epidémiologie - Définition

L'asthme infantile est la maladie chronique la plus fréquente de l'enfance, affectant plus de 10 % de la population pédiatrique.

50 % des asthmes débutent dans l'enfance avant l'âge de 5 ans. Le sex-ratio est en faveur des garçons : 2/1.

Depuis plusieurs années, il semble que la morbidité voire la mortalité augmente alors que des traitements efficaces sont disponibles suggérant un sous diagnostic et un sous traitement de l'asthme maladie.

L'asthme de l'enfant est une affection évolutive dans la compréhension de sa physiopathologie, l'approche de son diagnostic et de son traitement.

On peut considérer la maladie asthmatique comme un état constitutionnel dont les manifestations cliniques reconnaissent de multiples composantes étiologiques plus ou moins intriquées : allergiques, inflammatoires, infectieuses, neuro-végétatives ou psychiques.

La définition est clinique et fonctionnelle : dyspnée paroxystique sifflante, à prédominance expiratoire, récidivante, due à une obstruction bronchique variable dans le temps, régressant spontanément ou sous l'effet des bronchodilatateurs (BD).

C'est donc un syndrome obstructif (SOE) défini à l'aide de trois critères :

- dyspnée à prédominance expiratoire,
- expiration bruyante sifflante ("wheezing"),
- toux sèche ou productive.

On insiste beaucoup actuellement sur la composante inflammatoire de l'asthme avec cette dernière définition :

"Inflammation chronique et persistante des voies respiratoires avec quintes de toux, respiration sifflante, sensation d'oppression thoracique et difficultés respiratoires ; ces symptômes, en règle réversibles peuvent être sévères et exceptionnellement fatals".

1 Physiopathologie

La physiopathologie de l'asthme est complexe et, pour une part, encore inconnue. Elle fait intervenir l'hyper réactivité (HRB), définie comme une réponse anormale du muscle bronchique à des stimuli physiologiques comme le froid, l'effort ou l'hyper ventilation. L'HRB est multi factorielle résultant probablement d'un

déséquilibre neurogène et d'une inflammation le plus souvent IgE médiée aboutissant à des phénomènes de bronchoconstriction, d'œdème muqueux et d'hypersécrétion bronchique.

La part neurogène peut faire intervenir :

- le système nerveux cholinergique (bronchoconstricteur prédominant sur les petites bronches, rôle dans l'asthme fort),
- le système nerveux adrénergique (par ses récepteurs α BC et surtout β 2+ à action bronchodilatatrice. L'hypothèse d'un dysfonctionnement de ce système dans l'asthme a été évoquée),
- le système non adrénergique, non cholinergique, avec libération de peptides tels que :

- la substance P (augmentation de la perméabilité vasculaire et de la sécrétion muqueuse),
- la neurokinine A (bronchoconstricteur),
- la calcitonine GRP (vasodilatateur artériel et bronchique),
- le VIP (BD puissant ; l'hypothèse d'un déficit en récepteur du VIP dans les voies aériennes).

La composante inflammatoire est secondaire à l'accumulation locale des cellules (mastocytes, PNE, PNN, macrophages, lymphocytes) sécrétrices de médiateurs préformés (histamine) ou néoformés (leucotriènes, prostaglandines...).

On insiste sur l'existence de récepteurs nerveux à l'irritation situés dans la muqueuse ou près des capillaires à action proprioceptive et bronchoconstrictive et sur le rôle des lésions épithéliales entraînant la mise à nu des récepteurs des terminaisons nerveuses susceptibles d'être stimulés par les médiateurs de l'inflammation.

L'hyper réactivité bronchique a probablement deux origines : congénitale (et dans ce cas, elle est souvent associée à l'atopie) ou acquise après infection virale, notamment par le VRS, responsable de la majorité des bronchiolites du tout jeune enfant. On explique ainsi le rôle du VRS dans l'apparition de l'asthme :

- exacerbation ou induction d'une HRB par stimulation vagale (mise à nu de récepteurs par les lésions épithéliales),
- libération de médiateurs de l'inflammation (substance P, histamine, leucotriènes, ...)
- stimulation de la production d'IgE totales et spécifiques du virus avec augmentation de la perméabilité muqueuse favorisant la pénétration des allergènes.

2 Caractéristiques cliniques

Elles sont différentes dans l'expression et la prise en charge selon l'âge.

2.1 Nourrisson (< 2 ans)

L'asthme, dans cette tranche d'âge est encore trop souvent sous diagnostiqué et sous-traité. Le diagnostic est avant tout clinique et correspond à un SOE récidivant ou chronique caractérisé par la survenue d'au moins 3 épisodes de dyspnée expiratoire sifflante avec ou sans intervalle entre les épisodes aigus.

- Le début peut être très précoce (premiers mois de vie)
- C'est souvent à l'occasion d'une infection virale en période épidémique autommo hivernale que le nourrisson débute sa maladie.
- L'asthme est le plus souvent infectieux et hypersecrétant avec encombrement, sibilances, fièvre parfois, possibilité de foyers radiologiques. Ces particularités

cliniques sont liées aux particularités cliniques et fonctionnelles des voies aériennes : petitesse de l'arbre trachéobronchique, richesse en glandes à mucus, seuil de fatigue respiratoire abaissé.

- L'impact des facteurs environnementaux (tabagisme passif, mise en collectivité précoce, allergènes...) est maximal sur un appareil respiratoire immature avec :
 - seuil de réactivité bronchique diminué (HRB quasi physiologique à cet âge),
 - déficit en IgA sécrétoires (prédisposant aux infections),
 - vulnérabilité de ce poumon en phase de croissance alvéolaire rapide.
- Les crises sont souvent sévères avec une fréquence accrue d'état de mal parfois inaugural aggravant le pronostic.
- Pour évaluer la gravité de la crise, on appréciera :
 - les difficultés alimentaires (vomissements, fausses routes),
 - la détresse respiratoire (par fatigue musculaire fréquente à cet âge),
 - l'existence d'un épanchement gazeux médiastinal (2° à la distension et à l'obstruction bronchiolaire),
 - d'une hypoxie et surtout,
 - d'une hypercapnie demandant un transfert en U.S.I (Unité de Soins Intensifs).
- L'évolution :
 - à moyen terme : l'intervalle libre n'est pas toujours asymptomatique comme dans l'asthme de l'enfant d'âge scolaire. Un encombrement chronique associé à des sibilants peut persister réalisant un tableau de BPCO hyper sécrétante.
 - à long terme : l'évolution est conditionnée par l'étiologie (et notamment l'allergie), la gravité initiale du tableau clinique et la précocité de l'instauration du traitement adapté. L'existence d'une pathologie pulmonaire associée (BDP, séquelle de pathologie néonatale...) est également un facteur péjoratif avec risque élevé d'HRB.

2.2 L'enfant d'âge scolaire

2.2.1 Le diagnostic est facile car les crises sont plus stéréotypées :

- Début : fin d'après-midi, nuit précédée de prodromes,
- Prodromes : variables d'un enfant à l'autre mais souvent constants chez le même enfant, prurit nasal ou oculaire, rhinorrhée, accès de toux spasmodique, agitation, douleurs abdominales.

Il est important de traiter dès l'apparition de ces signes.

- La crise : enfant assis, anxieux, agité. Soif d'air, thorax distendu, sonore, bloqué en inspiration. A l'auscultation, diminution du murmure vésiculaire et perception de sibilants. Attention, chez l'enfant à la différence de l'adulte, on peut avoir une polypnée.

- Evolution : résolution en quelques heures spontanément ou sous l'influence du traitement pour récidiver éventuellement les jours suivants. Typiquement, cette 2ème phase "hypersécrétante" comporte une recrudescence de la toux qui devient grasse. La fréquence respiratoire se normalise, l'enfant se détend mais est épuisé. Les crises peuvent se répéter à intervalles variables sur le même mode pendant quelques jours consécutifs, sur un mode atténué ou aggravé.

2.2.2 Les équivalents asthmatiques

Ils sont fréquents et souvent méconnus ou négligés :

- toux spasmodique chronique : souvent isolée chez l'enfant, sèche, quinteuse coqueluchoïde parfois, survenant plus volontiers la nuit, ou déclenchée par l'effort

(jeu, rire, course), les changements de température, résistante aux sédatifs qui sont contre-indiqués, cédant aux BD ;

- accès de sibilances spontanément réversibles déclenchés par le rire, le changement de température, l'atmosphère polluée.
- l'asthme d'effort survient après un exercice violent comme la course. Il doit être différencié de la dyspnée qui disparaît à l'arrêt de celui-ci.

2.3 L'état de mal

- crise d'asthme mettant en jeu le pronostic vital,
- classiquement, on parle d'état de mal quand on a une hypoventilation alvéolaire donc si on a une normocapnie et à fortiori si on a une hypercapnie, avec hypoxie.
- fréquence estimée de 5 à 7 %.
- rarement inaugural, il associe :

2.3.1 Clinique

- difficultés à parler et à tousser,
- blocage respiratoire du thorax,
- absence de sibilances,
- polynée
 - > 50 chez le petit enfant
 - < 30 chez le grand enfant
- à l'extrême, pause respiratoire,
- mise en jeu des muscles respiratoires accessoires,
- cyanose (hypoxie),
- sueurs, somnolence (hypercapnie)
- troubles hémodynamiques :
 - tachycardie > 130/mm puis bradycardie,
 - HTA ou hypo TA,
 - IVD (CPA)
- emphysème sous cutané parfois,
- pouls paradoxal > 20 mmhg,
- absence d'amélioration ou aggravation sous traitement.

2.3.2 Gazométrie

- hypoxie,
- surtout normo puis hypercapnie,
- acidose : gazeuse (liée à hypercapnie) et métabolique (augmentation des lactates par augmentation du travail des muscles respiratoires).

2.3.3 Le peak flow (débit expiratoire de pointe)

- pas toujours réalisable à ce stade,
- alarme quand les valeurs sont inférieures à 25 % par rapport aux valeurs attendues pour la taille.

2.3.4 La radio

- distension majeure,
- pneumothorax, pneumomédiastin,
- emphysème sous cutané,
- foyers.

2.3.5 Les facteurs favorisants / profil des enfants

- âge : plus fréquent chez le petit nourrisson (asthme infectieux, hypersécrétant à obstruction), étroitesse des voies aériennes, richesse en glandes muqueuses, épuisement plus rapide à cet âge,
- sexe : 2,5 garçon / 1 fille,
- asthme ancien et grave, antécédents d'état de mal, EFR pathologiques en période inter critique, corticodépendance, mauvaise compliance thérapeutique, grande labilité des DEP (Débits Expiratoires de Pointe),...
- facteurs déclenchants : défaut d'appréciation de la gravité de la crise, arrêt brutal d'une corticothérapie, exposition massive à un allergène, choc psycho affectif (adolescent +++).

2.3.6 Quand l'évolution est défavorable, l'autopsie montre :

- spasme bronchiolaire généralisé,
- obstruction bronchique diffuse liée à l'oedème et aux bouchons muqueux.

3 Le bilan

Il sert à affirmer le diagnostic, préciser l'étiologie, étudier les modalités évolutives car l'asthme est une maladie chronique dont la crise ne représente que l'aspect bruyant. Le pronostic fonctionnel pulmonaire est surtout lié au syndrome obstructif, prolongé et souvent infra-clinique.

3.1 Chez le nourrisson

Quel bilan faut-il pratiquer ?

3.1.1 Bilan étiologique :

- Viroses +++ . Le VRS (virus respiratoire syncytial) est souvent le mode d'entrée dans la maladie. Il existe un lien de causalité soit en révélant une allergie préexistante soit par la mise en place ou l'exacerbation d'une hyper réactivité bronchique.
- Allergie : diagnostic difficile à établir à cet âge à ne pas négliger. Il repose sur un certain nombre d'éléments : antécédents familiaux (asthme, rhinite), personnels (eczéma), IgE totales élevées (à interpréter en fonction des tests cutanés et de l'environnement). Mais la sensibilisation est évolutive et l'enquête devra être répétée au cours de l'évolution.
- Facteurs aggravants :
 - RGO (vomissements, toux de décubitus),
 - foyer infectieux ORL (hypertrophie adénoïde),
 - déficit en IgA, IgG (sous classe IgG2, G4),
 - déficit en α 1 antitrypsine,
 - environnement : crèche, tabagisme parental, animaux, ...

3.1.2 Bilan fonctionnel

- Radio pulmonaire,
- Gaz du sang,
- EFR sont difficiles à réaliser chez le nourrisson et restent du domaine des laboratoires spécialisés. Actuellement, on tend à les réserver aux asthmes difficiles à équilibrer.

3.2 Chez l'enfant

3.2.1 Enquête allergologique

- fréquemment positive : 80 % des cas.

- interrogatoire :

- Antécédents familiaux et personnels : eczéma, urticaire, rhinite allergique, conjonctivite allergique.
- Circonstances de survenue des crises : caractère saisonnier, contact avec un animal, ménage, poussière, ...
- Examen clinique :
 - ORL : pâleur ou coloration lilas de la muqueuse pituitaire,
 - eczéma, yeux cernés.
- Examens complémentaires :
 - hyperplasie en cadre des sinus maxillaires,
 - PNE > 500/mm³ (en dehors d'une parasitose) mais l'augmentation est inconstante.
 - IgE totales / RAST / tests cutanés allergologiques.

3.2.2 Facteurs non allergiques

- infectieux,

- déficit en Ig (IgA, sous classes IgG),
- infection ORL : sinusite chronique, adénoïde, otite séreuse, amygdalite, rhinite,

- RGO

- environnement : tabagisme passif, animaux, ...

3.2.3 Bilan fonctionnel

- Gaz du sang dans les formes graves.

- Radio pulmonaire le plus souvent normale en dehors des crises. En crise, elle montre de façon inhabituelle :

- distension pulmonaire,
- médiastin étroit,
- côtes horizontalisées, élargissement des espaces inter costaux,
- coupoles diaphragmatiques abaissées.

De principe on recherche, bien que ce soit peu fréquent :

- une opacité témoignant d'une pneumopathie (fièvre),
- un trouble de ventilation,
- un épanchement gazeux pleural ou médiastinal.

- exploration fonctionnelle respiratoire :

Technique :

- de base : mécanique ventilatoire, courbes débit volume, débits expiratoires forcés.
- épreuves pharmaco dynamiques avec inhalation de métacholine ou d'air froid pour mettre en évidence l'HRB ou inhalation d'un bronchodilatateur.

Résultats :

- Asthme peu sévère : EFR normale. L'HRB est recherchée par des tests pharmacos à l'ACH. et ses dérivés ou par un stimulus physiologique comme le froid, l'hyperventilation.

- Asthme sévère : EFR de base perturbées, plus ou moins réversible après BD. Si l'obstruction est irréversible, on ne doit pas exclure le diagnostic de principe car la part spastique de l'asthme peut être masquée par l'inflammation, un traitement corticoïde est tenté pendant 8 jours, l'absence d'amélioration doit faire reconsidérer le diagnostic et rechercher une BPCO.

4 Diagnostic différentiel

Attention, tout ce qui siffle n'est pas asthme, et d'autres causes de SOE sont à éliminer de principe en particulier chez le tout petit.

Les pseudo-asthmes doivent donc être éliminés par une enquête étiologique précise.

Les principes étiologiques :

- mucoviscidose (test de la sueur),
- corps étranger endobronchique,
- dyskinésie ou compression trachéobronchique (bronchoscopie, radios),
- arc vasculaire anormal (TOGD)
- pathologie d'inhalation (RGO souvent associé à l'asthme) et troubles de la déglutition pharyngo laryngés (radio cinéma de la déglutition), ...

De toutes façons, n'ayant pas à notre disposition de test absolu permettant le diagnostic de l'asthme et en raison des associations de pathologies possibles, il faut reconsidérer le diagnostic posé si l'évolution sous traitement est inhabituelle ou en cas d'échec thérapeutique .

5 Les médicaments à disposition

- Les Antihistaminiques de dernière génération: Zyrtec, Xyzall, Claritine
- Le ketotifene, qui peut être assimilé aux anti-histaminiques
- Les Béta-2 stimulants :
 - Æ à courte durée d'action : surtout salbutamol ; aussi fenoterol, terbutaline ;
 - Æ à longue durée d'action : surtout formoterol et salmeterol ;
- Les atropiniques : surtout ipratropium ou ATROVENT.
- Les théophyllines : theophylline et bamifyline.
- Corticoïdes par voie générale : surtout SOLUMEDROL, mais aussi dexaméthasone et betaméthasone
- Corticoïdes en inhalation : beclométhasone, budesonide, fluticasone
- Les antagonistes des leucotriènes : motelukast (SINGULAIR) et zafirlukast (ACCOLATE et RESMA).
- Les combinaisons médicamenteuses :
 - Æ sympathomimétique et corticoïde : SERETIDE = fluticasone + salmeterol ; SYMBICORT = budesonide + formoterol ; INUVAIR = beclométhasone +
 - Æ sympathomimétique et anticholinergique : COMBIVENT = ipratropium et slabutamol ; DUOVENT = fenoterol et ipratropium ;

6 Le traitement

6.1 Le traitement de la crise

6.2 Traitement de fond

- Le traitement essentiel, une fois la crise passée, est le traitement de fond. C'est le plus difficile à instituer.
- Il nécessite une enquête précise et comporte plusieurs étapes.

6.2.1 Contrôle de l'environnement

- éviction des allergènes quand cela est possible (acariens, animaux, ...),
- salubrité des appartements (humidité, ...)
- suppression du tabagisme parental +++,
- retrait des crèches au moins pendant la période automno-hivernale (pas toujours possible),
- environnement extérieur (pollution dans les grandes villes), problème de santé publique.

6.2.2 Mise en route d'un traitement d'adaptation.

- Associé aux mesures de contrôle de l'environnement, il permet à l'enfant de s'adapter à son environnement et d'abaisser son seuil d'hyperréactivité bronchique non spécifique.
- Ce sont les médicaments : antihistaminiques, anti-H1 et les cromones.
- Ils sont utilisés seuls ou en association avec les autres médicaments de l'asthme et sont bien tolérés.
- Ils sont plus efficaces chez le nourrisson et le petit enfant, avec parfois quelques accès facilement jugulés.
- Souvent insuffisant quand prescrit seul chez l'enfant d'âge scolaire.

6.2.3 Institution d'un traitement symptomatique.

Bronchodilatateur et/ou d'une hyposensibilisation en cas de facteur allergique dument diagnostiqué .

6.2.3.1 Le traitement bronchodilatateur :

Beta-2 stimulants, anticholinergique et plus rarement théophyllines. Ce traitement est indiqué quand malgré les traitements précédents bien suivis, l'enfant continue à présenter des crises fréquentes (plus d'une par mois).

NB : La théophylline dans ce cadre dite à libération prolongée se prend en 2 prises quotidiennes et nécessite une surveillance clinique et biologique pour atteindre un taux sérique efficace et éviter les manifestations d'intolérance. A ce prix, ce traitement est efficace. Il est bien toléré dans une prescription sur de longues périodes.

6.2.3.2 Hyposensibilisation, qui peut se faire par vois SC ou sublinguale (voir texte en anglais) ; les prduits les plus utilisés sont ceux de STALLERGENE :

oui si les critères sont respectés :

- après l'âge de 3 ans,
- diagnostic étiologique précis isolant au maximum 2 allergènes responsables,
- intolérance à l'environnement allergisant malgré le traitement dit d'adaptation,
- acceptation par l'enfant (et la famille) d'un tel traitement comportant des injections multiples sur 2 ou 3 ans
- bonne tolérance locale et générale des injections.

6.2.4 Introduction d'une corticothérapie au long cours dans les formes les plus graves.

Ce traitement repose actuellement sur la prescription de corticoïdes sous forme inhalée, sans effet systémique et sans effet biologique néfaste sur l'axe hypothalamo-surrénalien.

La composante inflammatoire apparaissant importante, les corticoïdes inhalés sont prescrits précocément en traitement de fond.

6.2.5 Traitement des autres facteurs de risque associés.

- compensation d'un déficit immunitaire partiel,
- traitement d'un reflux gastro-oesophagien,
- réadaptation à l'effort,
- kinésithérapie avec technique de drainage et éducation respiratoire,
- cures climatiques en altitude.

6.3 Le traitement préventif

Les objectifs actuels sont :

- la prévention primaire de l'asthme de l'enfant.
- la prévention des formes graves.

6.3.1 Prévention primaire.

Elle s'adresse au tout petit à risque avec :

- antécédents familiaux atopiques,
- antécédents personnels allergiques (eczéma),
- antécédents personnels respiratoires : bronchiolite.

Elle consiste en :

- un traitement de l'environnement,
- une lutte contre le tabagisme passif.

L'intérêt est de mettre rapidement en place un contrôle de l'environnement plus ou moins associé à un traitement d'adaptation.

6.3.2 Prévention des formes graves.

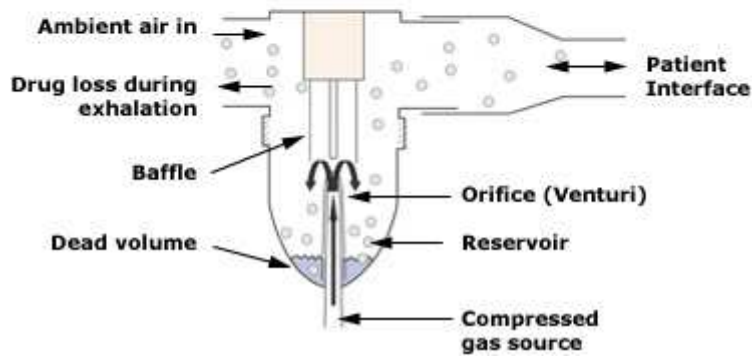
Chez tout enfant :

- traitement précoce (avec diagnostic précoce),
- mise en route rapide d'un traitement de fond individualisé,
- surveillance assidue : clinique fonctionnelle (peak flow, EFR),

et surtout :

- éducation de l'enfant et de sa famille dans le problème de la prise en charge d'une maladie nécessitant un traitement de longue haleine. N'oublions pas les partenaires de l'enfant : son milieu d'accueil et l'école.

« L'appareillage et la médication, à la longue, font soupirer »



Using an inhaler seems simple, but most patients do not use it the right way. When you use your inhaler the wrong way, less medicine gets to your lungs.

For the next few days, read these steps aloud as you do them or ask someone to read them to you. Ask your doctor or nurse to check how well you are using your inhaler.

Use your inhaler in one of the three ways pictured below. A or B are best, but C can be used if you have trouble with A and B. Your doctor may give you other types of inhalers.

Steps for using your inhaler

Getting ready

1. Take off the cap and shake the inhaler.
2. Breathe out all the way.
3. Hold your inhaler the way your doctor said (A, B, or C below).

Breathe in slowly

4. As you start breathing in slowly through your mouth, press down on the inhaler one time. (If you use a holding chamber, first press down on the inhaler. Within 5 seconds, begin to breathe in slowly.)
5. Keep breathing in slowly, as deeply as you can.

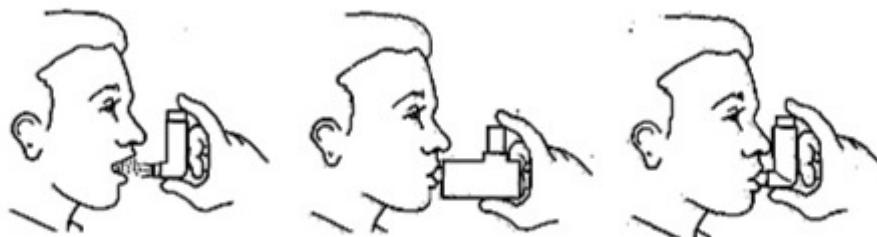
Hold your breath

6. Hold your breath as you count to 10 slowly, if you can.
7. For inhaled quick-relief medicine (beta₂-agonists), wait about 15-30 seconds between puffs. There is no need to wait between puffs for other medicines.

A. Hold inhaler 1 to 2 inches in front of your mouth (about the width of two fingers).

B. Use a spacer/holding chamber. These come in many shapes and can be useful to any patient.

C. Put the inhaler in your mouth. Do not use for steroids.



Clean your inhaler as needed, and know when to replace your inhaler. For instructions, read the package insert or talk to your doctor, other health care provider, or pharmacist.

Asthme à l'école

- Toute personne, peu importe son âge, peut être atteinte d'asthme, mais cette maladie est plus souvent diagnostiquée chez l'enfant.
- Si vous êtes parent d'un enfant atteint d'asthme, vous avez probablement beaucoup de questions à poser.
- Si votre enfant est asthmatique :
 1. Apprenez à connaître les déclencheurs et les inducteurs d'asthme chez votre enfant et sachez les éviter.
 2. Veillez à ce que votre enfant obtienne et suive un bon traitement contre l'asthme.
 3. Apprenez comment bien utiliser les médicaments contre l'asthme que prend votre enfant ainsi que ses appareils (inhalateurs, chambres de retenue).
 4. Assurez-vous que votre enfant garde son médicament de secours avec lui en tout temps.
 5. Obtenez une copie écrite d'un plan d'action contre l'asthme et demandez à un éducateur certifié dans le domaine de l'asthme de vous expliquer comment utiliser le plan pour gérer les symptômes de votre enfant.
 6. Expliquez à votre enfant ce qu'est l'asthme, dans un langage facile à comprendre; expliquez-lui comment le traitement contre l'asthme aidera à soulager ses symptômes. Insistez sur l'importance de suivre à la lettre son plan d'action contre l'asthme pour éviter les crises d'asthme.
 7. N'oubliez pas qu'un enfant atteint d'asthme peut (et devrait) régulièrement faire des exercices physiques, pourvu qu'il contrôle bien ses symptômes d'asthme. Informez-vous sur l'exercice physique sans risques pour les personnes atteintes d'asthme.
 8. Si votre enfant a une crise d'asthme, observez les instructions pertinentes. Demeurez calme et rassurez votre enfant. Si ce dernier est calme et rassuré, il lui sera plus facile de respirer.
 9. Informez les membres de la famille, les soignants et le personnel scolaire au sujet de l'asthme de votre enfant.
 10. Veillez à ce que les enseignants de votre enfant, son directeur d'école, le personnel de l'école, ses soignants, ses grands-parents et toute autre personne qui prend soin de votre enfant soient au courant que ce dernier est atteint d'asthme et sachent quoi faire en cas d'urgence.
 11. Veillez à ce que les soignants de votre enfant et ses enseignants:
 - sachent que votre enfant est atteint d'asthme et que c'est une maladie dont on doit prendre au sérieux;
 - suivent à la lettre le plan d'action contre l'asthme préparé pour votre enfant-remettez-leur un exemplaire du plan et expliquez-en le contenu;
 - apprennent à connaître les médicaments que prend votre enfant et la façon de les utiliser
 - si votre enfant utilise plus d'un médicament, montrez-leur le médicament de secours à utiliser en cas de crise d'asthme
 - veillez à ce que votre enfant garde toujours avec lui ses médicaments : à l'école, à la garderie, à la maison d'un ami, etc.;
 - sachent quoi faire durant une crise d'asthme
 - offrez-leur des instructions écrites;
 - connaissent les déclencheurs d'asthme habituels chez votre enfant et sachent comment les éviter;

- sachent comment reconnaître les signes précurseurs d'une perte de contrôle sur les symptômes d'asthme;
- possèdent vos coordonnées pour vous joindre en cas d'urgence.

Les soignants de votre enfant peuvent remarquer des symptômes d'asthme que vous n'aviez pas perçus. Les soignants peuvent aussi voir que votre enfant hésite à participer aux jeux et aux sports en raison de son asthme. Ces deux points peuvent être des signes que l'enfant perd le contrôle de ses symptômes d'asthme.

Discutez régulièrement avec l'enseignant et les soignants de votre enfant pour vérifier s'ils ont remarqué des changements dans les symptômes d'asthme de votre enfant.

LS : Inflammation bronchique dans l'asthme : son approche par l'expectoration induite

I/ INTRODUCTION

Il est admis aujourd'hui que l'inflammation bronchique représente une part importante de la physiopathologie de la maladie asthmatique.

Cette inflammation fut découverte au début du siècle grâce à la pratique d'autopsies. Ce concept a été remis au premier plan dans les années 1980-1990 grâce à l'utilisation de l'endoscopie bronchique souple permettant la réalisation de lavages broncho-alvéolaires et de biopsies bronchiques.

Mais si l'endoscopie rigide était une méthode invasive, l'endoscopie souple, bien que mieux supportée, reste un examen impossible à proposer dans le suivi régulier du patient asthmatique.

Il fallait donc mettre au point un examen simple, élégant, reproductible permettant le suivi de cette inflammation et l'ajustement de son traitement.

On savait déjà utiliser l'expectoration comme moyen diagnostic de certaines pathologies respiratoires comme la tuberculose et d'autres maladies infectieuses bactériennes du poumon.

Dans l'asthme, où l'expectoration fait partie du tableau clinique de la maladie (cf. Laennec, XVIIIème siècle), son analyse dans l'étude de l'inflammation éosinophilique remonte aux années 1979 et 1980.

A l'époque, une équipe française étudie la présence de polynucléaires éosinophiles dans les sécrétions bronchiques d'enfants atteints d'asthme, de bronchites "asthmatiformes" ainsi que d'affections bronchiques récidivantes. Ils démontrent que la présence de polynucléaires éosinophiles dans les expectorations de ces enfants peut aider au diagnostic d'asthme lorsque celui-ci est difficile et ils concluent à la nécessité d'inclure, dans le bilan des affections bronchiques récidivantes de l'enfant, l'analyse cytologique des crachats .

Gibson en 1989 compare les différentes caractéristiques cellulaires de l'asthme et de la bronchite chronique. Il a ainsi pu montrer que le comptage cellulaire dans l'expectoration est reproductible, que l'inflammation dans l'asthme est caractérisée par une hyperéosinophilie et par la présence de nombreuses cellules métachromatiques et que, en définitive, l'analyse de l'expectoration représente un excellent moyen d'étude cellulaire de l'inflammation bronchique.

Or nous avons pu montrer dans une étude préliminaire que seulement 22% des patients asthmatiques expectorent spontanément (Tarodo, DEA, 1996). Il fallait donc trouver un moyen permettant de provoquer l'expectoration de façon à pouvoir l'analyser au laboratoire, sans que les résultats puissent être faussés par cette induction.

Le sérum salé hypertonique (SSH) comme inducteur de l'expectoration a déjà été utilisé dans des pathologies telle que le cancer bronchique et la pneumocystose. Dans l'asthme, il faut attendre 1992 pour voir la première description d'une méthode d'induction de l'expectoration par le SSH. I. Pin obtient un taux de réussite, c'est à dire l'obtention d'une expectoration de qualité, de 76%, taux que nous approchons dans notre étude préliminaire (74,3%).

Il existe donc un moyen simple, non invasif, permettant l'obtention de matériel biologique susceptible de permettre l'étude de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique.

Une multitude de travaux a été publiée dans la littérature depuis 1992 concernant sa méthodologie et les moyens de l'améliorer, mais aussi concernant les résultats obtenus en matière d'inflammation bronchique chez l'asthmatique.

Nous nous proposons donc d'exposer ici l'évolution méthodologique qu'a connu cette technique en cinq ans d'existence. Nous verrons ensuite la place qu'elle peut prendre dans l'acquisition des connaissances en matière d'asthme et de corticothérapie. Nous verrons comment elle se situe par rapport à la fibroscopie bronchique et terminerons par une revue des principaux résultats obtenus par les différents auteurs internationaux concernant l'analyse des taux de la protéine cationique dérivée de éosinophiles ou ECP par cette méthode.

II/ MÉTHODOLOGIE

A/ INDUCTION de l'expectoration:

1° _ Introduction:

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, l'induction est devenue indispensable grâce à la conjonction de deux éléments:

lorsque nous avons pris conscience, par l'analyse de crachats obtenus spontanément, que l'expectoration était un support biologique susceptible d'apporter de nouvelles connaissances en matière d'inflammation bronchique. devant le piètre pourcentage de patients asthmatiques capables d'une expectoration spontanée.

Il faut remonter en 1958 pour voir apparaître l'utilisation de l'induction comme méthode d'obtention d'une expectoration en pneumologie.

Depuis cette date d'autres auteurs ont utilisé cette même méthode comme nous l'avons déjà vu dans l'introduction.

Pour tous, cette technique repose sur l'inhalation d'une solution de sérum salé hypertonique (SSH) à 3, 5, 10 ou 15%, produite par un appareil pour aérosol ultrasonique, pendant 10 à 20 minutes selon les études.

Chez l'asthmatique, de nombreux protocoles ont vu le jour depuis 1992, mais il s'agit pour la plupart, de variantes de deux méthodes, l'une décrite par I. Pin en 1992 (protocole Hamilton) et l'autre décrite par J.V. Fahy en 1993 (protocole San Francisco).

2° _ Protocole Hamilton:

Il se décompose selon les étapes suivantes:

prise de 200mg de salbutamol spray-doseur.

nébulisation du SSH à concentration croissante (3, 4 et 5%) par palier de 10 minutes chacun pour une durée totale de 30 minutes.

tentative d'expectoration toutes les 5 minutes après rinçage soigneux de la bouche à l'eau.

surveillance du VEMS toutes les 5 minutes durant la nébulisation.

3° _ Protocole San Francisco:

Les différentes étapes en sont les suivantes:

prise de 180mg de salbutamol spray-doseur.

nébulisation du SSH à la concentration de 3% pendant 20 minutes.

tentative d'expectoration toutes les 5 minutes après rinçage soigneux de la bouche à l'eau.

surveillance du VEMS toutes les 5 minutes durant la nébulisation.

Le tableau I reprend, en les résumant, ces deux méthodes ainsi que leurs nombreuses variantes.

Depuis 1992, l'évolution de la méthode a surtout portée sur l'augmentation des doses de Salbutamol donné en guise de prémédication et sur les moyens de surveillance de la procédure qui font appel, de plus en plus, au débit expiratoire de pointe (DEP).

4° _ Mécanismes de l'induction:

Les mécanismes potentiels de l'induction de l'expectoration sont encore mal connus.

La toux provoquée par l'inhalation d'eau distillée et par la même de SSH comme l'a montré Sheppard et Eschenbacher semble jouer un rôle important.

Tout aussi important semble être, pour Fahy, la stimulation par le SSH de la sécrétion de mucus par l'épithélium des voies aériennes.

Les facteurs de cette stimulation peuvent être énumérés ainsi:

accélération de la clairance muco-ciliaire favorisée par la présence d'une solution hyperosmolaire dans les voies aériennes responsable d'un appel d'eau.

augmentation de la perméabilité bronchovasculaire responsable d'un passage endoluminal bronchique de protéines plasmatiques.

sécrétion accrue de mucine par hyperréactivité des cellules sécrétoires respiratoires au SSH.

dégranulation des mastocytes en réponse à l'augmentation de l'osmolarité du liquide périciliaire.

5° _ Facteurs influençant l'induction:

En 1995, Popov et col. publient une étude capitale de méthodologie concernant l'influence de l'induction de l'expectoration par les facteurs suivants: le type d'appareil utilisé pour la nébulisation du SSH, la concentration du SSH et la prise ou non d'un bêtamimétique avant toute inhalation.

Les conclusions de cette étude sont sans appel:

l'obtention d'échantillons de bonne qualité pour l'étude ultérieure de l'inflammation bronchique passe par l'utilisation d'un appareil ultrasonique pour trois raisons:

1. l'obtention de lames de cyto centrifugation lisibles atteint 60% avec les appareils ultrasoniques contre 9% seulement avec les nébuliseurs mécaniques,
2. le poids des échantillons obtenus par ultrasons est plus de dix fois supérieur à celui obtenu avec les nébuliseurs mécaniques,
3. enfin, on obtient un nombre total de cellules dix fois plus important avec un appareil ultrasonique.

l'utilisation du sérum salé isotonique ne permet pas l'obtention d'échantillons de suffisamment bonne qualité, notamment pour l'obtention de lames de cyto centrifugation permettant un comptage correct, ce qui revient à dire que l'utilisation du SSH est indispensable.

quelque soit la concentration du SSH (3, 4 ou 5%) et son mode d'utilisation (3% protocole San Francisco ou 3, 4 puis 5% protocole Hamilton), il n'y a pas de différence sur le succès de l'induction essentiellement défini par l'obtention de lames de cyto centrifugation lisibles.

l'utilisation d'un β_2 -agoniste de courte durée d'action avant la nébulisation du SSH, en permettant une meilleure tolérance de celui-ci, facilite l'induction, par comparaison à l'utilisation d'un placebo.

B/ COLLECTION de l'échantillon:

L'ultime étape de l'induction est représentée par le recueil de l'échantillon qui doit être le plus strict possible pour éviter un des fléaux de l'induction de l'expectoration qu'est la contamination salivaire.

Cette étape conditionne la qualité de l'échantillon et donc son analyse ultérieure. I. Pin l'avait parfaitement compris lors de sa publication princeps en 1992 puisque déjà elle avait élaboré un score de qualité de l'échantillon incluant comme critère majeur la contamination salivaire représentée par la présence des cellules épithéliales buccales.

Certes, comme nous l'avons suggéré plus haut, l'utilisation d'appareils ultrasoniques au dépend des appareils mécaniques et celle du sérum salé hypertonique au dépend du sérum physiologique participent à l'amélioration de la qualité des échantillons.

Mais le plus important reste, semble-t-il, de limiter la contamination salivaire par l'amélioration des techniques de recueil de l'échantillon.

Jusqu'à présent, lors de ce recueil, les patients devaient se rincer consciencieusement la bouche et la gorge avec de l'eau avant de tenter d'expectorer. Les échantillons étaient alors, pour certaines équipes seulement, examinés à l'oeil nu ou au microscope optique, et ceux qui étaient retenus comme étant de bonne qualité, étaient analysés tels quels. Les critères majeurs permettant la sélection était déjà le degré de contamination salivaire et la présence de bouchons muqueux. Les autres équipes n'avaient aucun critère de qualité immédiat mais conscient du fait qu'il fallait tenir compte de cette contamination, réalisait une sélection à posteriori, au vu du comptage cellulaire, en éliminant les échantillons trop contaminés ou en procédant à une correction de ce comptage par élimination mathématique des cellules buccales.

Il y a là un biais méthodologique énorme dans la mesure ou si un prélèvement n'est pas jugé de bonne qualité lors de son émission, car trop contaminé par les cellules épithéliales buccales, il ne peut devenir adéquat après une simple opération mathématique une fois l'analyse cytologique réalisée.

C'est ainsi que les auteurs ont plutôt orienté leurs recherches sur les techniques de séparation salivaire de manière à limiter cette contamination à la phase initiale, immédiatement après l'émission de l'échantillon.

Selon Pizzichini, on obtient alors un meilleur comptage cellulaire, une meilleure viabilité cellulaire et l'obtention de lames de cyto centrifugation de meilleure qualité.

Cette séparation semble pouvoir se faire de deux façons:

sélection des bouchons muqueux après dépôt de l'échantillon dans une boîte de Pétri,

décomposition de l'expectoration en deux étapes, l'une concernant la salive et survenant immédiatement avant celle concernant l'échantillon proprement dit.

Celui-ci est alors adéquat lorsque le pourcentage de cellules épithéliales buccales est < 80%.

Enfin, quant aux rares équipes qui continuent à analyser les échantillons obtenus de façon directe, sans séparation salivaire, il semble que la filtration cellulaire sur filtre nylon permette de réduire suffisamment la contamination salivaire pour pouvoir obtenir des résultats satisfaisants. Mais aucune étude n'a, pour l'instant, comparé la qualité des lames de cyto centrifugation avec et sans filtration.

La palme de la qualité de l'échantillon semble revenir à Pizzichini qui est le seul à utiliser la séparation des bouchons muqueux de la salive et la filtration sur nylon. Il a également élaboré un score de qualité arbitraire ayant comme critères:

débris cellulaires: aucun; modérés; excessifs, intégrité cellulaire: préservée;

dommage cellulaire isolé; dommage cellulaire important,

impression générale: bonne; acceptable; mauvaise.

Ce score reste imprécis, et ne témoigne que de la rigueur avec laquelle la collection de l'échantillon doit être faite. Le terme fléau utilisé plus haut pour désigner la contamination salivaire ne semble donc pas trop fort. L'évolution des critères de qualité de l'échantillon est résumé dans le tableau I.

C/ ANALYSE de l'échantillon:

1° - Homogénéisation de l'expectoration:

Quel que soit le prélèvement obtenu, cette étape est primordiale car elle va permettre la séparation des cellules du mucus contenu dans l'expectorât.

Plus cette séparation sera grande, plus le comptage cellulaire total et différentiel sera précis.

Cette séparation peut être de deux types: mécanique ou chimique.

La séparation mécanique consiste simplement à centrifuger l'échantillon à grande vitesse, pendant un temps relativement long (10 minutes), jusqu'à obtenir un bon résultat. Elle nécessite souvent l'application de forces très importantes (4000 x G) responsables de dommages cellulaires non négligeables.

La séparation chimique est beaucoup plus utilisée actuellement car les dommages cellulaires qu'elle engendre sont bien moindres. Elle fait appel à des substances enzymatiques qui ont la propriété de fluidifier le mucus par une action sur les ponts disulfures. Plusieurs substances sont utilisées: deoxyribonuclease (DNase), dithiothréitol (DTT), N-acetyl-L-cystéine, 4-Na-EDTA, trypsine. Une étude récente dirigée par Tockman a pu montrer la supériorité du DTT par rapport aux autres substances citées plus haut ainsi que sur la séparation mécanique. Il a en effet démontré que l'utilisation de DTT à 0,5 mM permettait une étude cellulaire de l'expectoration de bonne qualité tout en préservant une viabilité correcte. Plus récemment encore, Efthimiadis a démontré que le DTT, utilisé à une concentration de 0,05%, permettait une dispersion cellulaire supérieure à celle obtenue par le PBS seul avec néanmoins l'inconvénient d'altérer la viabilité cellulaire mais sans pour autant modifier ni le comptage cellulaire différentiel ni le dosage de certains médiateurs de l'inflammation tels que IL5, IL8 et fibrinogène. Il retrouve par contre des taux significativement plus élevés d'ECP dans le groupe DTT qu'il explique par une meilleure action de ce dernier sur la libération de l'ECP piégé dans le mucus. La majorité des équipes termine l'homogénéisation par un passage de l'échantillon au bain marie à 37°C pendant 15 minutes environ puis centrifuge le prélèvement à 1500 tours/min. pendant 10 minutes à 4°C. Le surnageant est alors prélevé et placé au congélateur à -80°C pour analyses ultérieures.

2° - Analyse cytologique:

Le culot cellulaire obtenu après centrifugation est mis en suspension dans une solution de PBS. Quelques microlitres sont alors prélevés pour le comptage cellulaire total réalisé grâce à un hémocytomètre. La viabilité cellulaire peut être évaluée par coloration au bleu trypan.

Le reste de la solution est utilisé pour la réalisation de lames de cyto-centrifugation. Ces lames ainsi obtenues sont fixées et colorées en fonction des études réalisées.

Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, dans le chapitre collection de l'échantillon, certaines équipes utilisent la filtration sur nylon qui a l'avantage de réduire considérablement la contamination salivaire pour une analyse cellulaire plus fine. Le plus souvent, ceux qui l'utilisent ne prennent aucune précaution particulière lors de la collecte de l'échantillon. Seul Pizzichini associe à la sélection des bouchons muqueux la filtration cellulaire. Il la réalise immédiatement après la

phase d'homogénéisation. Cette pratique semble réduire la contamination par les débris cellulaires et les cellules buccales mais ne semble pas influencer le comptage cellulaire différentiel. Là encore, aucune étude n'a été publiée jusqu'à présent, comparant l'intensité de la contamination salivaire et la qualité de l'échantillon avec et sans filtration.

La figure 1 reprend les étapes successives de la méthode de manière synthétique, sans prétendre à un quelconque caractère consensuel.

D/ TOLÉRANCE DE L'INDUCTION:

Ce qui fait l'attrait de l'analyse de l'expectoration induite dans l'asthme est sa relative innocuité. On peut ainsi espérer pouvoir comprendre les mécanismes de l'inflammation de l'asthme grâce à l'obtention de matériel endobronchique quelque soit l'état de stabilité et de sévérité de la maladie.

Il faut néanmoins rester prudent lorsque l'on utilise le terme d'innocuité. En effet, le SSH est utilisé au même titre que le CARBACHOL ou la METHACHOLINE dans certains tests de provocation bronchique.

La surveillance de la fonction respiratoire pendant toute la durée du test est donc indispensable. Jusqu'en 1996, la plupart des auteurs utilisaient le VEMS comme moyen de surveillance, associé ou non à la clinique. C'est ainsi que I. Pin publie en 1992 les recommandations suivantes:

si le VEMS chute de plus de 10% par rapport à la valeur obtenue après la prémédication par le Salbutamol, la concentration du SSH n'est pas augmentée comme il est prévu qu'elle le soit dans le protocole Hamilton, l'épreuve est arrêtée si:

le VEMS chute de plus de 20% par rapport à la valeur obtenue après la prémédication par le Salbutamol, des symptômes apparaissent tels que toux, dyspnée et sibilants.

La surveillance du VEMS a lieu toutes les cinq minutes chez la plupart des auteurs.

Depuis 1996 on assiste à l'apparition du suivi du débit expiratoire de pointe comme

outil de surveillance. Twaddell l'utilise chez des enfants de la manière suivante:

si le DEP initial atteint 40% de la valeur prédite, l'induction est possible,

si le DEP initial est en dessous de cette valeur des 40% de la valeur prédite, un aérosol de Salbutamol est administré et l'induction ne débute que si le DEP repasse au dessus de cette barre des 40%,

si le DEP reste inférieur à ce seuil, l'induction ne peut avoir lieu et une expectoration spontanée est tentée,

Pendant l'induction,

le DEP est surveillé après chaque période d'inhalation, toutes les 4 minutes,

l'administration d'un nouvel aérosol de Salbutamol est réalisé si le DEP chute de

plus de 10% par rapport à la valeur initiale, ou si le patient en réclame le besoin,

l'induction est arrêtée lorsque le DEP chute au delà de la valeur de 40% des valeurs prédites.

Pour Fahy, le DEP est utilisé, chez l'adulte comme méthode de dépistage d'une éventuelle mal tolérance. Il l'utilise toutes les 4 minutes durant la nébulisation et s'il chute en dessous des 80% de la valeur initiale, il se sert alors du VEMS comme outil de surveillance avec des critères proches de ceux utilisés par I. Pin.

Enfin, Louis utilise le DEP de la manière suivante, sans jamais avoir recours au VEMS:

mesure toutes les cinq minutes pendant la nébulisation,

si le DEP reste supérieur à 65% par rapport à la valeur initiale, l'induction est poursuivie,

sinon le patient reçoit 200 microgramme de Salbutamol et si, 15 minutes après, le DEP est supérieur à 70% de la valeur initiale, l'induction reprend, si, par contre, le DEP reste inférieur à 70% de la valeur initiale ou s'il chute de plus de 45% par rapport à la valeur initiale ou si la valeur absolue devient inférieure à 250 l/min., l'induction est stoppée et le patient reçoit 400 microgrammes de Salbutamol spray-doseur.

La précision de ces critères de surveillance témoigne de la prudence avec laquelle les différents auteurs utilisent cette méthode. En contre partie, elle s'avère être un facteur limitant, notamment pour les patients les plus sévères qui ne remplissent pas ces critères.

Quoi qu'il en soit, les résultats recueillis dans la littérature et mentionnés ci-après prouvent cette relative innocuité que l'on évoquait au début de ce chapitre: pour I. Pin, la chute moyenne du VEMS est de 5,3% avec une interruption précoce de l'épreuve dans un cas sur 17 seulement.

pour Fahy, cette chute est de 7,4% sans qu'aucun patient n'interrompe l'épreuve.

pour Maestrelli, la chute maximale du VEMS durant la nébulisation est de 6%.

pour Twaddell, chez des enfants en pleine exacerbation d'asthme, la chute moyenne du DEP est de 5,3% alors qu'elle est de 3,4% à distance de l'épisode aigu.

lorsque Bacci étudie la tolérance de la méthode en comparant l'utilisation du SSH versus celle du sérum salé isotonique (SSI), il démontre que la chute moyenne du VEMS dans le groupe SSH (29,4%) est significativement plus importante que dans le groupe SSI (12%). Si le SSI permettait d'obtenir une qualité d'échantillons égale à ce que l'on obtient avec le SSH, il serait préférable de n'utiliser que lui. Or, comme nous l'avons vu plus haut, cela n'est pas le cas.

pour Keatings, tous les sujets tolèrent parfaitement l'épreuve avec une chute maximale du VEMS de 300ml, et une parfaite récupération de la fonction respiratoire après inhalation de Salbutamol chez tous les patients. A noter ici que tous les patients étudiés étaient en parfaite stabilité de la maladie au moment de l'épreuve.

Iredale étudie pour sa part la tolérance de la méthode chez l'asthmatique selon deux critères, la chute du VEMS et l'acceptabilité subjective ressentie par le patient, qu'il tente de chiffrer à l'aide d'une échelle analogique allant de 0: pas du tout déplaisant à 100mm: extrêmement déplaisant.

Les périodes d'inhalation du SSH à 4,5% sont croissantes (0,5, 1, 2, 4, 8 et 16 minutes) de telle sorte qu'il réalise un véritable test de provocation bronchique La chute moyenne du VEMS est de 24,5%. Il ne retrouve aucune corrélation entre la chute du VEMS et le VEMS initial. Il note également un retour quasi parfait de la fonction respiratoire après inhalation de Salbutamol.

Enfin, il ne retrouve aucune relation entre l'acceptabilité de la méthode et la durée de celle-ci, le volume cumulé de SSH inhalé et la chute du VEMS.

Cette étude doit donc nous inciter à la plus grande prudence car aucun critère ne permet de prédire une évolution défavorable de la fonction respiratoire tout au long de l'inhalation du SSH, qu'il s'agissent de critères fonctionnels respiratoires ou de critères subjectifs comme les symptômes supportés par le malade lui-même.

Enfin, Pizzichini étudie la tolérance de la méthode chez des patients en exacerbation. Il ne retrouve aucune corrélation entre la chute du VEMS et le VEMS initial, la durée de l'inhalation, le pourcentage d'eosinophiles, le taux d'ECP ou de fibrinogène dans le surnageant. Il démontre, par contre, une relation entre la consommation de bronchodilatateurs le jour précédent l'induction et la chute du VEMS. Il s'agit là de la seule étude étudiant la tolérance de la méthode chez des

patients asthmatiques adultes en exacerbation avec un VEMS moyen initial aussi bas (48%).

Les études décrites ci-dessus ont toutes portés sur des populations d'asthmatiques non sévères.

Fahy a récemment publié une étude comparant la tolérance de la méthode et le VEMS initial. Il démontre que la chute du VEMS pendant l'induction est corrélée au VEMS initial mesuré avant la prémédication par salbutamol habituelle dans cette méthode. En effet, le VEMS initial moyen des sujets qui présentent une chute de leur VEMS de plus de 20% pendant l'induction est de 61,5% des valeurs prédites alors que pour tous les autres, le VEMS initial moyen est supérieur à 80% des valeurs prédites. Il exclut néanmoins de l'étude les patients ayant un VEMS après prémédication inférieur à 60% des valeurs prédites.

Bien que l'étude de Fahy est portée sur un groupe d'asthmatiques sévères (VEMS initial à 61,5% des valeurs prédites), aucune étude n'a été publiées sur l'utilisation de l'expectoration induite dans une population d'asthmatiques corticodépendants. Avant de pouvoir l'utiliser dans le suivi en routine de ces patients, il nous a paru important d'étudier leurs tolérance vis à vis de cette technique. Nous avons donc mené une étude ayant pour but de comparer la tolérance de l'induction de l'expectoration par le SSH chez des patients atteint d'un asthme peu sévère et chez des patients porteurs d'un asthme corticodépendant. Nous avons également étudié le comportement de nos deux populations vis à vis de cette induction selon l'état de contrôle de la maladie.

Les critères de tolérance ont été les suivants:

clinique: un score clinique, arbitrairement choisi a été mis en place, faisant intervenir la toux (absence 0, faible 1, moyenne 2, sévère 3), la dyspnée (absence 0, faible 1, moyenne 2, sévère 3) et les sibilants (absence 0, présence 1).

paraclinique: le VEMS selon les critères d'I. Pin.

Les résultats sont les suivants:

comme Iredale et contrairement à Fahy, nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre la chute du VEMS et le VEMS initial quelque soit la population étudiée. Le suivi précis de cette chute du VEMS montre qu'elle se fait de manière toujours progressive et surtout qu'elle reste toujours réversible après inhalation de bronchodilatateur. Toujours pour ces même populations, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la chute du VEMS et le score clinique. Nous avons démontré que la chute du VEMS pendant l'induction était plus importante dans le groupe corticodépendant que dans le groupe peu sévère. Enfin nous n'avons pu montrer de corrélation entre la chute du VEMS ou le score clinique et le contrôle de la maladie défini par les critères du GINA.

Dans notre population de corticodépendants, nous avons volontairement exclu les patients dont le VEMS initial était inférieur à 1 litre car une étude préliminaire nous avait montré la grande fréquence d'incidents survenant lors de l'induction dans cette sous-population.

Nous avons donc conclu qu'il était possible d'utiliser cette méthode chez l'asthmatique corticodépendant, sous couvert d'une surveillance rigoureuse, clinique mais surtout paraclinique tout au long de l'épreuve (VEMS), la clinique étant souvent prise en défaut.

Le tableau I récapitule les différents modes de surveillance retrouvés dans la littérature.

E/ REPRODUCTIBILITÉ DE LA MÉTHODE

La reproductibilité d'une méthode est une question capitale en matière d'analyse biologique, mais également dans toutes les disciplines scientifiques. Dans le domaine qui nous intéresse, cette reproductibilité est indispensable pour espérer mettre en place un programme de suivi régulier des patients et pour pouvoir comparer différents traitements étudiés.

En matière d'expectoration induite, elle est assujettie à la qualité du recueil de l'échantillon. L'étude de la littérature le montre bien en indiquant une amélioration croissante des scores de reproductibilité au fur et à mesure de l'acquisition des progrès fait dans le domaine de la collection des expectorâts (séparation des recueils salivaires et des bouchons muqueux, filtration des échantillons). Gibson, en 1989, l'avait déjà évoqué puisque, pour lui, la reproductibilité de l'analyse cytologique de l'expectoration passait avant tout par la sélection des bouchons muqueux.

Jusqu'en 1995, les résultats concernant la reproductibilité de la méthode sont aléatoires. C'est ainsi par exemple qu'I. Pin, utilisant les frottis cellulaires comme support du comptage total, retrouve une reproductibilité médiocre sur deux prélèvements réalisés le même jour chez la même personne. L'année suivante, Fahy retrouve une reproductibilité satisfaisante grâce, dit-il, à l'utilisation de la cyto centrifugation, mais, là aussi, il s'agit de prélèvements réalisés le même jour. Par contre la reproductibilité du comptage cellulaire différentiel reste mauvaise, probablement en rapport avec l'absence de prise en compte de la qualité du recueil. La même année, Iredale trouve lui une bonne reproductibilité inter-observateurs du comptage différentiel alors qu'il utilise la sélection des bouchons muqueux, mais des résultats moyens concernant le comptage cellulaire total. Il faut attendre 1996 pour voir apparaître la première étude spécifique sur la reproductibilité de la méthode. Elle est publiée par in't Veen qui utilise le seuil de 80% de cellules squameuses comme critère de qualité de l'échantillon. Au delà de 80% de cellules squameuses, les prélèvements sont refusés. Aucune méthode spécifique permettant de minimiser la contamination salivaire n'est utilisée ici. Il étudie cette reproductibilité au sein de deux groupes de patients, l'un constitué d'asthmatiques peu sévères et l'autre associant des asthmatiques modérés et sévères. Il réalise pour chaque patient deux prélèvements, avec un intervalle médian entre chaque prélèvement de 4 jours. La reproductibilité statistique est supportée par le coefficient de corrélation intraclasse (r) Les résultats de cette étude sont les suivants:

il existe une bonne reproductibilité en ce qui concerne les polynucléaires éosinophiles dans le groupe peu sévère ($r=0,79$), dans le groupe modéré à sévère, la reproductibilité est bonne pour les neutrophiles ($r=0,61$), les éosinophiles ($r=0,84$) et les lymphocytes ($r=0,68$), en ce qui concerne les marqueurs de l'inflammation, on note, dans le groupe peu sévère, de bon résultats pour l'albumine ($r=0,72$), le fibrinogène ($r=0,77$) et l'ECP ($r=0,69$).

dans le groupe modéré à sévère, les résultats sont parfaits pour l'albumine ($r=0,92$), le fibrinogène ($r=0,94$), l'IL8 ($r=0,87$) et l'ECP ($r=0,92$).

Pour l'auteur, ces résultats sont bons, lui permettant de conclure en une reproductibilité satisfaisante de la méthode permettant un suivi de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique. Il souligne simplement les meilleurs résultats obtenus dans le groupe modéré à sévère et tente de les expliquer par les traitements anti-inflammatoires des patients de ce groupe qui minoreraient les

fluctuations de l'inflammation bronchique et par la plus grande familiarité de ces patients à l'expectoration spontanée engendrant une contamination oropharyngée moindre en facilitant l'expectoration induite.

La même année, Pizzichini publie une étude similaire permettant de conclure à la bonne reproductibilité de la méthode chez des asthmatiques en état stable, avec séparation des bouchons muqueux lors du recueil de l'échantillon. Le coefficient intraclasse est en effet $> 0,7$ pour les éosinophiles, les neutrophiles et les macrophages. Il est par contre mauvais pour le comptage cellulaire total ($r=0,35$) et pour les lymphocytes ($r=0,25$). En ce qui concerne les marqueurs de l'inflammation, les résultats sont excellents pour l'ECP (eosinophil cationic protein)($r=0,85$), la MBP (major basic protein)($r=0,80$), l'EDN (eosinophil-derived neurotoxin)($r=0,86$), l'albumine ($r=0,94$), le fibrinogène ($r=0,86$). Il en déduit que cette méthode d'examen des expectorats approche les conditions optimales et que son utilisation dans l'amélioration des connaissances de l'inflammation bronchique et de ses traitements sera un atout capital dans l'avenir.

Quant aux lymphocytes dans l'asthme, une étude récente prouve que leur comptage, sur deux prélèvements réalisés à quelques jours d'intervalle, paraît parfaitement reproductible, qu'ils sont plus nombreux que chez des sujets témoins non fumeur, et qu'en plus il existe une corrélation entre les lymphocytes B et les éosinophiles dans des prélèvements réalisés chez des asthmatiques en état stable. Cette corrélation pourrait être expliquée par une réponse similaire de ces cellules aux cytokines libérées par les lymphocytes TH2 tel que l'IL4.

III/ EXPECTORATION INDUITE ET CORTICOTHÉRAPIE

Au vu des chapitres précédents, il semble que l'expectoration induite s'avère être une méthode de plus en plus fiable et reproductible, parfaitement tolérée, susceptible d'être utilisée en recherche clinique et fondamentale, dans l'espoir de comprendre encore davantage les bases de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique. De plus cette méthode semble pouvoir permettre d'étudier les différents traitements proposés dans l'asthme et plus particulièrement les glucocorticoïdes.

Plusieurs auteurs se sont penchés sur la question depuis 1993, mais les travaux publiés jusqu'à présent ne font que confirmer ce qui a été déjà connu grâce à l'analyse du lavage broncho-alvéolaire ou ne font qu'apprécier la faisabilité d'une telle évaluation.

Virchow, en 1993, compare les taux d'ECP dans l'expectoration de sujets asthmatiques et bronchiteux chroniques, retrouvant ainsi des taux supérieurs dans le groupe asthme. Il démontre également l'existence d'une corrélation entre ces taux et le degré de l'obstruction bronchique chez l'asthmatique mais pas chez le BPCO.

Après traitement par 20 mg/j de méthylprednisolone pendant 7 jours, il observe une décroissance des taux d'ECP dans l'expectoration des patients asthmatiques. Cette décroissance n'est pas notée chez le seul patient BPCO étudié.

Il conclut en la supériorité des taux d'ECP dans l'expectoration des sujets asthmatiques et plus encore en la valeur prédictive d'une réversibilité de l'obstruction bronchique post-corticothérapie chez les patients ayant des taux élevés d'ECP dans leur expectoration avant traitement.

Un an plus tard, Clamann étudie les effets de la prednisone sur l'inflammation bronchique chez l'asthmatique en comparant les comptages cellulaires totaux et différentiels, ainsi que les taux d'ECP, d'albumine et de MLG (mucin-like

glycoprotéin) dans l'expectoration de 24 sujets asthmatiques. Il s'agit d'une étude randomisée, utilisant la prednisone à la dose de 0,5 mg/Kg/jour pendant 6 jours versus placebo.

Le groupe prednisone voit son pourcentage d'éosinophiles et son taux d'ECP diminuer significativement par rapport au groupe placebo. Le groupe prednisone améliore son DEP de manière significative avec une corrélation parfaite avec le pourcentage d'éosinophiles. Par contre, il n'y a pas de différence pour les concentrations d'albumine et de MLG dans les deux groupes.

Cette étude montre que l'expectoration induite est une méthode simple et non invasive d'étude de l'effet des thérapeutiques de l'asthme sur l'inflammation éosinophilique.

Schoonbrood, l'année suivante, tente d'apporter un début d'explication à cette différence en analysant les protéines rencontrées dans l'expectoration de patients asthmatiques et BPCO.

Il démontre que la fuite des protéines plasmatiques vers la lumière bronchique est plus importante chez l'asthmatique que chez le BPCO (albumine, IgG, alpha2macroglobuline), comparé aux protéines sécrétées localement par les cellules épithéliales bronchiques qui sont moins importantes dans le groupe asthme que dans le groupe BPCO (lactoferrine, IgA).

De plus, il retrouve une réduction du taux des protéines plasmatiques dans l'expectoration par rapport aux protéines sécrétées localement chez des patients atteint d'une obstruction bronchique (asthme et BPCO) après traitement par corticothérapie inhalée à la dose de 800 mg de bécloéthasone pendant 4 semaines. Le mécanisme de cet effet n'est pas encore connu mais il semble qu'il s'agisse d'un effet inhibiteur sur les processus inflammatoires cellulaires plutôt que d'une action directe sur la micro circulation bronchique comme le montre une étude récente sur la fuite protéique plasmatique induite par l'histamine au niveau de la muqueuse nasale et non influencée par les stéroïdes.

Enfin il trouve un taux de Tryptase plus important dans le groupe asthme que dans le groupe BPCO. Il confirme ainsi le rôle important que jouent les mastocytes dans l'inflammation bronchique chez l'asthmatique en s'appuyant sur une étude de Ollerenshaw et col. qui avaient montré sur des biopsies bronchiques, une infiltration plus importante de mastocytes dans les voies aériennes des asthmatiques comparés aux bronchiteux chroniques.

Un an plus tard, Clamann étudie les effets de la prednisone sur l'inflammation bronchique chez l'asthmatique en comparant les comptages cellulaires totaux et différentiels, ainsi que les taux d'ECP, d'albumine et de MLG dans l'expectoration de 24 sujets asthmatiques. Il s'agit d'une étude randomisée, utilisant la prednisone à la dose de 0,5 mg/Kg/jour pendant 6 jours versus placebo.

Le groupe prednisone voit son pourcentage d'éosinophiles et son taux d'ECP diminuer significativement par rapport au groupe placebo. Le groupe prednisone améliore son DEP de manière significative avec une corrélation parfaite avec le pourcentage d'éosinophiles. Par contre, il n'y a pas de différence pour les concentrations d'albumine et de MLG dans les deux groupes.

Cette étude montre que l'expectoration induite est une méthode simple et non invasive d'étude de l'effet des thérapeutiques de l'asthme sur l'inflammation éosinophile.

Gauvreau met en application ce concept en se proposant d'étudier comment un traitement par glucocorticoïdes inhalés à la dose de 400 mg/j pendant 7 jours modifie la réponse inflammatoire éosinophilique dans l'expectoration survenant

après un test de provocation allergénique chez des patients asthmatiques sensibilisés. Cette étude est une étude randomisée, un groupe de patients étant traité par budesonide, l'autre prenant un placebo. Il démontre que ce type de traitement permet, non seulement d'atténuer l'hyperréactivité bronchique non spécifique et la bronchoconstriction immédiate et retardée, mais aussi limite la migration éosinophilique et l'activation de ces cellules habituellement présentes après un tel test. Il suggère donc que l'effet inhibiteur des glucocorticoïdes inhalés sur la bronchoconstriction survenant après un test de provocation allergénique chez l'asthmatique est due à l'inhibition de la migration éosinophilique et à une moindre activation de ces cellules.

Enfin, plus récemment, Keatings publie en 1997 une étude sur l'effet des glucocorticoïdes inhalés ou per os chez l'asthmatique et le BPCO sur différents indices d'inflammation bronchique que sont les polynucléaires éosinophiles, le TNF (tumor necrosis factor) alpha, l'ECP (eosinophil cationic protein), l'EPO (eosinophil-derived enzyme eosinophil peroxidase), la MPO (myeloperoxidase) et la HNL (human neutrophil lipocalin) analysés dans l'expectoration.

On sait grâce à Ronchi que le profil cellulaire dans l'expectoration d'asthmatiques et de patients porteur d'une BPCO n'est pas le même. En effet il existe une prédominance de polynucléaires neutrophiles dans l'expectoration des sujets BPCO et une majorité de polynucléaires éosinophiles dans celle des asthmatiques. Keatings montre que dans le groupe BPCO, les corticoïdes inhalés n'entraînent aucune modification des indices de l'inflammation mesurés dans l'expectoration par rapport au placebo, les patients étant traités pendant 15 jours à la dose de 1600 mg par jour de Budesonide.

Il démontre également l'absence de modification de ces paramètres, toujours dans le groupe BPCO, après 15 jours de traitement par prednisolone à 30 mg par jour. Chez l'asthmatique, il ne retrouve pas de différence significative en ce qui concerne les taux de base d'ECP et de EPO par rapport au groupe BPCO. Par contre, les taux de base de MPO et de HNL sont significativement moins importants que chez le bronchiteux chronique.

Toujours dans l'asthme, il retrouve une différence significative sur les taux des indices de l'inflammation éosinophilique après 15 jours de traitement par prednisolone à 30 mg par jour par rapport aux taux initiaux (éosinophiles, ECP, EPO).

Il confirme donc, dans cette étude, que les mécanismes de l'inflammation chez l'asthmatique sont différents de ceux observés chez le BPCO car ils semblent médiés par deux lignées cellulaires différentes.

Il en conclut que l'étude de cette inflammation, par l'analyse de l'expectoration induite, dans les pathologies obstructives chroniques des voies aériennes peut parfois aider au diagnostic différentiel souvent difficile entre asthme et BPCO.

Il faut mettre un bémol à cette affirmation dans la mesure où certains patients porteurs d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive ont des éosinophiles sanguins et tissulaires parfois activés qui pourraient être des marqueurs prédictifs de réponse aux cortico-stéroïdes dans cette pathologie.

IV/ COMPARAISON ENTRE EXPECTORATION INDUITE ET LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE

La validation d'une nouvelle technique d'étude en pathologie humaine passe obligatoirement par sa comparaison avec une méthode connue, dite de référence. Il est donc naturel de trouver dans la littérature internationale plusieurs études comparant les résultats obtenus par l'expectoration avec ceux obtenus par le lavage broncho-alvéolaire.

C'est ainsi que Fahy publie en 1995 une étude comparant les marqueurs de l'inflammation obtenus par l'analyse de l'expectoration induite, du lavage bronchique (LB; 50 ml instillation) et du lavage broncho-alvéolaire (LBA; 4x60 ml instillation) chez 10 sujets sains et 10 asthmatiques. Le temps séparant l'expectoration induite de la fibroscopie était de une semaine.

Quelques soient les sujets, il trouve des quantités de cellules non squameuses ainsi que des taux d'ECP, d'albumine et de MLG plus importants dans l'expectoration que dans le LB ou le LBA. Le pourcentage d'éosinophiles semble être mieux corrélé aux taux d'ECP dans l'expectoration et le LB que dans le LBA.

Lorsqu'il compare les asthmatiques aux sujets sains, il montre qu'il existe un pourcentage d'éosinophiles plus important dans l'expectoration, le LB et le LBA chez l'asthmatique, un taux d'ECP plus important dans le LB et le LBA chez l'asthmatique. Dans l'expectoration, le taux d'ECP tend à être plus important chez l'asthmatique sans qu'il puisse le prouver statistiquement ($p=0,09$), peut être à cause de la nature peu sévère de l'asthme des patients étudiés.

En conclusion, l'expectoration semble être plus concentrée en cellules et marqueurs de l'inflammation que ne le sont le LB et le LBA, et plus particulièrement chez l'asthmatique où ces marqueurs sont préférentiellement retrouvés dans les sécrétions bronchiques par rapport aux sécrétions alvéolaires. Cette caractéristique constitue un avantage lorsque les concentrations des composés chimiques à doser sont faibles, notamment chez les asthmatiques peu sévères. Qualitativement, il ne trouve pas de différence entre expectoration, LB et LBA.

Maestrelli, la même année, compare le profil cellulaire de patients asthmatiques et bronchiteux chroniques dans l'expectoration, le LBA et la muqueuse bronchique obtenue par biopsie.

Chez l'asthmatique et le bronchiteux en état stable, le nombre de neutrophiles est plus important dans l'expectoration que dans le LBA, l'inverse étant vrai pour les macrophages et les lymphocytes. Le nombre d'éosinophiles retrouvé dans le LBA des sujets asthmatiques et des bronchiteux en exacerbation semble corrélé au nombre d'éosinophiles retrouvé dans la muqueuse bronchique et l'expectoration. En conclusion, même s'il existe des différences concernant la distribution des cellules inflammatoires dans l'expectoration, le LBA et la muqueuse bronchique, probablement expliquées par le territoire étudié qui diffère selon la technique utilisée (alvéolaire pour le LBA, bronchique proximal pour la biopsie et bronchique distal pour l'expectoration), il existe une bonne concordance entre ces trois techniques pour le comptage éosinophile suggérant que l'expectoration induite peut être une bonne méthode d'analyse cellulaire de l'inflammation éosinophilique. Cette étude reste critiquable dans la mesure où elle compare des prélèvements biologiques de nature très différente. En effet, si l'expectoration et le LBA permettent le recueil de cellules et de médiateurs provenant de la lumière bronchique, reflète de l'activation cellulaire passée et de mort cellulaire, les

biopsies, quant à elles, permettent le recueil de tissu bronchique, lieu de recrutement et d'activation cellulaire.

En 1997, Grootendorst publie une étude allant dans le même sens que les études précédentes, à savoir qu'il confirme la relation entre le comptage éosinophile dans l'expectoration induite et dans le LBA. Il suggère que l'expectoration induite peut être utilisée pour suivre l'inflammation bronchique éosinophile chez l'asthmatique.

La même année, Keatings en comparant le profil cellulaire dans les bronches de l'asthmatique par les trois méthodes que sont l'expectoration induite, le lavage bronchique et le LBA, trouve des résultats différents de ceux déjà publiés.

Son étude est basée sur l'analyse cellulaire bronchique de 16 asthmatiques peu sévères, subissant à 12 jours d'intervalle, une expectoration induite et une fibroscopie bronchique avec LB et LBA.

Il retrouve dans l'expectoration induite un pourcentage plus important de neutrophiles et d'éosinophiles que dans le LBA. La proportion de cellules obtenue par l'expectoration induite est corrélée avec celle obtenue par LB mais non corrélée avec celle obtenue par LBA.

A contrario, l'expectoration induite est pauvre en lymphocytes et en macrophage par rapport au LB et au LBA, sans aucune corrélation.

Il conclut en suggérant que le matériel obtenu par expectoration induite provient des bronches proximales comme celui obtenu par LB, et que par conséquent l'expectoration induite semble être une excellente technique de détection de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique.

Il semble, en fait que cette vision des choses soit quelque peu simpliste dans la mesure où Kraft et col. ont publié une étude analysant les marqueurs inflammatoires dans des biopsies trans-bronchiques de patients asthmatiques, révélant la présence de stigmates d'inflammation éosinophilique dans ces territoires distaux.

V/ L'ECP DANS L'EXPECTORATION INDUITE

La protéine cationique dérivée de l'éosinophile (ECP) est une protéine présente dans les granules des éosinophiles, libérée lors de l'activation de ces derniers, responsable de dommage dose-dépendant sur l'épithélium trachéal de cochon-d'Inde in vitro.. On retrouve des taux élevés d'ECP dans le sérum de patients porteurs d'un asthme allergique avec une bonne corrélation avec la chute du VEMS suivant une épreuve d'hyperréactivité bronchique. Les taux d'ECP sont également corrélés à la sévérité de l'asthme. Dans le LBA, les taux d'ECP de patients asthmatiques décroissent avec les traitements par les glucocorticoïdes. L'ECP serait donc un excellent marqueur de l'activité inflammatoire éosinophilique dans l'asthme, témoignant de son caractère délétère et permettant d'appréhender son intensité et son évolution sous traitement. Il était donc logique de penser pouvoir associer ce marqueur à une technique non-invasive d'exploration de l'inflammation bronchique qu'est l'expectoration induite.

La méthode utilisée pour le dosage de l'ECP est une méthode de radio-immunologie décrite en 1977 par Venge et al.. Elle est d'ailleurs toujours utilisée aujourd'hui. De nombreux auteurs depuis 1992 s'y sont essayés. Le premier fut Virchow qui démontra le rôle de marqueur de la dégranulation éosinophile que pouvait jouer l'ECP dans l'expectoration avec une bonne corrélation avec l'obstruction bronchique. Il ne retrouva pas de corrélation entre le pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration et le taux d'ECP. Il démontra également la supériorité de l'ECP

mesurée dans l'expectoration par rapport à l'ECP du sérum pour apprécier la fonction respiratoire chez l'asthmatique.

Un an plus tard, le même auteur tente de comparer les taux d'ECP mesurés dans l'expectoration d'asthmatiques et de BPCO. Il montre que l'obstruction bronchique chez l'asthmatique est associée avec des taux élevés d'ECP dans l'expectoration se qui n'est pas le cas chez le BPCO. Ces taux élevés d'ECP chez l'asthmatique décroissent après traitement par corticostéroïdes se qui ne semble pas être le cas chez le BPCO et se qui peut vouloir dire que des taux initiaux élevés d'ECP dans l'expectoration peuvent être un facteur prédictif de réponse au traitement cortisonique et pourquoi pas un indice diagnostique.

Il faut attendre 1993 pour voir Fahy comparer les taux d'ECP obtenus dans l'expectoration de sujets asthmatiques par rapport à ceux obtenus chez les sujets sains. Il démontre la faisabilité d'une telle mesure dans ces deux populations et retrouve des chiffres beaucoup plus élevés chez l'asthmatique (142,6 ng/ml versus 26,1 ng/ml ($p < 0,006$)). Il insiste également sur le fait que ces résultats sont similaires à ceux obtenus par l'analyse du LBA.

En 1994, il réalise une étude où cette fois-ci le dosage, chez l'asthmatique, de l'ECP dans l'expectoration survient après un test de provocation bronchique par la métacholine. Il montre alors que le pourcentage de cellules inflammatoires (eosinophiles et neutrophiles) ainsi que les taux des marqueurs de l'inflammation bronchique que sont l'ECP et l'histamine augmentent de manière significative après provocation, et ce de manière similaire à ce que l'on peut observer lorsque l'on étudie les même paramètres dans le LBA après un même test de provocation bronchique. Il conclut à nouveau au caractère utile et sûr de l'expectoration induite dans l'analyse de l'inflammation bronchique dans l'asthme allergique.

La reproductibilité de la mesure de l'ECP dans l'expectoration induite a été étudiée par in't Veen en 1996 et semble parfaite puisque si l'on compare les résultats obtenus chez 12 asthmatiques peu sévères et chez 9 asthmatiques modérés à sévères, à 2 jours d'intervalle, on obtient un coefficient de corrélation intraclasse de 0,82. Bien que l'intervalle entre les deux prélèvements soit un peu court, l'auteur conclut en la validité de la méthode pour monitorer dans le temps l'inflammation bronchique chez l'asthmatique.

Pizzichini, en 1996, confirme ces résultats en retrouvant un coefficient de corrélation intraclasse de 0,85 entre deux mesures de l'ECP faite à 6 jours d'intervalle chez 19 asthmatiques en état stable. Il retrouve, contrairement à Virchow initialement, une corrélation entre les taux d'ECP et le pourcentage d'eosinophiles dans l'asthme.

La variation du taux d'ECP lors d'exacerbation de la maladie asthmatique semble se faire vers l'ascension comme le montre une étude de Konno et al. de 1996, réalisée chez 12 asthmatiques symptomatiques et 8 asthmatiques asymptomatiques et dont les résultats sont respectivement 16,5 et 9 microg./ml. Pizzichini en 1997 retrouve des résultats identiques en montrant une élévation des taux d'ECP dans l'expectoration de sujets asthmatiques en pleine exacerbation. De plus, il suit le taux d'ECP de ces patients, grâce à l'expectoration induite, pendant 3 semaines après leur présentation initiale. Il démontre que le taux d'ECP mesuré dans l'expectoration, après traitement, décroît moins vite que l'ECP du sérum. De plus, l'ECP dans l'expectoration reste élevé bien après la disparition de la symptomatologie. Il conclut en la supériorité de l'expectoration dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique par rapport à la clinique et au sérum.

Le même auteur publie très récemment une étude ayant pour but de comparer, dans l'appréciation de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique, le pourcentage d'eosinophiles et l'ECP dans le sang et l'expectoration. Pour cela, il étudie 19 patients asthmatiques qu'il compare à 20 sujets témoins. Il retrouve une proportion plus importante d'eosinophiles dans le sang et l'expectoration chez l'asthmatique, des taux d'ECP plus élevés uniquement dans l'expectoration chez l'asthmatique. Il démontre la supériorité des résultats dans l'expectoration par rapport à ceux du sang en retrouvant de meilleures corrélations avec des marqueurs cliniques et physiologiques d'activité et de sévérité de l'asthme (score clinique, VEMS, rapport de Tiffenau, hyperréactivité bronchique). C'est ainsi que l'ECP dans l'expectoration est corrélé au pourcentage d'eosinophiles dans l'expectoration et inversement corrélé au score clinique et au rapport de Tiffenau. L'ECP dans le sérum n'est corrélé qu'au pourcentage d'éosinophiles du sang. Il conclut en la supériorité de l'expectoration, concernant notamment le pourcentage d'eosinophiles mais avec une tendance pour l'ECP, dans l'appréciation de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique par rapport au pourcentage d'eosinophiles et au taux d'ECP du sérum.

Une étude très proche sur le plan méthodologique, réalisée chez l'enfant amène à des conclusions similaires quant à la supériorité de l'ECP dans l'expectoration par rapport au sérum pour apprécier l'inflammation bronchique chez l'asthmatique et surtout son évolution sous traitement.

VI/ CONCLUSION

Même si l'expectoration induite est une technique toute récente d'exploration de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique, il n'en reste pas moins que d'énormes avancées ont été réalisées depuis 1992, tant sur le plan méthodologique qu'en matière de recherche clinique et fondamentale dans l'asthme.

Il est actuellement reconnu que cette méthode s'avère parfaitement bien tolérée, susceptible d'être utilisée chez tous les asthmatiques quelque soit leur état de sévérité et d'activité de la maladie à une seule exception près, à savoir un VEMS initial < 1 litre.

L'activation éosinophilique présente dans l'asthme est parfaitement mise en évidence par l'analyse cellulaire et biochimique de l'expectoration. Cette analyse permet même d'apporter des arguments biologiques au tableau clinique lors d'exacerbation de l'asthme. L'évolution de cette activité sous l'effet de traitement glucocorticoïdes peut être objectivé par un support biologique grâce à cette nouvelle méthode. Enfin, certains auteurs en font une méthode d'aide au diagnostic parfois difficile entre asthme et BPCO.

Chronic childhood asthma: Definition; epidemiology; pathophysiology

DEFINITION – Asthma is a chronic, inflammatory lung disease characterized by:

- Symptoms of cough, wheezing, dyspnea, and chest tightness that occur in paroxysms and are usually related to specific triggering events
- Airway narrowing that is partially or completely reversible
- Increased airways responsiveness to a variety of stimuli

This topic will provide an overview of the epidemiology and pathophysiology of chronic childhood asthma. The evaluation and treatment of chronic childhood asthma is discussed separately.

EPIDEMIOLOGY – Asthma is the most common chronic disease in childhood in first world countries. Recurrent asthma-like symptoms were reported in approximately 32 percent of preschool children in the United States and Europe . Epidemiologic data estimate that over six million children in the United States are diagnosed with asthma .

Data from the CDC-based National Center for Health Statistics show an increase in asthma prevalence from 1980 to 1996 of greater than 50 percent. The largest increase was seen in persons younger than 18 years. The CDC's 2003 National Health Interview Survey yielded a lifetime asthma prevalence of 12.5 percent and current asthma prevalence of 8.5 percent among children ≤ 18 years . Asthma attack rates in the previous 12 months and current asthma prevalence appear to have stabilized between 1996 and 2004.

Several hypotheses have been proposed to explain the increased frequency of asthma in all age groups, including:

- Improved hygiene resulting in less exposure to infectious pathogens and an imbalance in the normal immune response.
- Increased indoor air pollution brought on by energy efficient building construction and recycled air, increased nitrogen dioxide and other irritant gases, cigarette smoke, and/or increased allergens (especially cockroaches, cats, dust mites, molds)
- Increased incidence of early-onset respiratory viral infections.
- Enhanced host susceptibility (eg, more premature infants surviving with chronic lung disease)
- Congenitally small lungs due to maternal cigarette smoking.
- Increased awareness and recognition of asthma by patients and physicians

Risk factors – A number of epidemiologic factors are associated with an increased risk of developing asthma. These risk factors are discussed in detail separately, and include:

Locale – Urban dwellers are more likely than rural inhabitants to have asthma (7.1 versus 5.7 percent) . Asthma is more prevalent in the southern United States than the Midwest (11.8 versus 8.3 percent) .

Race/ethnicity – Differences in the prevalence of asthma have been noted across various racial and ethnic groups, including African-Americans (13.4 percent), Native Americans (12.3 percent), Mexican-Americans (2.7 percent), and American whites (9.7 percent) .

Socioeconomic status – Poor and disadvantaged children are more severely affected than affluent children. These differences are most pronounced in urban settings.

Social costs – The vast economic and social toll which asthma cumulatively exacts is illustrated by the following data:

- Two-thirds of the children with this disease suffer noticeable disability.
- Ten million school days are missed each year due to the disease.
- Childhood asthma is a major cause of parental work absenteeism .
- An estimated \$1.6 billion/yr (excluding medication costs) is spent to care for children with asthma .

NATURAL HISTORY – The natural history of childhood asthma is discussed separately. (section on Infants and children).

PATHOLOGY – The symptoms of asthma are due to airflow obstruction resulting from the cumulative effects of smooth muscle constriction around airways, airway wall edema, intraluminal mucus accumulation, inflammatory cell infiltration of the submucosa, and basement membrane thickening.

Patients with fatal asthma exhibit pronounced pathologic changes in the segmental and subsegmental bronchi, with involvement of the small airways down to, but usually sparing, the respiratory bronchioles. These abnormalities include:

- Thickening of the basement membrane due to type IV collagen deposition
- Desquamation of the epithelial lining with loss of ciliated cells and partial regeneration by goblet and squamous cells
- Mucosal edema
- Airway smooth muscle thickening, with hyperplasia and hypertrophy of myocytes
- Luminal plugging with inflammatory cells (eosinophils, lymphocytes, mast cells, neutrophils), sloughed epithelial cells, tenacious mucus, and plasma proteins
- Submucosal infiltration by inflammatory cells, with deposition of submucosal connective tissue

Similar but less extensive changes can be seen in the airways of asthmatics with less severe disease.

Many of these pathologic changes are reflected in the sputum. As examples, Charcot-Leyden crystals (eosinophil remnants), Curschmann's spirals (airway lumen casts of exudate), and Creola bodies (clumps of sloughed epithelial cells) can be found in the sputum of asthmatics . However, sputum analysis is rarely useful in children because most children swallow their sputum.

PHYSIOLOGY – The physiologic consequences of asthma follow a reduction in airway luminal diameter. The three defining components of asthmatic airflow obstruction are reversible bronchoconstriction, airway inflammation, and increased airways hyperresponsiveness to a variety of stimuli . The cascade of events leading to clinically recognizable asthma is complicated and not yet fully understood.

Reversible airflow obstruction and lung volumes – The physiologic hallmark of asthma is reduced expiratory airflow. Spirometry is the preferred method for the diagnosis of obstruction. Airflow obstruction is defined as FEV₁ of less than 80 percent predicted and a reduced FEV₁/FVC ratio of less than 65 percent.

Significant reversibility after administration of a short-acting bronchodilator is typically seen in asthma and is indicated by an increase in FEV₁ of ≥ 12 percent from baseline. Peak flow meters, though more widely available, are effort- and

technique-dependent. Therefore, they can be used in monitoring for signs of obstruction, but are unreliable for diagnostic purposes. (See "Evaluation and diagnosis of chronic asthma in children younger than 12 years").

Lung volumes, particularly the residual volume and total lung capacity, may also decrease significantly post-bronchodilator due to the reduction of gas trapping distal to narrowed airways (show figure 3). This phenomenon is called "volume shifting" and may occur in the absence of improvement in measured flow rates that are uncorrected for volume. However, when post-bronchodilator flow rates are corrected for lung volume, they are significantly better. Relief of air trapping may explain the subjective improvement reported by some patients after bronchodilator administration despite an absence of spirometric improvement .

Airway hyperresponsiveness – Airway hyperresponsiveness is a hallmark of asthma and one measure of its severity. Airway responsiveness is defined as the degree to which airways narrow in response to a nonspecific stimulus such as methacholine, cold air, or histamine [36] . Asthmatic airways are hyperresponsive, such that less methacholine is needed to induce airflow obstruction (show figure 4). (See "Bronchoprovocation testing"). Environmental triggers that increase airway responsiveness include viral upper respiratory infections [14] , allergens, and air pollutants.

The degree of increased airway responsiveness correlates with asthma severity in children. (See "Trigger control to enhance asthma management").

Nonspecific airways hyperresponsiveness (by criteria used for adults and older children) occurs in normal infants and lessens with age as the airways grow and increase in size [38,39] . Induced bronchoconstriction in babies is reproducible, reversible, and inhibited by pretreatment with beta agonists .

Airway inflammation – Chronic airway inflammation is now recognized as an important component of disease in even the most mildly symptomatic patients. The recognition that chronic inflammatory changes begin at the onset of asthma symptoms has resulted in increasing use of anti-inflammatory therapy. In fact, the mainstays of treatment for all forms of persistent asthma are the inhaled glucocorticoids (also called inhaled corticosteroids). (See "Controller medications in the management of chronic asthma in children younger than 12 years").

Inflammatory cells such as neutrophils, eosinophils, lymphocytes, and mast cells are abundant in asthmatic lungs. Multiple cytokines, including leukotrienes, have been found in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatics. IgE antibodies are also linked to progression of lung disease [41] . Research into the chronic inflammation of asthma is ongoing. The results hold promise in identifying new therapeutic targets for the disease.

Estimated prevalence of asthma, by persons who reported an asthma attack during the preceding 12 months, persons who reported having asthma during the preceding 12 months, and persons who reported current asthma - United States, 1980-2004 National Surveillance for Asthma-United States, 1980-2004. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2007; 56:1.

Estimated average annual prevalence percents for self-reported current asthma, by age, sex, race, ethnicity and poverty level - National Health Interview Survey, United States, 2001-2003

Characteristic	Total	Age, years									
		<18	18	0-4	5-14	15-34	15-19	20-24	25-34	35-64	65
Sex											
Male	6.2	9.6	4.9	6.8	11.1	6.3	8.9	6.4	4.7	4.5	4.6
Female	8.1	7.4	8.4	5.0	7.8	8.9	10.0	9.4	8.0	8.7	6.8
Race*											
White	6.9	7.7	6.7	4.4	8.8	7.5	9.2	8.0	6.3	6.6	5.8
Male	5.8	8.6	4.8	5.2	10.1	6.1	8.5	6.6	4.5	4.5	4.6
Female	8.0	6.8	8.4	3.6	7.5	8.9	9.8	9.4	8.1	8.7	6.7
Black	9.2	12.5	7.6	12.4	12.8	9.0	11.2	9.7	7.2	7.4	6.1
Male	8.2	14.0	5.2	12.8	15.4	7.3	10.5	6.9	5.2	4.6	3.8
Female	10.0	11.0	9.5	12.0	10.2	10.4	12.0	11.8	8.8	9.7	7.6
Other races NTA	6.8	8.9	5.7	7.1	9.5	6.6	9.4	5.5	5.8	5.4	6.7
Male	6.9	11.2	4.7	9.1	12.1	6.2	10.0	-	5.1	4.1	6.4
Female	6.7	6.5	6.7	5.0	6.9	7.0	8.7	6.2	6.6	6.7	7.0
Ethnicity											
Hispanic or Latino	5.4	7.0	4.6	5.2	7.7	4.9	7.3	4.2	4.0	4.8	5.2
Male	4.8	7.6	3.2	5.7	8.4	3.9	7.2	3.0	2.8	3.1	4.5
Female	6.1	6.3	6.0	4.7	6.9	5.9	7.4	5.4	5.4	6.5	5.7
Puerto Rican	14.5	18.7	12.4	10.7	21.5	14.4	21.0	13.2	11.6	12.1	13.0
Male	12.4	18.7	8.8	10.2	23.1	10.1	16.1	11.5	5.7	9.3	-
Female	16.6	18.7	15.7	11.2	19.8	18.9	26.6	14.9	17.2	14.6	15.8
Mexican	3.9	4.8	3.3	3.8	5.4	3.3	4.6	2.9	2.9	3.5	3.9
Male	3.4	5.4	2.2	4.3	5.8	2.8	4.5	2.7	2.0	2.2	3.0
Female	4.4	4.2	4.5	3.3	4.9	3.9	4.8	3.2	3.9	4.8	4.7
Not Hispanic or Latino	7.4	8.9	7.0	6.1	9.9	8.1	9.9	8.7	6.8	6.8	5.9
Male	6.4	10.1	5.1	7.0	11.7	6.7	9.3	7.2	5.1	4.6	4.6
Female	8.4	7.6	8.7	5.0	8.0	9.4	10.5	10.2	8.5	8.9	6.9
Ratio of family income to poverty threshold											
0-.99	10.3	11.1	9.8	10.2	11.1	9.5	11.6	9.5	7.8	11.2	8.8
1.00-2.49	7.9	8.5	7.6	6.9	9.1	7.9	9.0	8.2	7.1	7.9	7.1
2.50-4.49	6.8	7.7	6.5	3.9	9.2	7.4	8.9	8.0	6.4	6.3	5.2
4.50	6.4	8.0	6.0	3.8	9.5	6.9	9.1	7.4	5.9	6.1	4.3
Total	7.2	8.5	6.7	5.9	9.5	7.6	9.5	8.0	6.4	6.6	5.9

* Race categorized according to the 1997 revision of Statistical Policy Directive No. 15, Race and Ethnic Standards for Federal Statistics and Administrative Reporting. Race categories "white" and "black" are comprised of persons who indicated only a single race group. "Other races NTA (not tabulated above)" includes Asian, American Indian and Alaskan Native, Native Hawaiian and Other Pacific Islander,

persons reporting more than one race, and persons reporting their race as something other than those listed here or above.

The estimate is unreliable because the relative standard error of the estimate is 30-50 percent. For missing estimates, the relative standard error of the estimate exceeded 50 percent and the estimate was suppressed. All other relative standard errors are <30 percent.

The 1997 revision of Statistical Policy Directive No. 15, Race and Ethnic Standards for Federal Statistics and Administrative Reporting changed the ethnicity category name from "Hispanic" to "Hispanic or Latino," but the definition of persons in that category remained the same. "Puerto Rican" and "Mexican" are a subset of "Hispanic or Latino"; Mexican includes responses of Mexican and Mexican American.

Missing income responses were not imputed or included.

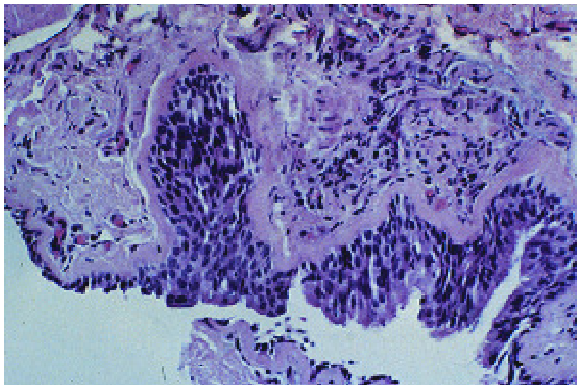
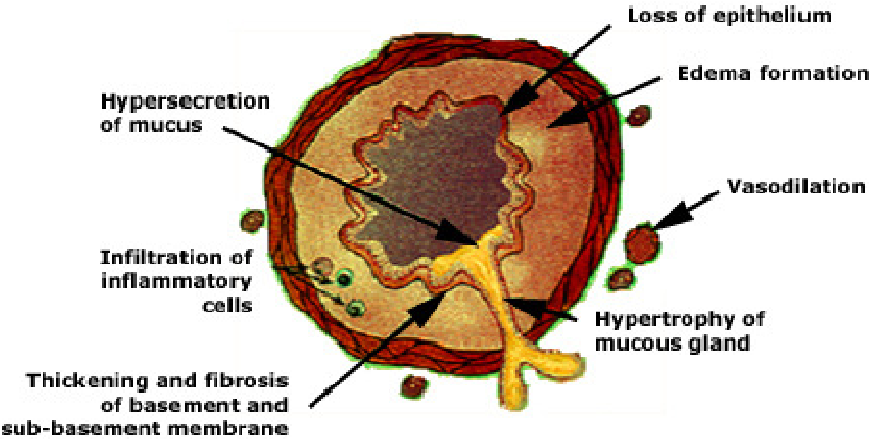
National Surveillance for Asthma-United States, 1980-2004. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2007; 56:1.

Airway morphology of asthma Airway wall inflammation, epithelial damage, and alterations in the mucus-secreting apparatus and the basement membrane are prominent features of airway pathology in asthma. Adapted from Wenzel, S. The role of inflammation in asthma. National Asthma Education and Prevention Program Monograph, 1993.

Histology of asthma Endobronchial biopsy taken from a six-year-old girl with severe, steroid-dependent asthma. The airway epithelium is heaped up in places, alternating with areas of squamous metaplasia. There is marked thickness of the basement membrane, and the underlying smooth muscle is hyperplastic with some fibrosis. There is little submucosal inflammation evident in this biopsy. Courtesy of Susan Brugman, MD and Leland Fan, MD.

Volume shifting Pulmonary function study of a 14 year old female with steroid-dependent asthma. Flows improve dramatically post-bronchodilator. In addition, there is a substantial improvement in the trapped gas as evidenced by the significant decrease in residual volume post-bronchodilator.

Normal and abnormal airway responsiveness The degree of airway constriction to an inhaled agonist (usually methacholine) defines airway responsiveness. Normal individuals can tolerate high doses of agonist before their airways constrict, whereas asthmatics demonstrate "hyperresponsive" airways by comparison. Certain stimuli (eg, viral infections, allergens, air pollutants) can increase airways responsiveness, while certain drugs (eg, corticosteroids, cromolyn sodium) and allergen avoidance can decrease it. Reproduced with permission from: Larsen, GL, N Engl J Med 1992; 326:1540. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society.



LS : Delivery of inhaled medication in children

INTRODUCTION – The delivery of aerosolized medication is an important component of treatment for many respiratory disorders, and is a critical aspect of asthma management in children. Corticosteroids, bronchodilators, antibiotics, and mucolytic agents can be administered via aerosol using a range of aerosol generating devices. In addition, as novel macromolecular medications are delivered via the respiratory tract for the treatment of both pulmonary and systemic disorders, indications for aerosol therapy will broaden.

The delivery of aerosolized medication to infants and children is complicated by anatomic and physiologic differences in their respiratory systems. Thus, a basic knowledge of the uses and limitations of aerosol delivery systems, the properties of effective aerosols, and the anatomic considerations affecting aerosol delivery in infants and children is essential to the optimal use of this therapeutic modality. An overview of the delivery of inhaled medication in children will be presented here; specific aspects of medication delivery using nebulizers, pressurized metered dose inhalers, and dry powder inhalers are discussed separately. .

Advantages of drug delivery by aerosols versus systemic drug delivery include:

- Delivery of agents directly to their sites of action decreases the dose required for therapeutic effect.
- Faster onset of action (compared to intravenous delivery) of bronchodilating medications allows more rapid reversal of acute bronchoconstriction.
- Reduced systemic bioavailability minimizes side effects.

Three types of aerosol delivery devices are widely employed in the management of children with respiratory disease:

- Nebulizers, which use a jet flow of driving gas or ultrasound to aerosolize medications
- Pressurized metered dose inhalers
- Dry powder inhalers

Specific issues related to the use of these devices are discussed separately.

Lung diseases managed using aerosol therapy – A wide range of pediatric disorders can be treated effectively using aerosol therapy as a central component of management. Examples include:

- Obstructive airway diseases, including asthma, congenital emphysema, bronchiectasis, and bronchiolitis
- Processes that result in acute upper airway obstruction, usually croup or postextubation upper airway edema
- Chronic lung diseases, including bronchopulmonary dysplasia and cystic fibrosis
- Infectious diseases, including *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (treatment and prophylaxis), respiratory syncytial virus infection, and some pulmonary fungal infections .

Less common indications for aerosol therapy include intractable cough, which may respond to inhaled lidocaine and administration of analgesia in the setting of palliative care, using inhaled morphine. In the future, aerosol delivery of gene constructs could be an important component of therapy for genetic diseases.

Properties of an ideal aerosol therapy device – The ideal aerosol delivery device varies depending on the medication to be administered and the clinical situation. To maximize the advantages of inhaled medications described above, the device selected should:

- Deliver an adequate dose of medication to the lungs
- Minimize oropharyngeal deposition and systemic side effects
- Match the needs of the patient
- Be simple for the patient to use
- Be cost effective

FACTORS AFFECTING DRUG DEPOSITION – A number of factors influence the ultimate amount of medication delivered to the appropriate anatomic region within the lung.

Properties of the device – Devices vary greatly in their efficiencies in delivering particles to the lungs. From 6 to 60 percent of the total dose of medication is delivered to the peripheral airways when these devices are used optimally.

Aerosol properties – Aerosol particles are characterized by their mass median aerodynamic diameter (MMAD) . Particles with a MMAD between 2 and 5 μm are optimal for deposition in the lower airway, and are deposited largely by inertial impaction with airway structures.

Particles with MMAD of 0.8 to 2 μm are optimal for alveolar deposition, which occurs largely as a result of gravitational sedimentation. Particles with a MMAD greater than 5 μm are deposited largely in the oropharynx, while those less than 1 μm generally are exhaled.

Properties of medication to be delivered – The ultimate effect of the dose is dependent on the site of deposition of the drug within the lung, the rate of drug clearance from the airway, and the site of action of the medication . To be effective, drugs must be able to withstand the shear forces required to generate the aerosol, and often must penetrate the mucous layer and airway mucosa to reach their target receptors or cells .

Disease state and ventilatory pattern – Anatomic and pathologic factors, as well as ventilatory patterns, alter the efficiency of aerosolized drug delivery. In diseases that are associated with decreased airway caliber, such as asthma, aerosol particles may be deposited in the central airways. In infants with acute bronchiolitis, the targeting of aerosol particles to the appropriate airways may be further compromised, with only 1.5 percent of aerosolized drug released from the nebulizer being deposited in the lung, and 0.6 percent penetrating to the peripheral airways .

Diseases causing mucous plugging or atelectasis, such as cystic fibrosis, may lead to reduction and marked heterogeneity in the distribution of particle deposition. Other factors such as tidal volume, breath-hold time, respiratory rate, and nose versus mouth breathing can dramatically alter the deposition of aerosolized particles in the lungs .

Patient technique, acceptance, and preference – Improper technique is a common cause for a suboptimal response to aerosolized medication, and poor understanding or acceptance may lead to noncompliance. Rapid inspiration may increase inertial impaction of droplets in the central airways and decrease lung delivery . Patient education is essential for the effective use of any aerosol delivery device . Further, patient factors such as weakness, severe arthritis or contractures, and altered mental status may mandate the use of specific delivery devices.

SPECIAL CONSIDERATIONS IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN – The deposition of medication in peripheral airways and alveoli is reduced in infants and young children, presumably due to their smaller airways, faster respiratory rates, and lower tidal volumes, which combine to lower the resident time of small particles in the airway.

Dose – There are data that suggest that drug deposition in children older than the age of 5 to 6 years is similar to that observed in adults, and that identical doses in children and adults result in similar plasma concentrations. In general, aerosol doses do not need to be decreased except possibly in very young children; however, it is probable that variability exists based on the specific medication and delivery device employed.

For children less than six months of age, the inspiratory flow rate may be exceeded by the output of the aerosol generating device, resulting in the loss of air entrainment and a higher concentration of drug in the aerosol. Overall, this effect can lead to a higher inhaled dose per kilogram of body weight in the infant less than six months of age, increasing the possibility of side effects.

Respiratory pattern – Crying markedly reduces aerosol delivery to the lungs, and in general, aerosols should not be administered to crying children. While normal tidal breathing results in the most efficient delivery to the airways, it is preferable to administer aerosols to sleeping infants and children as compared to those who are crying.

Breath-actuated devices and dry powder inhalers should be avoided in infants and toddlers, due to their inability to generate an adequate inspiratory flow rate to reliably aerosolize the medication.

Interface – The interface between the aerosol generating device and the patient is an important, and often overlooked, component of effective therapy. Whenever possible, administration of aerosols by a mouthpiece over a facemask is preferable due to improved drug delivery to the lungs by as much as twofold. However, delivery by facemasks or mouthpieces has been shown to provide similar clinical responses when administering bronchodilators in children with acute asthma or nebulized budesonide in chronic asthma .

Poor patient cooperation leads many parents to use blow-by techniques for aerosol delivery. However, removing the facemask just 1 cm from the face reduces the inspired dose by approximately 50 percent, and a 2 cm distance results in an 80 percent reduction . When a facemask is used, it should be placed snugly over the face.

The nose is an efficient filter for particles in aerosol; thus, when using a facemask, any nose breathing will be associated with increased deposition in the upper airway . This may lead to more systemic side effects, due to greater drug absorption from the upper airway. In addition, this can reduce drug efficacy because of decreased deposition in the lower respiratory tract .

Specific aspects of aerosolized medication delivery using nebulizers, metered dose inhalers, and dry powder inhalers are presented separately. and.

DPI: dry power inhaler; pMDI: pressurized metered-dose inhalers.

Reproduced with permission from: Rubin, BK, Fink, JB. Aerosol therapy for children. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7:175. Copyright © 2001 Elsevier Science (USA).

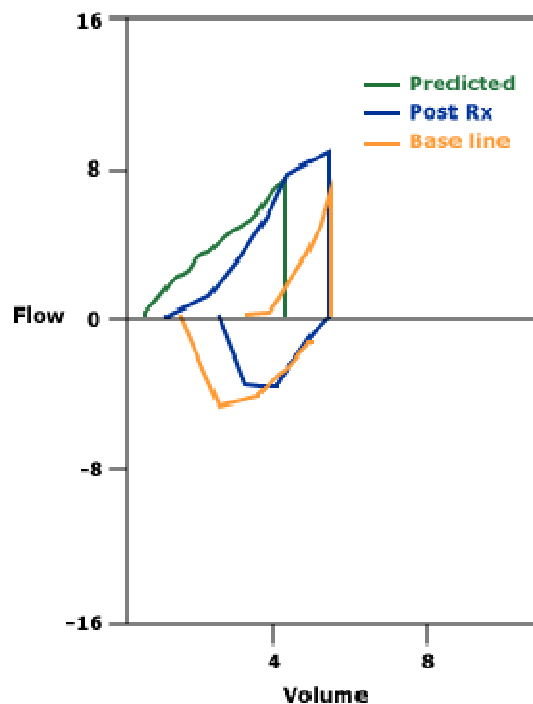
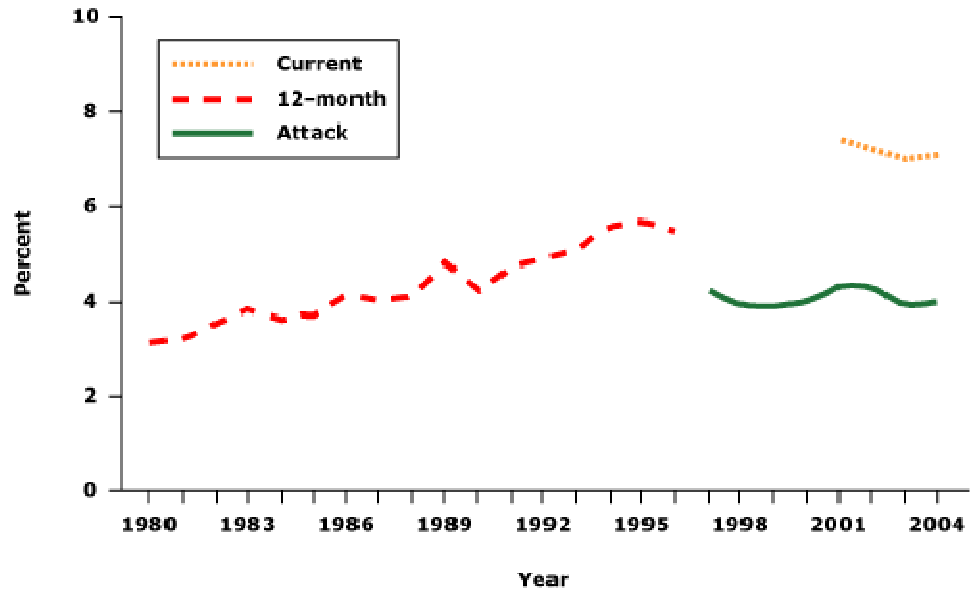
Advantages and disadvantages of various aerosol devices

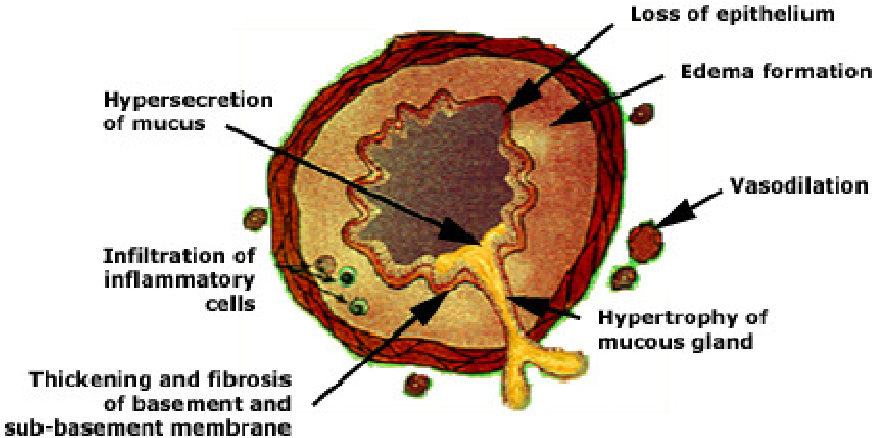
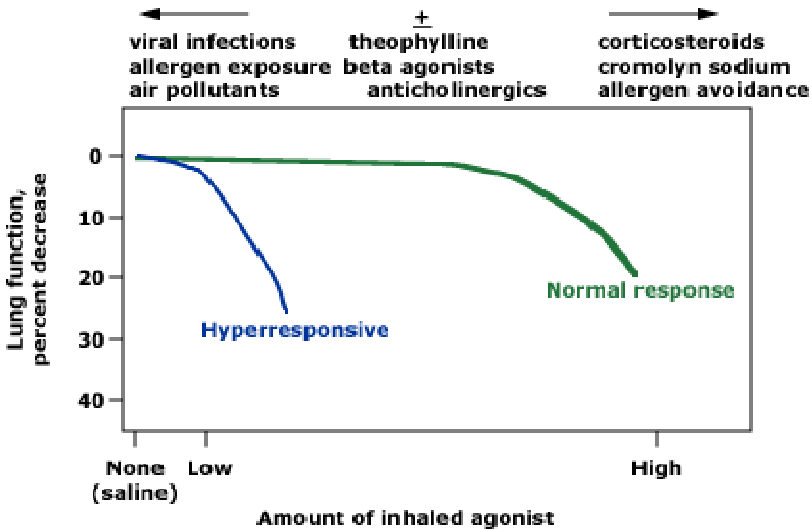
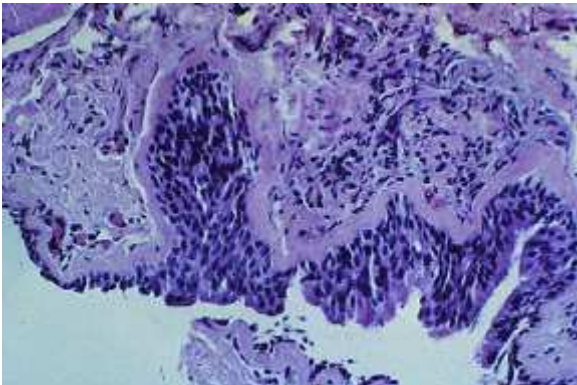
Type	Advantages	Disadvantages
Jet nebulizer	<ul style="list-style-type: none"> Patient coordination not required High doses possible No CFC release 	<ul style="list-style-type: none"> Expensive Not portable - pressurized gas source required More time required Contamination possible Device preparation required before treatment Not all medications available Less efficient than other devices (dead volume loss)
Ultrasonic nebulizer	<ul style="list-style-type: none"> Patient coordination not required High doses possible No CFC release Small dead volume Quiet No drug loss during exhalation Faster delivery than jet nebulizer Convenient Less expensive than nebulizer Portable 	<ul style="list-style-type: none"> Expensive Contamination possible Prone to malfunction Not all medication available Device preparation required before treatment
Metered-dose inhaler	<ul style="list-style-type: none"> More efficient than nebulizer No drug preparation required Difficult to contaminate 	<ul style="list-style-type: none"> Patient coordination essential Patient actuation required Large pharyngeal deposition Difficult to deliver high doses Many use CFC propellants Not all medications available
Metered-dose inhaler with holding chamber	<ul style="list-style-type: none"> Less patient coordination required Less pharyngeal deposition 	<ul style="list-style-type: none"> More complex for some patients More expensive than MDI alone Less portable than MDI alone
Dry powder inhaler	<ul style="list-style-type: none"> Less patient coordination required Convenient Breath-hold not required Propellant not required Portable Breath-actuated 	<ul style="list-style-type: none"> Requires moderate to high inspiratory flow Some units are single dose Can result in high pharyngeal deposition Not all medications available Difficult to deliver high doses

CFC: chlorofluorocarbon; MDI: metered-dose inhaler.

From Consensus Statement: Aerosols and Delivery Devices. Respir Care 2000; 45:589.

Quelques images concernant le spectre atshmatique: prévalence, courbes typiques d'asthmatique spontané, traité et comparaison avec la « prédiction », la réaction inflammatoire endothéliale, l'effet de différents traitements, une coupe bronchique chez l'asthmatique.





LS : Genetics of asthma

INTRODUCTION – Asthma is a condition that likely results from complex interactions between multiple genetic and environmental influences. Studies of twins and of families of asthmatic individuals have shown that asthma occurs in a pattern consistent with heritable factors. There are clearly components of the asthma phenotype that appear strongly heritable, although these inherited components do not follow the simple Mendelian pattern that is seen in monogenic disorders such as cystic fibrosis, and the specific genes responsible for these inherited components have yet to be identified.

The genetics of asthma will be reviewed here; epidemiology and risk factors are discussed separately.

ISSUES IN STUDYING ASTHMA GENETICS – Human and animal data currently suggest that the syndrome of asthma is likely transmitted by multiple genes. In addition, different genes in different individuals may lead to the same phenotype (locus heterogeneity), and multiple genes acting in the same individual (oligogenic or polygenic inheritance) may culminate in expression of the asthma phenotype. Some genes may influence the development of asthma, while others modify asthma severity or the patient's response to therapy. Finally, interactions between genetic factors and environmental influences provide another layer of complexity.

Exploration of the genetics of asthma has also been hampered by the fact that there is no "gold standard" diagnostic test for asthma, and the clinical diagnosis is inconsistently applied. To circumvent these issues, investigators have studied the distribution of asthma-related traits, including bronchial hyperresponsiveness and measures of atopy (eg, total serum IgE levels, skin test reactivity), in addition to the presence or absence of an asthma diagnosis.

GENETIC TECHNIQUES – Three main strategies are being employed to identify the genetic factors that predispose to the development of asthma:

- Linkage analysis in families with asthma
- Case-control or family-based association studies
- Animal models of asthma traits

Linkage analysis – Linkage analysis includes a variety of statistical approaches designed to determine if a particular region of the genome cosegregates during meiosis with a postulated disease gene.

The area of the genome in question is identified with a polymorphic DNA marker. The degree of cosegregation reflects the proximity of the marker and the candidate gene. Complete pedigrees or pairs of relatives may be used in the analysis. This technique has been the method of choice for investigating simple Mendelian traits, particularly when prior evidence for linkage is lacking. For asthma and asthma-related traits, more than a dozen linkage studies have been performed, and at least 10 regions have been identified as containing candidate genes potentially related to asthma.

A genome-wide linkage approach can be used for screening and followed by positional cloning, in which fine-mapping is performed using additional markers in and around a locus of interest.

Six novel genes have been identified using positional cloning, three of which may exert their effects within the mucosa and are associated with the bronchial epithelium. Others may impact the lung architecture or function, or interact with inflammatory cytokines.

Dipeptidyl peptidase X – Dipeptidyl peptidase X, or DPP10, is localized on chromosome 2q14 in the Interleukin 1 (IL1) gene cluster, where four previous genome-wide linkage studies and two murine studies have reported evidence for linkage. A study in the United Kingdom sequenced the surrounding region of this locus and constructed a comprehensive, high-density, single-nucleotide polymorphism (SNP) linkage disequilibrium (LD) map. Significant associations between SNPs in DPP10 and asthma were identified in two large panels of families selected for asthma (English and German).

ADAM33 – A genome-wide linkage study in a large group of English families found evidence for linkage to chromosome 20p13. A gene encoding 'A disintegrin and metallopeptidase domain 33', or ADAM33, was identified as being significantly associated with asthma following positional cloning and genotyping of 135 polymorphisms in 23 genes. ADAM33 is part of a family of proteins that are membrane-anchored metalloproteases with diverse functions, including the shedding of cell-surface proteins such as cytokines and cytokine receptors. ADAM33 immunostaining was significantly greater in the lungs of patients with severe asthma, compared to those with mild or no asthma.

GPRA – The first published genome-wide linkage scan in asthma suggested chromosome 7p; this finding was replicated in Finnish and Canadian families and then confirmed in West Australian families. Positional cloning in this region identified an orphan G protein-coupled receptor named GPRA (G protein-coupled receptor for asthma susceptibility), which was significantly associated with asthma in 103 case-parent trios from Finland and replicated the association in Canadian families.

Unfortunately, the successful identification of candidate genes from linkage studies is limited and linkage of the implicated loci with asthma is not always possible.

Association studies – With the sequencing of the human genome, the opportunity to genotype markers directly in genes of interest has been greatly expanded.

Polymorphisms have been identified in the ~20,000 to 25,000 genes across the 3 billion chemical base pairs that make up human DNA. Association studies determine the relationship between certain disease characteristics and the presence of specific forms (referred to as alleles) of a particular DNA marker. Allelic association studies can be performed in unrelated individuals (cases versus controls) or in families of affected individuals (in which non-transmitted alleles are compared to transmitted alleles). Allelic association studies have provided additional evidence supporting the role of several candidate gene regions in asthma.

The Genetic Association Database (GAD), a public archive of published gene-based genetic association studies available online, contains data from over 500 published genetic association studies on asthma. Perhaps the most extensive review of asthma association studies to date identified 25 genes that have been associated with asthma or an associated phenotype, which have been replicated in six or more populations, with an additional 54 genes associated in two to five populations:

- One of the most replicated associations has been a functional polymorphism in the promoter region of the CD14 gene.

- Other candidates include several of the HLA genes, the gene encoding the high affinity IgE receptor (FCepsilonR1B), and the ADAM33 gene identified through positional cloning.
- A novel gene, ORMDL3, which encodes a transmembrane protein linked to the endoplasmic reticulum, has been identified in association with childhood asthma.

Most DNA markers that have been used in linkage and association studies are of uncertain functional significance, although genetic variants with known in vitro biochemical effects have also been examined. Most attention has focused upon the genes that encode the beta-2 adrenergic receptor and the interleukin-4 receptor. Beta-2 adrenergic receptor gene – The gene encoding the beta-2 adrenergic receptor is situated on chromosome 5q31. The protein is a member of the large family of G-protein coupled, 7 transmembrane-spanning domain receptors, and is expressed on a variety of cell types in the lung, including airway smooth muscle and epithelial cells, vascular endothelium, and inflammatory cells such as mast cells, eosinophils, and lymphocytes.

Genetic variations in the beta-2 adrenergic receptor gene are associated with differential in vivo airway hyperresponsiveness and in vitro responses to beta agonist stimulation. As examples, individuals who are homozygous for the Gly16 form of the beta-2 adrenergic receptor gene have attenuated responses and more rapid tachyphylaxis to adrenergic bronchodilator medications than do those with the wild-type, homozygous Arg16 form of the gene.

However, the clinical significance of identified beta-2 adrenergic receptor polymorphisms remains unclear. There is evidence for beta-2 adrenergic receptor dysfunction in nocturnal asthma, and polymorphic forms of the receptor are associated with IgE variability; however, polymorphisms do not increase the risk of developing asthma per se. Further study may clarify the precise role of beta receptor dysfunction in the genesis and course of asthma. At present, however, beta-2 adrenergic receptor polymorphisms alone cannot explain the presence or absence of clinical asthma.

Two studies suggest that knowledge of the genotype at the 16th amino acid of the beta-2-adrenergic receptor can be of value in predicting the response to regularly scheduled treatment with inhaled albuterol. Both were retrospective analyses of completed studies of beta agonists stratified by genotype.

- In the first, the Asthma Clinical Research Network reanalyzed the results of its previously reported trial of the regularly scheduled use of albuterol in patients with mild asthma. They found that patients harboring the Arg/Arg genotype at this locus had a decrease in morning peak flow rates with regularly scheduled inhaled albuterol treatment. In contrast, if patients with the Arg/Arg genotype or the Gly/Gly genotype were treated only on an "as needed" basis, there was no decrease in morning peak flow. There were no other treatment related effects noted.
- A second study used genotype to stratify the results of a previously reported trial comparing the regularly scheduled use of albuterol and salmeterol. The investigators found that patients with the Arg/Arg genotype had an increased frequency of asthma exacerbations during the regularly scheduled treatment with albuterol compared to the frequency of exacerbations while treated with inhaled placebo. Although these data suggest a genotype stratified effect on the regularly scheduled use of inhaled albuterol, data from prospective trials are needed before practice is changed.

Interleukin-4 receptor gene – An initial case-control study reported an association between a polymorphic variant in the interleukin-4 (IL-4) receptor and atopy (-589C/T), which was defined as an elevated level of total or specific IgE. In vitro studies demonstrated that peripheral blood mononuclear cells from individuals heterozygous for the mutant allele had a two-fold elevation in the expression of CD23 (the low affinity IgE receptor) in response to IL-4, while individuals homozygous for the mutant allele had a three-fold elevation in CD23 expression in response to IL-4. These results have been extensively replicated in other populations and in family-based association studies (which are not susceptible to false positive associations based upon population stratification) both for asthma and associated phenotypes such as elevated total serum IgE and FEV1.

Acid mammalian chitinase – Chitinases are enzymes that cleave chitin, a polysaccharide contained in many human parasites. Acid mammalian chitinase (AMCase) is increased in a mouse model of bronchial asthma and its inhibition is associated with lower eosinophil counts, reduced bronchial activity, and decreased T helper type-2 inflammation. There is increasing evidence that AMCase may also play a role in the pathogenesis of human asthma:

- AMCase is highly expressed in the lungs of humans with asthma, but not in healthy lungs
- Genotyping 322 children with asthma, 270 adult controls, and 565 control children using restriction fragment length polymorphisms revealed that AMCase polymorphisms were associated with asthma

Animal models – Certain animal models of asthma either naturally manifest an asthma phenotype or can be manipulated to express certain aspects of asthma. Data for linkage analysis are obtained by examining the phenotypic expression of asthma traits in animals bred from two progenitor strains that differ substantially in expression of this trait. Various murine strains have been employed most commonly as mammalian models of asthma-related traits.

One study examined the variation in airway responsiveness to infused methacholine among various inbred mouse strains. Linkage analysis performed with the progeny of crosses between a highly responsive strain and a relatively unresponsive strain identified three regions of the mouse genome linked to the phenotypic trait of airway hyperresponsiveness. However, no specific genetic determinants have yet been identified with such animal models.

ETHNIC DIVERSITY – Studies of asthma genetics have not adequately sampled the diverse human populations afflicted with asthma. One review revealed that genetic studies in white populations (ie, of northern and western European ancestry) represented 60 percent of the association studies reported from 1987 to 2005; conversely, there were only 25 studies (3 percent) of African-based populations and 41 studies of Hispanic populations. These minority populations are clearly underrepresented, despite the fact that they suffer disproportionately from asthma morbidity and mortality.

Certain allelic variants in allergic response candidate genes are more common in people of non-European descent. Also, the 'wildtype' allele, rather than the variant, confers risk of the trait in some cases. As an example, the functional variant T allele at position -260 in the CD14 gene has been associated with lower total IgE levels and less severe asthma. These studies suggest that polymorphisms may explain, at least in part, the marked disparities observed in risk for allergic asthma in certain populations.

FUTURE STRATEGIES – Data readily available from the International HapMap Project, combined with more accurate approaches in selecting genetic markers that capture most of the common variation in the human genome, have paved the way for the next step in gene hunting, called 'genome-wide association' studies. In genome-wide association studies, a dense panel of genetic markers that represents the most common genetic variation across the entire genome (half a million markers or more) are genotyped in a single population. By screening these panels, it is assumed that many more risk polymorphisms will be identified than what could be accomplished using a conventional, candidate gene-based approach, and in a much shorter timeframe than that required for a positional cloning approach. This is because candidate gene studies are only as good as the hypothesis upon which they are based, and if the biological hypothesis is inaccurate, or if the physiological defects are unknown, the candidate gene approach will not be successful.

SUMMARY – Asthma is a syndrome that is passed down through families in complex patterns. There are clearly components of the asthma phenotype that are heritable, although the genes responsible for these inherited components have yet to be identified.

- Asthma may arise from different genes in different individuals leading to the same phenotype, multiple genes acting in the same individual to produce the phenotype, and complex interactions between environmental factors and a patient's underlying genetics. In addition, there may be asthma pathogenesis genes, asthma severity modifying genes, and asthma treatment modifying genes. The study of asthma genetics is further complicated by the lack of a "gold standard" diagnostic test for asthma.
- The three main strategies currently used to identify the genetic factors that predispose to the development of asthma are linkage analysis in families with asthma, case-control or family-based association studies, and animal models of asthma traits.
- Linkage analysis is a statistical technique used to identify regions of the genome that cosegregate during meiosis with a postulated disease gene. A small number of candidate genes of uncertain function, including DPP10, ADAM33, and GPRA, have been identified by linkage analysis.
- Association studies determine the relationship between certain disease characteristics and the presence of specific alleles of a particular DNA marker. Genes that encode the beta-2 adrenergic receptor and the interleukin-4 receptor have been identified as possibly important using this technique.
- Certain groups of people, such as African-based and Hispanic populations, have been underrepresented in asthma genetics research, despite the fact that they suffer disproportionately from asthma morbidity and mortality.

LS: Immunotherapy in the treatment of asthma

INTRODUCTION – Immunotherapy (or desensitization) involves the injection of allergen extracts in an attempt to induce immunologic tolerance. The technique was introduced for the treatment of seasonal hay fever in 1911, and by 1925 successful treatment of asthma using immunotherapy was reported by several authors; the initial rationale was to immunize patients against the effects of "pollen toxin." Over the last 70 years, many different explanations for the effects of the treatment have been proposed, including an increase in IgG "blocking antibodies," the generation of suppressor T-cell clones, immune deviation from the TH2 to TH1 phenotype, and the production of some form of T-cell tolerance. The technique and suitability of immunotherapy in the treatment of asthma is presented here. Pharmacotherapy and allergen avoidance in asthmatic patients are discussed separately.

The role of immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis and allergic conjunctivitis is discussed elsewhere.

INDICATIONS – The criteria for initiating immunotherapy in patients with asthma vary considerably in different centers, but less than 10 percent of all patients with asthma are receiving injections. In general, immunotherapy is not considered first line treatment.

Most patients with mild persistent or mild intermittent asthma can be controlled with a combination of medications and allergen avoidance. The group of patients in whom immunotherapy can produce major improvements in control are those with persistent asthma which is not well controlled with inhaled drugs or requires treatment three times or more per day. In particular, allergic patients who have persistent or seasonal nasal symptoms as well as asthma appear to benefit most. Immunotherapy can be a significantly less expensive approach to treatment in patients who otherwise require both nasal and pulmonary metered dose inhalers. Patients with unstable or steroid-dependent asthma, particularly those who have had severe episodes requiring hospitalization or intubation in the previous six months, are considered at greater risk for severe reactions and therefore are generally not administered immunotherapy.

Immunotherapy should be considered if the following criteria are fulfilled:

- There is clear evidence of a relationship between symptoms and exposure to an unavoidable allergen to which the patient is sensitive
- Symptoms occur all year or during a major portion of the year
- There is difficulty controlling symptoms with pharmacologic management either because the medication is ineffective, multiple medications are required, or the patient is not accepting of medication.

An essential requirement for immunotherapy is that patients receive regular injections. Therefore the emotional and personal stability of the patient is an important criterion for recommending treatment. Students, persons working two jobs, patients who are dependent upon others for transportation, and most individuals living in poverty are less likely to comply with treatment. Repeatedly missing injections and having to make up doses makes it more difficult to achieve maintenance and is generally associated with less efficacy.

TECHNIQUE – Immunotherapy is not comparable to normal forms of immunization, in that patients are already immune and injections must be continued at regular

intervals. Immunotherapy for allergic diseases is also different because the "immunization" is given to patients who have existing immediate hypersensitivity. Evaluation of sensitization is an essential prerequisite for treatment. This can be achieved either by serum assays of IgE antibodies or by skin testing. Most specialists prefer skin testing for the following reasons:

- The response of the skin to the allergen extract provides not only evidence of sensitization but also some data on the probable response to future injections because the same source of allergen is generally used for skin testing and injections.
- Skin testing on the arms allows the patient to see specific responses and to learn about their relevance.
- Skin testing presents an opportunity to educate the patient about possible reactions to future injections and to reinforce the necessity of proper precautions.

The use of serum assays for IgE antibodies (radioallergosorbent test or RAST) is an alternative method for defining sensitization. These assays are reliable for common allergens such as dust mites, cat, dog, *Alternaria*, grass pollen, tree pollen, and ragweed pollen. These in vitro assays can provide some quantitative information about the level of sensitization of the patient, but the correlation between serum antibodies and subsequent reactions to immunotherapy injections is inexact because the extracts used for in vitro assays are not identical to those used for immunotherapy. As an example, the *Cladosporium* extracts used for skin testing and immunotherapy are not antigenically the same as those used for in vitro assays.

Standardization – Standardization of allergen extracts has been attempted since 1920, when standard dosage units were first proposed by Noon. In 1995, the United States Food and Drug Administration adopted the biological allergy unit (BAU), based upon skin reactivity of a group of patients who are (somewhat circularly) defined as allergic on the basis of their skin reactivity. This measurement system makes it difficult to compare the dose-response relationships of different allergens. Batch to batch standardization of extracts is carried out with RAST inhibition but is difficult to regulate precisely because it uses serum derived from different allergic patients.

In contrast, many countries other than the United States are adopting direct measurement of major allergen content as the most reliable technique for standardizing extracts. Measurement of major allergen content offers the advantage that the potency of extracts used in successful trials can be compared and can form the basis of subsequent treatment plans. Analysis of multiple controlled trials suggests that a maintenance dose containing between 1 and 10 mcg of major allergen is associated with successful treatment.

Currently, greater than 95 percent of immunotherapy in the United States is given with aqueous extracts of allergen. Many other forms of extract have been used in other parts of the world, including glutaraldehyde modified "allergoids," peptides which react with T cells, polyethylene glycol-treated allergens, and alum-precipitated allergen, but these preparations do not offer definite advantages over the aqueous forms.

Dose – Standard practice in the United States involves initiating immunotherapy with low dose dilutions of 1 BAU or 10 PNU (protein nitrogen units). The dosage is increased progressively at intervals of 3 to 14 days. There are several approaches to shortening the process, including inpatient rapid escalation protocols that are

used in Europe but not the United States, or the use of more frequent injections. One approach is to give two injections per visit over one hour, once to twice per week. With this type of regime, one can begin to use full strength extract in approximately one month. The volume of full strength extract is then increased at approximately one-week intervals.

For perennial allergens such as dust mite, animal dander, and molds, most practitioners build up to maintenance dosage (eg, 0.55 mL for mite) administered every two weeks. Although there are seasonal variations in mite and mold exposure, the dosage generally is not adjusted seasonally. On the other hand, most clinicians adjust the dosage of pollen extracts, with a dose escalation prior to pollen season, a modest reduction during the season, and a lower dose for the remainder of the year.

Duration – The length of treatment with immunotherapy is not well defined and depends to a large degree upon the response of an individual patient. Three years is considered a normal course of treatment, but it is important to recognize that this duration is not based upon controlled data. Some individuals experience such subjective improvement that they do not wish to risk stopping the treatment. It is not unusual for patients who have had severe rhinitis symptoms, either with or without asthma, to continue treatment for 10 years or more.

The initial response to treatment requires 3 to 12 months, and all patients should be reevaluated for continuing treatment at 1 year. Deterioration of the patient's condition at any time should prompt adjustment of immunotherapy dosage and reevaluation of the continuation of treatment. In studies of the nasal response to immunotherapy, immunologic changes such as progressive decreases in serum IgE and in late skin test reactivity can continue over 2 years or more.

Among patients who improve with immunotherapy, approximately one-third will experience a prolonged remission after stopping treatment, one-third will remain in remission for 6 to 12 months, and one-third will relapse more rapidly. At present, there is no method of reliably predicting which patients will remain in remission; neither skin tests nor serum IgG antibodies, local antibody production, or in vitro T-cell responses have been demonstrated to predict outcomes after the cessation of treatment.

SAFETY – Administering injections of proteins to an allergic patient always carries the risk of inducing an adverse reaction. While minor reactions are common, severe reactions to immunotherapy are rare; fatalities occur in less than one per million injections. Most severe reactions involve classical anaphylaxis with hives, laryngeal edema, and/or a fall in blood pressure. However, patients with asthma may undergo a rapid exacerbation of airflow obstruction, which is extremely unusual among individuals who do not have asthma. Analysis of these reactions strongly suggests that patients with brittle, unstable, or steroid-dependent asthma are at increased risk of severe reactions. Such patients should generally be excluded from receiving immunotherapy.

The primary precautions to reduce the risk of anaphylaxis include gradual escalation of dosage, appropriate selection of patients, education about warning symptoms, and ensuring that all personnel in the clinic are aware of worrisome symptoms and appropriate treatment. It is essential that patients wait at least 20 minutes following an injection. In addition, all staff need to be aware that any new symptom in the period following an injection should be grounds for closer and more prolonged observation. All clinics that give allergen injections should be equipped

with epinephrine, parenteral glucocorticoids, aminophylline, intravenous fluids, and equipment for intubation, nebulizer administration, and intravenous access. Patients with asthma are no more likely to experience anaphylactic reactions than other patients, but anaphylaxis in an asthmatic may be more difficult to manage. Asthmatics should undergo measurement of peak flow rates prior to injections, and injections should be withheld if there is clinical or peak flow evidence of an exacerbation. Following immunotherapy, patients with asthma should undergo a longer period of observation after injections (30 minutes).

Immunotherapy can cause both acute and delayed exacerbation of allergic disease, including asthma, rhinitis, and atopic dermatitis. Thus, patients should be encouraged to report any deterioration in these conditions after immunotherapy is begun. There is a slightly increased risk of reactions as the dose is increased; for this reason, immunotherapy is generally not started nor the dose increased during pregnancy. However, immunotherapy at maintenance doses is generally continued in women who become pregnant.

EFFICACY – Patients with asthma often report marked improvement of both their nasal and chest symptoms on immunotherapy. However, controlled trials have not been consistently positive, and two large trials have given differing results.

- In a study on seasonal asthma among 77 ragweed allergic patients, immunotherapy with aqueous ragweed extract was given for 2 years. Rates of medication usage and mean peak expiratory flow rates improved over the first year of treatment. The effect was less in the second year, but this appeared to be primarily related to patients dropping out of the study.
- In a randomized study of 121 allergic children with asthma, patients received immunotherapy with up to 7 allergens or placebo. The results over 18 months showed no significant effect on asthma. However, there were several major problems with the study design: (1) the patients in both placebo and control groups were given extensive education on avoidance as well as encouragement about compliance with inhaled medicines; (2) the allergen mixture combined mold extracts with other antigens, which has been shown to decrease potency; and (3) sensitization to animal dander was not treated. In this study, both groups of patients did very well, which reduced the chances of a significant result.

A number of studies have demonstrated improvement of asthma symptoms in patients treated with immunotherapy. The strongest data relate to immunotherapy with dust mite allergens, and successful trials have also been reported with immunotherapy using cockroach, cat, dog, and mold antigens.

A 1995 meta-analysis incorporating 20 randomized, placebo-controlled trials involving a total of 426 patients found an odds ratio of symptomatic improvement with immunotherapy of 3.2 (95% CI 2.2-4.9) and an odds ratio of medication reduction with dust mite immunotherapy of 4.2 (95% CI 2.2-7.9). As with all conclusions from meta-analysis, the results must be interpreted cautiously because of the potential role of publication bias (ie, nonpublication of negative trials). This meta-analysis was revised in 2003 by the same authors, including evaluation of 20 new studies. The results showed highly significant effects favoring immunotherapy in symptoms, non-specific bronchial hyperreactivity, and risk of symptom deterioration.

Other forms of immunotherapy – In Europe most immunotherapy is carried out with alum precipitated extracts, allergoids, or by the sublingual route. The revised meta-analysis mentioned above included successful studies with both injected and

sublingual immunotherapy. Sublingual immunotherapy appears to be effective, although the doses used in various studies have differed greatly and approximately one third of randomized, double-blind, placebo-controlled trials failed to show efficacy. Currently, there are no FDA approved allergoids for use in subcutaneous immunotherapy, or extracts for sublingual immunotherapy available to patient in the United States.

RECOMMENDATIONS – The precise role of immunotherapy in asthma remains somewhat controversial. It appears most useful in patients with seasonal asthma and in patients with asthma and concomitant allergic rhinitis, and may also be useful in improving symptom control and decreasing medication use in some patients with allergic asthma without rhinitis. The choice of patients, selection and administration of extracts, and monitoring of treatment responses are specialized activities that should be performed by individuals with training in allergy and clinical immunology. With sensible precautions, immunotherapy is safe and can provide an important element in the management of allergic patients whose treatment is otherwise problematic.

Partial list of allergens used for immunotherapy (IT) for asthma

	Purchased strength*	Maximum concentration for IT
Dust mite (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>D. farinae</i>)	10,000 AU or 30,000 AU	500 AU/mL
Cat	10,000 BAU	1,000 BAU/mL
Dog	20,000 PNU	5,000 PNU/mL
Alternaria	1/10 w/v	1/10 w/v
Grass mix	100,000 BAU	20,000 BAU/mL
Ragweed	20,000 PNU	20,000 PNU/mL

* Prick skin test carried out with full strength extract except for mite and grass, which are diluted 2-fold to 5-fold.

Units defined by the Center for Biologics Evaluation and Research of the FDA: AU = allergy units; BAU = biological allergy units.

Traditional units: w/v = weight to volume; PNU = protein nitrogen units.

Immunotherapy protocol for cat allergen (volumes in mL)

Vial #1:*	1 BAU 0.05; 0.15; 0.25; 0.35; 0.45; 0.55; q 3-7 days
Vial #2:	10 BAU 0.05; 0.15; 0.25; 0.35; 0.45; 0.55; q 3-7 days
Vial #3:	100 BAU 0.05; 0.15; 0.25; 0.35; 0.45; 0.55; q 3-7 days
Vial #4	1000 BAU 0.05; 0.15; 0.25; 0.35; q 7-14 days

Maintenance dose 0.35 q 14 days

* Extracts are commonly mixed, and some patients have more than one vial.

Subcutaneous injections using a 26 gauge needle and 1.0 mL syringe. If patients react with swelling of 8 mm then dose is repeated; a swelling of 15 mm requires a reduction in dose; if repeated reactions occur, doses may need to be increased

by 0.05 mL increments.

Maintenance doses are co-dependent on the ability of the patient to tolerate dosage and may vary from 0.25-0.55 mL.

Inpatient management of acute asthma exacerbations in children

INTRODUCTION –

More than 6 million children in the United States have asthma, which accounts for more than 200,000 hospitalizations each year. Although exacerbations are common, most can be managed successfully at home. Children with severe exacerbations or those who fail to improve with outpatient therapy need to be admitted to the hospital.

Inpatient management of acute asthma exacerbation in children will be discussed here. Outpatient and intensive care unit (ICU) management are discussed separately.

OVERVIEW –

Most children who require admission for asthma are initially treated in the emergency department (ED); some are admitted directly from clinicians' offices. Outpatient management of asthma exacerbation is discussed separately.

Criteria for admission – Children who require beta 2-agonist therapy more often than every two to three hours, have not improved after administration of systemic glucocorticoids, or who require supplemental oxygen need to be admitted to the hospital. Other factors that may necessitate hospitalization include:

- A history of rapid progression of severity in past exacerbations
- Poor adherence with outpatient medication regimen
- Inadequate access to medical care
- Poor social support system at home

Management approach – Inpatient treatment is typically a continuation of therapies and monitoring that have been started in the ED. Before arrival to the inpatient unit, patients usually have received several albuterol treatments (with or without ipratropium bromide), systemic glucocorticoids, and, when necessary, supplemental oxygen.

Communication between the providers in the ED and those caring for the patient in the hospital is essential to ensure that treatments ordered in the ED are not missed or duplicated during the transfer of care.

Inpatient therapy consists of:

- Inhaled beta 2-agonists, administered continuously or every two to four hours, depending upon the patient's degree of illness.
- Systemic glucocorticoids.
- Supplemental oxygen as necessary to maintain oxygen saturation ≥ 92 percent.
- Asthma education.
- Initiation or adjustment of controller agents, based upon classification of severity and/or control.

Planning for discharge begins at the time of admission. The patient's and family's understanding of asthma, including signs and symptoms, triggers, medications, and self-monitoring should be assessed so that appropriate education can be provided. For patients newly diagnosed with asthma, it is important to anticipate the need for medication equipment, such as a nebulizer or spacer, so that it can be delivered to the family and they can learn how to use it before the child is discharged.

STANDARD THERAPIES –

Expert guidelines state that standard asthma treatment should include short-acting beta 2-agonists, systemic glucocorticoids, and supplemental oxygen.

Short-acting beta 2-agonists – We recommend that children who are admitted to the hospital with acute asthma exacerbation receive therapy with inhaled short-acting beta 2-agonists (SABA, eg albuterol, salbutamol).

Administration –

Inhaled beta 2-agonists, most commonly albuterol, can be administered continuously or intermittently (via nebulizer or metered dose-inhaler [MDI] with spacer). Children with moderate exacerbations usually require inhaled SABA every one to three hours. At our institution, children who require inhaled SABA more often than every three hours receive continuous administration. However, some hospitals only permit continuous administration in the ICU. Delivery systems for SABA are discussed separately.

All nebulized treatments should be given with oxygen (generally at a flow rate of 6 to 8 L/min) rather than with compressed air.

Dose –

The National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) has published doses for common medications used during asthma exacerbation.

Weight-based dosing of inhaled medications may not be appropriate for young children because of the low deposition of medication in the lungs. Standard doses, such as 2.5 mg of nebulized albuterol for children who weigh less than 30 kg and 5 mg for children who weigh more than 30 kg, may be used. Common MDI doses for albuterol in children range from four to eight puffs.

Frequency –

The frequency of treatments depends upon the patient's asthma severity or asthma score as determined by the clinician.

Patients must be evaluated upon admission, every one to two hours while on continuous therapy, and before and after intermittent treatments to determine their response to therapy. This evaluation should include an assessment of:

- Respiratory rate
- Accessory muscle use
- Air exchange
- Wheezing
- Inspiratory to expiratory ratio
- Pulse oximetry

Patients with lack of response or worsening of these parameters need more frequent treatments. Patients who are stable but not significantly improved should continue on the same frequency of treatments. Patients with clear improvement of the above parameters should have the interval between their treatments increased. In addition to the regularly scheduled beta 2-agonist treatment, "as needed" treatments should be available for episodes of acute bronchospasm or worsening respiratory distress.

Some institutions have established multidisciplinary protocols (clinical pathways or carepaths) for increasing or decreasing the frequency of inhaled SABA treatments based on asthma scores or other methods of assessment performed largely by respiratory therapists and/or nurses. The effect of such protocols has been evaluated in a systematic review. The systematic review found that the use of clinical pathways appeared to be effective in reducing length of stay and hospital costs associated with pediatric asthma. However, they were less effective in reducing readmission rates or affecting clinical outcomes such as increasing asthma education, and the use of controller medications, spacers, or peak flow meters.

In one such system, the aerosol frequency is determined by the clinician for the first four hours. After that, the respiratory therapist or nurse evaluates the child's respiratory status before the scheduled treatment, using the following scoring system:

- Respiratory rate – 1 point for tachypnea (defined by RR >50 breaths per minute [BPM] in an infant, RR>40 BPM in a child, and RR>20 BPM in an adolescent).
- Accessory muscle use – 1 point for suprasternal, subcostal, or intercostal retractions; 2 points for neck or abdominal muscle use.
- Air exchange – 1 point for localized decrease in breath sounds; 2 points for multiple areas of decrease.
- Wheeze – 0 points for no wheezing or end-expiratory wheeze; 1 point for wheezing during all of expiration; 2 points for wheezing during all of expiration and during inspiration.
- Inspiratory:Expiratory ratio – 0 points for $\leq 1:2$; 1 point for $\geq 1:3$.

- If the score is ≥ 2 , the treatment is given. The interval between treatments does not change and the patient is reassessed before the next scheduled treatment.

- If the score is < 2 , the treatment is not given, the clinical status is documented, and the child is reassessed one hour later. At reassessment, if the score is ≥ 2 , the treatment is given and the interval changed accordingly; if the score is < 2 , the child is reassessed one hour later.

- If the child requires "as needed" treatments between regularly scheduled treatments, the interval between treatments is changed accordingly (eg, if the as-needed treatment is administered two hours after the last treatment in a child receiving treatments every three hours, the interval is changed to every two hours).

Continuous therapy –

We suggest that patients who have poor improvement after several albuterol treatments or who require treatments more frequently than every three hours be treated with continuous albuterol nebulization. However, intermittent treatments every two hours may be better for younger patients who are unable to tolerate continuous therapy. Such patients must be monitored closely for worsening hypoxemia..

Continuous nebulized albuterol has been studied extensively in adults and found to be as efficacious as intermittent nebulization. Continuous nebulized albuterol also appears to be safe and effective in children.

Continuous nebulized albuterol is typically given at a dose of 0.5 mg/kg per hour for children and 10 to 15 mg per hour for adults.

Children receiving continuous nebulized albuterol therapy who have increasing fatigue, increasing work of breathing, carbon dioxide retention, or worsening hypoxemia may need to be transferred to the ICU for closer monitoring and more aggressive treatment.

Children receiving continuous nebulized albuterol may be switched to intermittent therapy every two to three hours when they have improving asthma parameters or score as outlined above.

- Adverse effects – Potential adverse effects of continuous nebulized SABA therapy include transient decreases in serum potassium, magnesium, and phosphate. These decreases are rarely of clinical importance in children. However, we suggest measuring serum electrolytes daily in patients receiving continuous albuterol who have been taking diuretics regularly, in patients who have coexistent cardiovascular disease, and in patients with known predilection to electrolyte disturbances.

The treatment of hypokalemia is not discussed here.

Glucocorticoids

Systemic –

Systemic glucocorticoids are an important component of the management of asthma exacerbations due to their ability to decrease airway inflammation and secretions. We

recommend systemic glucocorticoids for children with acute asthma exacerbation who require hospitalization.

In the rare cases in which glucocorticoids are contraindicated (eg, hypersensitivity reaction, varicella infection, herpes simplex keratitis), the severity of bronchospasm must be weighed against the reason for contraindication.

- Dose and duration – Glucocorticoids may be given as prednisone, prednisolone, or methylprednisolone. Dosing varies from institution to institution but is typically 1 mg/kg every 12 hours for a total of five days (with a maximum dose of 60 mg per day) [4].

A longer course (eg, 7 to 10 days) may be indicated for patients who have a severe exacerbation that is slow to respond to treatment or patients who have had more than one exacerbation requiring oral glucocorticoids in the previous two months. Greater than 10 days may be necessary for patients whose control regimen includes oral glucocorticoids.

We suggest that systemic glucocorticoid therapy be tapered in patients who require a course longer than 10 days. Glucocorticoid therapy may be tapered in a number of ways; we suggest decreasing the dose by 50 percent every two to three days (ie, 2 mg/kg/day for days 1 to 10, 1 mg/kg/day for days 11 to 12, 0.5 mg/kg/day for days 13 to 14, and 0.25 mg/kg/day for days 15 to 16). A more gradual taper may be indicated for patients on chronic oral glucocorticoid therapy.

- Route – Oral administration is preferred to intravenous administration since it is less invasive and equally efficacious. If the patient cannot tolerate oral glucocorticoids (eg, gastrointestinal impairment or repeated spitting of doses), glucocorticoids can be given intravenously.

Inhaled –

Inhaled glucocorticoids are not as effective as systemic glucocorticoids for severe asthma exacerbations and should not be used as a substitute for systemic glucocorticoids.

Simply doubling the dose of inhaled glucocorticoids does not appear to be effective in reducing the severity or preventing the progression of acute exacerbations. However, several studies in adults suggest there may be some benefit from multiple high doses of inhaled glucocorticoids (eg, 6000 mcg of flunisolide or 9000 mcg of fluticasone over three hours) in patients with acute asthma exacerbation when administered in the ED. The data in children are inconsistent, perhaps related to different dosing regimens or levels of severity. Administration of multiple high doses of inhaled glucocorticoids may be a useful strategy for patients in whom systemic glucocorticoids are contraindicated (eg, past adverse reactions). However, additional information regarding optimal dosing and indications are needed.

Supplemental oxygen – Patients with acute asthma have ventilation-perfusion (V/Q) mismatch, which may lead to hypoxemia. Beta 2-agonists may worsen this mismatch by causing increased blood flow in areas of the lung that are poorly ventilated.

Oxyhemoglobin saturation may decrease by ≥ 5 percent in the first 30 minutes after an albuterol treatment. In addition, chronic or intermittent hypoxia (oxygen saturation 90 to 94 percent) may be associated with long-term cognitive and behavioral effects.

Supplemental oxygen (humidified) should be provided by nasal cannula or face mask as needed to maintain an oxygen saturation of ≥ 92 percent. All nebulized medications should be delivered with oxygen, generally at a flow rate of 6 to 8 L/min.

Although the administration of supplemental oxygen to adult patients with chronic lung disease may worsen underlying hypercarbia, this is not a concern in children with uncomplicated asthma exacerbations. Children with underlying lung disease (eg, bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, obstructive sleep apnea) should be monitored closely for hypercarbia while receiving supplemental oxygen.

Monitoring and management –

Patients receiving supplemental oxygen therapy should be monitored with continuous pulse oximetry.

Oxygen saturation should be noted at the time of each patient assessment by the nurse, respiratory therapist, or clinician. Small children should be placed on infant flow meters to allow accurate weaning below 1 L/min of flow.

Depending upon the oxygen saturation, we suggest the oxygen flow rate be adjusted as follows:

- ≥ 94 percent – Decrease the flow rate by 1/4 L/minute for children who weigh < 15 kg and by 1/2 L/minute for children who weigh ≥ 15 kg
- ≤ 90 percent – Increase the flow rate to achieve a saturation of 91 to 94 percent
- 91 to 94 percent – Continue the same flow rate

Oxygen saturation should be rechecked 5 to 10 minutes after changes to the oxygen flow rate. Changes to the oxygen flow rate should be documented appropriately.

Once patients are no longer receiving supplemental oxygen therapy, oximetry should be monitored 5 to 10 minutes after discontinuation, just before the next SABA treatment, and while the child is sleeping for the first sleep period after discontinuation. If the oxygen saturation remains ≥ 92 percent during these, pulse oximetry can be discontinued.

THERAPIES RESERVED FOR SPECIAL CIRCUMSTANCES

Systemic beta agonists –

The addition of systemic to inhaled beta 2-agonists has been used with some success to treat severe asthma exacerbations. However, there is no evidence to support the isolated use of intravenous beta 2-agonists. Systemic beta 2-agonists typically are used in the ED or ICU setting since they require a higher level of monitoring than is available on regular nursing units.

Ipratropium bromide –

Although the addition of inhaled ipratropium bromide to inhaled beta agonist therapy has proven effective in the emergency department setting, studies of its use during hospital admissions have not revealed added benefit. Thus, ipratropium bromide is not recommended as standard therapy during hospitalizations for asthma exacerbations.

Theophylline –

When added to standard therapy for acute asthma exacerbation in children, intravenous theophylline has little effect on clinical scores, spirometry, or length of stay. In addition, it is associated with a high incidence of side effects. The 2007 NAEP guidelines do not recommend methylxanthines during acute asthma exacerbations.

Leukotriene receptor antagonists –

Leukotriene receptor antagonists (eg, montelukast, zafirlukast) have not been sufficiently studied in acute asthma exacerbations in children to make recommendations regarding their use during hospitalization.

In patients taking leukotriene receptor antagonists (LRTA) for long-term asthma control, LRTA need not be continued while receiving systemic glucocorticoids during hospitalization for acute asthma exacerbation. LRTA may be restarted at the time of discharge.

Antibiotics – Routine antibiotic administration has no benefit in acute asthma exacerbations. However, antibiotics may be necessary to treat comorbid infections (eg, bacterial pneumonia, bacterial sinusitis).

Magnesium sulfate –

There is some evidence that magnesium sulfate, when used in addition to standard therapy in the ED, can safely improve spirometric indices during severe asthma exacerbations. However, none of these studies involved hospitalized children. Many institutions restrict the use of magnesium sulfate for patients with asthma to the ED or ICU. We suggest that the use of magnesium sulfate be reserved for inpatients with severe asthma who are being transferred to the ICU.

Chest PT –

Chest physical therapy is not recommended for inpatient treatment of asthma exacerbations. It is not beneficial and may subject the patient to unnecessary stress. An exception may be made for children with asthma exacerbation complicated by atelectasis.

MONITORING –

Clinical status and response to therapy must be monitored frequently during treatment for acute asthma exacerbation. A variety of tools are used for this purpose in children, each of which has advantages and disadvantages.

- Clinical assessment –

Vital signs and pulse oximetry should be assessed immediately upon arrival to the inpatient unit. These values should be compared with those obtained in the ED to determine whether the patient is improving or worsening.

Monitoring protocols vary from institution to institution. Patients typically are assessed every 15 minutes to every four hours, depending upon clinical status. Patients who are receiving continuous albuterol and supplemental oxygen should be placed on cardiopulmonary monitors and receive continuous monitoring of oxygen saturation. Such monitoring should be continued until the patient is tolerating interval treatments every three hours. The frequency of monitoring vital signs and oxyhemoglobin saturation can be decreased as the patient improves and inhalation treatments are spaced to every four hours. However, at minimum, vital signs and oxygen saturation should be monitored every four hours.

- Asthma scores –

Several scoring systems have been developed to standardize and facilitate assessment of asthma severity in children. These scores also can be used to evaluate the response to treatment and guide changes in the frequency of bronchodilator administration. However, they must be used with caution in preschool-aged children.

In the asthma assessment score published as part of the Cincinnati Children's Hospital Medical Center clinical practice guidelines, the score is the sum of numeric ratings for five parameters: respiratory rate, accessory muscle use, air exchange, wheeze, and inspiratory:expiratory ratio. Bronchodilator is administered for a score of 2 or more.

- Pulmonary function – The NAEPP guidelines suggest that monitoring of pulmonary function (eg, forced expiratory volume in one second [FEV1] or peak expiratory flow rate [PEFR]) during acute asthma exacerbations can help determine the severity of the exacerbation and guide therapeutic decisions, particularly for adults. The guidelines suggest that FEV1 or PEFR be measured on admission, 15 to 20 minutes after bronchodilator therapy during the acute phase of hospitalization, and at least

daily thereafter until discharge in patients older than 5 years. For children, FEV1 and PEFr may be unobtainable and/or of limited value during an exacerbation.

- Spirometry – The NAEPP guidelines suggest that, if it is readily available, spirometry (specifically FEV1) is preferable to PEFr in the monitoring of response to therapy for acute asthma exacerbation. Spirometry is better able to distinguish between poor effort, restrictive ventilatory disorder, and obstructive ventilatory disorders.

Children younger than 5 years typically cannot perform spirometry, and older patients who are inexperienced with the testing may require several attempts before useful data can be obtained. In addition, many patients may not be able to cooperate with spirometry during the acute phase of their exacerbation. Other limitations that may preclude the use of monitoring of FEV1 during hospitalization for asthma exacerbation include expense and the need for specialized equipment and staff.

- Peak flow – The NAEPP guidelines suggest that monitoring of pulmonary function during acute asthma exacerbations can help determine the severity of the exacerbation and guide therapeutic decisions. Either PEFr or FEV1 can be used, but the NAEPP expert panel suggests that if spirometry is readily available, it is preferable to PEFr monitoring.

Because measurement of PEFr is dependent on effort and technique, patients require education and frequent reviews of technique. Additional limitations to PEFr monitoring include the lack of correlation with other asthma outcome measures (eg, treatment failure, symptom control), the variability in the published predicted PEFr reference values and in the reference values from brand to brand, the inaccuracy of peak flow diaries, and the possibility that many patients may not be able to perform PEFr measurement during an acute exacerbation.

For a subset of patients, PEFr measurements may provide a means to obtain simple, quantitative, and reproducible assessments of the existence and severity of airflow obstruction. The patient's personal best PEFr measurement is the most appropriate reference value for determining percent predicted PEFr.

- Radiography – Chest radiographs are not routinely necessary for children who are admitted to the hospital with acute asthma exacerbations. However, they may be warranted in patients with:
 - Acute worsening of clinical status (to look for potential complications of asthma: atelectasis, pneumothorax, pneumomediastinum, and pneumonia). Signs of such complications include: fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, focal examination findings (eg, rales or decreased aeration), and/or extreme tachypnea or tachycardia.
 - Lack of response to asthma therapy (to look for other processes that can mimic asthma such as vascular ring, foreign body aspiration).
 - Laboratory –

Routine laboratories are not necessary for children who are hospitalized for acute asthma exacerbation and receiving intermittent inhalation therapy. Children receiving continuous albuterol nebulization are at risk of transient hypokalemia, hypophosphatemia, and hypomagnesemia. These decreases are rarely of clinical importance in children. However, we suggest measuring serum electrolytes daily in patients receiving continuous albuterol who have been taking diuretics regularly, in patients who have coexistent cardiovascular disease, and in patients with a known predilection to electrolyte disturbances.

Capillary or arterial blood gases may be used to aid in decision making for patients with tenuous respiratory status or acute worsening despite therapy. Patients in

respiratory distress with normal or elevated PCO₂ are at risk for imminent respiratory failure.

FAILURE TO RESPOND –

Some patients fail to improve or worsen despite frequent or continuous administration of SABA and systemic glucocorticoids. Signs of impending respiratory failure include:

- Poor air movement
- Worsening hypoxemia
- Fatigue
- Change in mental status
- Carbon dioxide retention

In such patients, capillary or arterial blood gases may be used to aid in decision making. Patients in respiratory distress with normal or elevated PCO₂ are at risk for imminent respiratory failure and should be transferred to the ICU.

Other possible reasons for worsening or failure to improve include the development of a complication (eg, atelectasis, pneumothorax, pneumomediastinum, pneumonia) or that the diagnosis of asthma is incorrect and the patient's symptoms are caused by another process. Chest radiographs and/or consultation with a specialist can help to distinguish among these possibilities.

CONSULTATION

Asthma specialist –

Many children with asthma respond quickly to standard care; the inpatient management of such patients need not involve an asthma specialist (eg, pediatric pulmonologist, pediatric allergist). However, consultation with an asthma specialist may be warranted in the following circumstances:

- The diagnosis is in question or the patient fails to improve.
- Life-threatening asthma exacerbation.
- Repeated hospital admission, history of ICU admission, frequent ED visits, or need for multiple or frequent drug therapies at home.
- Other conditions complicating asthma (eg, sinusitis, nasal polyps, chronic lung disease of prematurity, allergic bronchopulmonary aspergillosis, gastroesophageal reflux, obesity, food allergy, etc).
- Patients with asthma and other chronic disease (eg, cystic fibrosis, restrictive lung disease, neuromuscular weakness).
- Patient requires extensive education about allergen avoidance, problems with adherence to therapy, or complications of therapy.
- Patient is receiving ongoing care by the asthma specialist.

Social services – Consultation with social services may be warranted when family resources are inadequate to ensure medication availability, adherence, and/or medical follow-up and to help families connect with asthma programs available in the community. Social services also may be helpful when environmental triggers related to housing play a role in asthma exacerbation (eg, rodents, cockroaches, smoke exposure).

DISCHARGE CRITERIA –

The criteria for discharge vary from institution to institution. Patients can be discharged when:

- Their asthma symptoms and signs (and scores if utilized) are considered mild.
- They no longer require supplemental oxygen.
- They are receiving a treatment regimen that can be reasonably duplicated at home (eg, they are tolerating oral medications and the frequency of inhalation treatments can be managed by the caregiver). If possible, patients should be observed in the hospital for at least one interval while receiving the treatments that will be prescribed after discharge. If patients have been receiving nebulized medications they may be changed to MDI-spacer upon discharge provided they can demonstrate proper technique.
- If spirometry is readily available and the patient can perform it, FEV1 should be greater than 70 percent of expected.
- Access to medications and appropriate follow-up have to be confirmed.
- Asthma education is complete.

Discharge medications –

Hospitalization for asthma exacerbation signifies a break in control. The patient's preadmission medication regimen, asthma severity classification, and asthma control should be reviewed and controller medications adjusted as indicated.

Discharge medications should include a SABA, either via nebulizer or MDI with a spacer, and oral glucocorticoids.

- SABA should be continued roughly every four to six hours until the patient is seen in follow-up within three to five days. Frequency can then be decreased or returned to "as needed" depending on the rate of clinical improvement.
- Oral glucocorticoids are usually continued for a total of five days. Patients who have a severe exacerbation that is slow to respond to treatment, who require oral glucocorticoids chronically, or who have had more than one exacerbation requiring oral glucocorticoids in the previous two months may require a longer course followed by taper. The duration of glucocorticoid therapy and taper for such patients depends upon their preadmission regimen.
- The need for daily controller therapy and preferred regimens are discussed separately.

Before the patient is discharged, it should be confirmed that he or she has all maintenance medications and the equipment necessary for their delivery (eg, spacer, mask, nebulizer, nebulizer tubing and mask, etc). One way of assuring this is to have the family fill the prescriptions before discharge; an advantage of this approach is that it permits the inpatient team to review the proper technique for medication administration. If the family is unable to fill the prescriptions before discharge, patient demonstrator devices may be used to review technique.

Discharge education –

The inpatient hospitalization is an excellent time to provide education about asthma. Every interaction should be viewed as an opportunity to educate the patient and family.

The various aspects of asthma education can be provided by any member of the health care team. However, certain providers have areas of expertise.

- Nurses should discuss the importance of taking medications properly and consistently.
- Respiratory therapists should demonstrate proper technique of medication administration throughout the hospitalization.
- Clinicians should discuss all aspects of asthma care and teach patients how to monitor their asthma. Some institutions have dedicated asthma educators that assist with the education process.

Asthma action plan –

Patients should be given a written asthma action plan that includes:

- A list of the daily medications and the time(s) of day they are to be taken.
- A list of the rescue medication(s) and a description of the symptoms for which they should be taken.
- The phone number they should call if they have questions.
- A list of triggers that may exacerbate their asthma.

The NAEPP provides sample asthma action plans for children aged 0 to 5 years, patients older than 5 years, and for use at school.

FOLLOW-UP –

Patients discharged from the hospital should have follow-up in three to five days with their primary care provider. At the follow-up visit the primary care provider can review the child's severity/control classification and alter controller therapy as indicated.

Long-term follow-up with an asthma specialist may be warranted for some patients.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- Inpatient treatment typically is a continuation of therapies and monitoring that have been started in the emergency department.
- We recommend that children who are admitted to the hospital with acute asthma exacerbation receive therapy with short-acting beta 2-agonists (Grade 1A).
- We recommend that children who are admitted to the hospital with acute asthma exacerbation be treated with systemic glucocorticoids (Grade 1A).
- Humidified oxygen should be provided as needed to maintain an oxygen saturation of ≥ 92 percent.
- Clinical status and response to therapy must be monitored frequently during treatment for acute asthma exacerbation. Patients are typically assessed every 15 minutes to every four hours, depending upon the clinical status.
- Chest radiographs are not routinely necessary for children who are admitted to the hospital with acute asthma exacerbations. However, they may be warranted in patients with acute worsening of clinical status or lack of response to asthma therapy.

- Failure to respond to standard asthma therapy may indicate impending respiratory failure, development of a complication, or a disease process other than asthma.

Classifying asthma severity and initiating treatment in children 0-4 years of age

Components of severity		Classification of asthma severity (0-4 years of age)			
		Intermittent	Persistent Mild	Moderate	Severe
Impairment	Symptoms	≤2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Throughout the day
	Nighttime awakenings	0	1-2x/month	3-4x/month	>1x/week
	Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Several times per day
Risk	Interference with normal activity	None	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited
	Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year	2 exacerbations in 6 months requiring oral systemic corticosteroids, or 4 wheezing episodes/1 year lasting >1 day AND risk factors for persistent asthma		
		Consider severity and interval since last exacerbation Frequency and severity may fluctuate over time Exacerbations of any severity may occur in patients in any severity category.			
Recommended step for initiating treatment		Step 1	Step 2	Step 3 and consider short course of oral systemic corticosteroids	
		In 2-6 weeks, depending on severity, evaluate level of asthma control that is achieved. If no clear benefit is observed in 4-6 weeks, consider adjusting therapy or alternative diagnoses.			

Assessing severity and initiating therapy in children who are not currently taking long-term control medication.

The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. Level of severity is determined by both impairment and risk. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of previous 2-4 weeks. Symptom assessment for longer periods should reflect a global assessment such as inquiring whether the patient's asthma is better or worse since the last visit. Assign severity to the most severe category in which any feature occurs. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. For treatment purposes, patients who had 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past 6 months, or 4 wheezing episodes in the past year, and who have risk factors for persistent asthma may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

EIB: exercise-induced bronchospasm

Classifying asthma severity and initiating treatment in children 5-11 years of age

Components of severity		Classification of asthma severity (5-11 years of age)			
		Intermittent	Persistent Mild	Moderate	Severe
Symptoms		2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Throughout the day
	Nighttime awakenings	2x/month	3-4x/month	>1x/week but not nightly	Often 7x/week
Impairment	Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Several times per day
	Interference with normal activity	None	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited
Lung function		Normal FEV ₁ between exacerbations	FEV ₁ = >80 percent predicted	FEV ₁ = 60-80 percent predicted	FEV ₁ <60 percent predicted
		FEV ₁ >80 percent predicted	FEV ₁ /FVC >80 percent	FEV ₁ /FVC = 75-80 percent	FEV ₁ /FVC <75 percent
Risk	Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year (see footnote)	2/year (see footnote)	Consider severity and interval since last exacerbation Frequency and severity may fluctuate over time for patients in any severity category Relative annual risk of exacerbations may be related to FEV ₁	
				Step 3, medium dose ICS option	Step 3, medium dose ICS option, or step 4
Recommended step for initiating treatment		Step 1	Step 2	And consider short course of oral systemic corticosteroids	
In 2-6 weeks, evaluate level of asthma control that is achieved, and adjust therapy accordingly.					

Assessing severity and initiating therapy in children who are not currently taking long-term control medication.

The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. Level of severity is determined by both impairment and risk. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of the previous 2-4 weeks and spirometry. Assign severity to the most severe category in which any feature occurs. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate greater underlying disease severity. For treatment purposes, patients who had ≥ 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

EIB: exercise-induced bronchospasm; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; ICS: inhaled corticosteroids.

Stepwise asthma 0 to 4 yrs

Stepwise approach for managing asthma in children 0-4 years of age The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. If alternative treatment is used and response is inadequate, discontinue it and use the preferred treatment before stepping up. If clear benefit is not observed within 4-6 weeks and patient/family medication technique and adherence are satisfactory, consider adjusting therapy or alternative diagnosis. Studies on children 0-4 years of age are limited. Step 2 preferred therapy is based on Evidence A. All other recommendations are based on expert opinion and extrapolation from studies in older children.

Alphabetical order is used when more than one treatment option is listed within either preferred or alternative therapy.

ICS: inhaled corticosteroid; LABA: inhaled long-acting beta₂-agonist; SABA: inhaled short-acting beta₂-agonist.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Stepwise approach for managing asthma in children 5-11 years of age The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. If alternative treatment is used and response is inadequate, discontinue it and use the preferred treatment before stepping up. Theophylline is a less desirable alternative due to the need to monitor serum concentration levels. Step 1 and step 2 medications are based on Evidence A. Step 3 ICS + adjunctive therapy and ICS are based on Evidence B for efficacy of each treatment and extrapolation from comparator trials in older children and adults-comparator trials are not available for this age group; steps 4-6 are based on expert opinion and extrapolation from studies in older children and adults.

Immunotherapy for steps 2-4 is based on Evidence B for house-dust mites, animal danders, and pollens; evidence is weak or lacking for molds and cockroaches. Evidence is strongest for immunotherapy with single allergens. The role of allergy in asthma is greater in children than in adults. Clinicians who administer immunotherapy should be prepared and equipped to identify and treat anaphylaxis that may occur.

Alphabetical order is used when more than one treatment option is listed within either preferred or alternative therapy.

EIB: exercise-induced bronchospasm; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting inhaled beta₂-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; SABA: inhaled short-acting beta₂-agonist.

Assessing asthma control and adjusting therapy in children 0-4 years of age

Components of control	Classification of asthma control (0-4 years of age)		
	Well-controlled	Not-well controlled	Very poorly controlled
Symptoms	2 days/week	>2 days/week	Throughout the day
Nighttime awakenings	1x/month	>1x/month	>1x/week
Interference with normal activity	None	Some limitation	Extremely limited
Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week	Several times per day
Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year	2-3/year	>3/year
Risk	Medication side effects can vary in intensity from none to very troublesome and worrisome. The level of intensity does not correlate to specific levels of control but should be considered in the overall assessment of risk.		
Treatment-related adverse effects	Consider short course of oral systemic corticosteroids, Step up (1-2 steps), and Reevaluate in 2 weeks.		
Recommended action for treatment	Maintain current treatment. Regular followups every 1-6 months. Consider step down if well controlled for at least 3 months.	Step up (1 step) and Reevaluate in 2-6 weeks. If no clear benefit in 4-6 weeks, consider alternative diagnoses or adjusting therapy. For side effects, consider alternative treatment options.	Consider short course of oral systemic corticosteroids, Step up (1-2 steps), and Reevaluate in 2 weeks. If no clear benefit in 4-6 weeks, consider alternative diagnoses or adjusting therapy. For side effects, consider alternative treatment options.

The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. The level of control is based on the most severe impairment or risk category. Assess impairment domain by caregiver's recall of previous 2-4 weeks. Symptom assessment for longer periods should reflect a global assessment such as inquiring whether the patient's asthma is better or worse since the last visit. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma control. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate poorer disease control. For treatment purposes, patients who had 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have not-well-controlled asthma, even in the absence of impairment levels consistent with not-well-controlled asthma.

Before step up in therapy:

- Review adherence to medication, inhaler technique, and environmental control.
- If an alternative treatment option was used in a step, discontinue and use the preferred treatment for that step.

EIB: exercise-induced bronchospasm.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Assessing asthma control and adjusting therapy in children 5-11 years of age

		Classification of asthma control (5-11 years of age)		
Components of control		Well-controlled	Not-well controlled	Very poorly controlled
	Symptoms	≤2 days/week but not more than once on each day	>2 days/week or multiple times on 2 days/week	Throughout the day
	Nighttime awakenings	1x/month	2x/month	2x/week
	Interference with normal activity	None	Some limitation	Extremely limited
Impairment	Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week	Several times per day
	Lung function			
	FEV ₁ or peak flow	>80 percent predicted/personal best	60-80 percent predicted/personal best	<60 percent predicted/personal best
	FEV ₁ /FVC	>80 percent	75-80 percent	<75 percent
Risk	Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year	2/year (see footnote)	
	Reduction in lung growth	Consider severity and interval since last exacerbation Evaluation requires long-term followup		

Treatment-related adverse effects	Medication side effects can vary in intensity from none to very troublesome and worrisome. The level of intensity does not correlate to specific levels of control but should be considered in the overall assessment of risk.		
Recommended action for treatment	Maintain current step. Regular followup every 1-6 months. Consider step down if well controlled for at least 3 months.	Step up at least 1 step and Reevaluate in 2-6 weeks. For side effects, consider alternative treatment options.	Consider short course of oral systemic corticosteroids, Step up 1-2 steps, and Reevaluate in 2 weeks. For side effects, consider alternative treatment options.

The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. The level of control is based on the most severe impairment or risk category. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of previous 2-4 weeks and by spirometry/or peak flow measures. Symptom assessment for longer periods should reflect a global assessment such as inquiring whether the patient's asthma is better or worse since the last visit. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma control. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate poorer disease control. For treatment purposes, patients who had 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

Before step up in therapy:

- Review adherence to medication, inhaler technique, environmental control, and comorbid conditions.
- If an alternative treatment option was used in a step, discontinue and use the preferred treatment for that step.

EIB: exercise-induced bronchospasm; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; ICU: intensive care unit.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Dosages of drugs for asthma exacerbations

Medication	Child dose, <12 years	Adult dose, 12 years	Comments
Inhaled short-acting beta₂-agonists (SABA)			
Albuterol			
Nebulizer solution			
0.63 mg/3 mL, 1.25 mg/3 mL, 2.5 mg/3 mL	0.15 mg/kg (minimum dose 2.5 mg) every 20 minutes for 3 doses then 0.15-0.3 mg/kg up to 10 mg every 1-4 hours as needed, or 0.5 mg/kg/hour by continuous nebulization.	2.5-5 mg every 20 minutes for 3 doses, then 2.5-10 mg every 1-4 hours as needed, or 10-15 mg/hour continuously.	Only selective beta ₂ -agonists are recommended. For optimal delivery, dilute aerosols to minimum of 3 mL at gas flow of 6-8 L/min. Use large volume nebulizers for continuous administration. May mix with ipratropium nebulizer solution.
Metered-dose inhaler (MDI)			
90 mcg/puff	4-8 puffs every 20 minutes for 3 doses, then every 1-4 hours as needed. Use valved holding chamber (VHC); add mask in children <4 years.	4-8 puffs every 20 minutes up to 4 hours, then every 1-4 hours as needed.	In mild-to-moderate exacerbations, MDI plus VHC is as effective as nebulized therapy with appropriate administration technique and coaching by trained personnel.
Bitolterol			
Nebulizer solution			
2 mg/mL MDI 370 mcg/puff	See albuterol dose; thought to be half as potent as albuterol on mg basis.	See albuterol dose.	Has not been studied in severe asthma exacerbations. Do not mix with other drugs.
Levalbuterol (R-albuterol)			
Nebulizer solution			

0.6 3 mg/ 3 mL, 1.2	0.075 mg/kg (minimum dose	1.25-2.5 mg every	
5	1.25 mg) every 20 minutes for	20 minutes for 3	
0.5	mg/3 doses, then 0.075-0.15	doses, then 1.25-5	Levalbuterol administered in
mL,	mg/kg up to 5 mg every 1-4	mg every 1-4 hours	one-half the mg dose of
1.2	hours as needed.	as needed.	albuterol provides comparable
5			efficacy and safety. Has not
mg/ 3 mL			been evaluated by continuous
MDI			nebulization.
45			
mcg /pu ff	See albuterol MDI dose.	See albuterol MDI	
Pirbuterol		dose.	
MDI			
200	See albuterol MDI dose;	See albuterol MDI	Has not been studied in severe
mcg /pu ff	thought to be half as potent	dose.	asthma exacerbations.
	as albuterol on a mg basis.		
Systemic (injected) beta ₂ -agonists			
Epinephrine			
1:1 000 (1 mg/ mL)	0.01 mg/kg up to 0.3-0.5 mg	0.3-0.5 mg every 20	
	every 20 minutes for 3 doses	minutes for 3 doses	No proven advantage of
	(administered	(administered	systemic therapy over aerosol.
	subcutaneously).	subcutaneously)	
Terbutaline			
1	0.01 mg/kg every 20 minutes	0.25 mg every 20	
mg/ mL	for 3 doses then every 2-6	minutes for 3 doses	No proven advantage of
	hours as needed	(administered	systemic therapy over aerosol.
	(administered	subcutaneously).	
	subcutaneously).		

My Asthma Action Plan

Age ≥ 5 years

Patient Name: _____

Medical Record #: _____


Physician's Name: _____ DOB: _____

Physician's Phone #: _____ Completed by: _____ Date: _____

Long-Term-Control Medicines	How Much To Take	How Often	Other Instructions
		_____ times per day EVERY DAY!	
		_____ times per day EVERY DAY!	
		_____ times per day EVERY DAY!	
		_____ times per day EVERY DAY!	
Quick-Relief Medicines	How Much To Take	How Often	Other Instructions
		Take ONLY as needed	NOTE: If this medicine is needed frequently, call physician to consider increasing long-term-control medications.

Special instructions when I feel ● *good*, ● *not good*, and ● *awful*.

I feel good.
(My peak flow is in the GREEN zone.)




(My peak flow is in the GREEN zone.)

GREEN ZONE

I do *not* feel good.
(My peak flow is in the YELLOW zone.)

My symptoms may include one or more of the following:

- Wheeze
- Tight chest
- Cough
- Shortness of breath
- Waking up at night with asthma symptoms
- Decreased ability to do usual activities




YELLOW ZONE

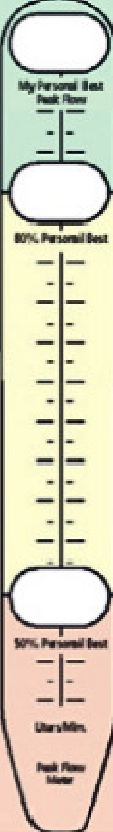
I feel awful.
(My peak flow is in the RED zone.)

Warning signs may include one or more of the following:

- It's getting harder and harder to breathe
- Unable to sleep or do usual activities because of trouble breathing



RED ZONE



PREVENT asthma symptoms everyday:

- Take my long-term-control medicines (above) every day.
- Before exercise, take _____ puffs of _____
- Avoid things that make my asthma worse like: _____

CAUTION. I should continue taking my long-term-control asthma medicines every day AND:

- Take _____

If I still do *not* feel good, or my peak flow is not back in the *Green Zone* within 1 hour, then I should:

- Increase _____
- Add _____
- Call _____

MEDICAL ALERT! Get help!

- Take _____ until I get help immediately.
- Take _____
- Call _____

Danger! Get help immediately! Call 9-1-1 if you have trouble walking or talking due to shortness of breath or lips or fingernails are gray or blue.

Child Asthma Action Plan

0–5 years of age

Patient Name: _____

Medical Record #: _____


Health Care Provider's Name: _____ DOB: _____

Health Care Provider's Phone #: _____ Completed by: _____ Date: _____

Long-Term-Control Medicines (Use Every Day To Stay Healthy)	How Much To Take	How Often	Other Instructions (such as spacers/masks, nebulizers)
		_____ times per day EVERY DAY!	
		_____ times per day EVERY DAY!	
		_____ times per day EVERY DAY!	
		_____ times per day EVERY DAY!	
Quick-Relief Medicines	How Much To Take	How Often	Other Instructions
		Give ONLY as needed.	NOTE: If this medicine is needed often (_____ times per week), call physician

GREEN ZONE

Child is well and has no asthma symptoms, even during active play.



PREVENT asthma symptoms every day.

- Give the above long-term-control medicines every day.
- Avoid things that make the child's asthma worse:
 - Avoid tobacco smoke; ask people to smoke outside.
 - _____
 - _____

YELLOW ZONE

Child is not well and has asthma symptoms that may include:

- Coughing
- Wheezing
- Runny nose or other cold symptoms
- Breathing harder or faster
- Awakening due to coughing or difficulty breathing
- Playing less than usual
- _____
- _____

Other symptoms that could indicate that your child is having trouble breathing may include: difficulty feeding (grunting sounds, poor sucking), changes in sleep patterns, cranky and tired, decreased appetite.

CAUTION. Take action by continuing to give regular asthma medicines **every day** AND:

- Give _____
(include dose and frequency)

If the child is not in the **Green Zone** and still has symptoms after 1 hour, then:

- Give more _____
(include dose and frequency)
- _____
(include dose and frequency)
- Call _____
(include dose and frequency)

RED ZONE

Child feels awful! Warning signs may include:

- Child's wheeze, cough, or difficulty breathing continues or worsens, even after giving yellow zone medicines.
- Child's breathing is so hard that he/she is having trouble walking/talking/eating/playing.
- Child is drowsy or less alert than normal.

MEDICAL ALERT! Get help!

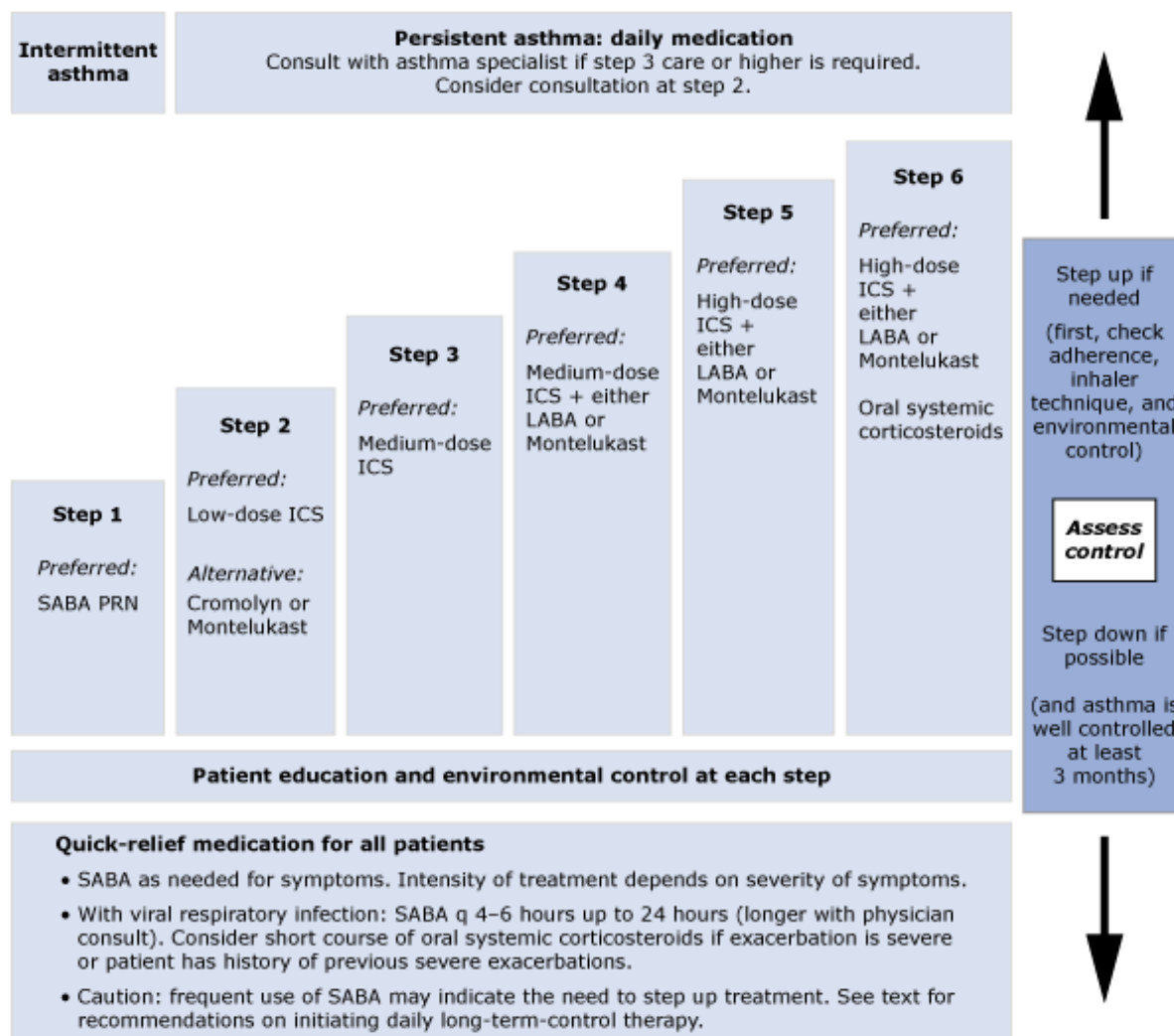
- Take the child to the hospital or call 9-1-1 immediately!
- Give more _____ until you get help. (include dose and frequency)
- Give _____ (include dose and frequency)

Danger! Get help immediately!

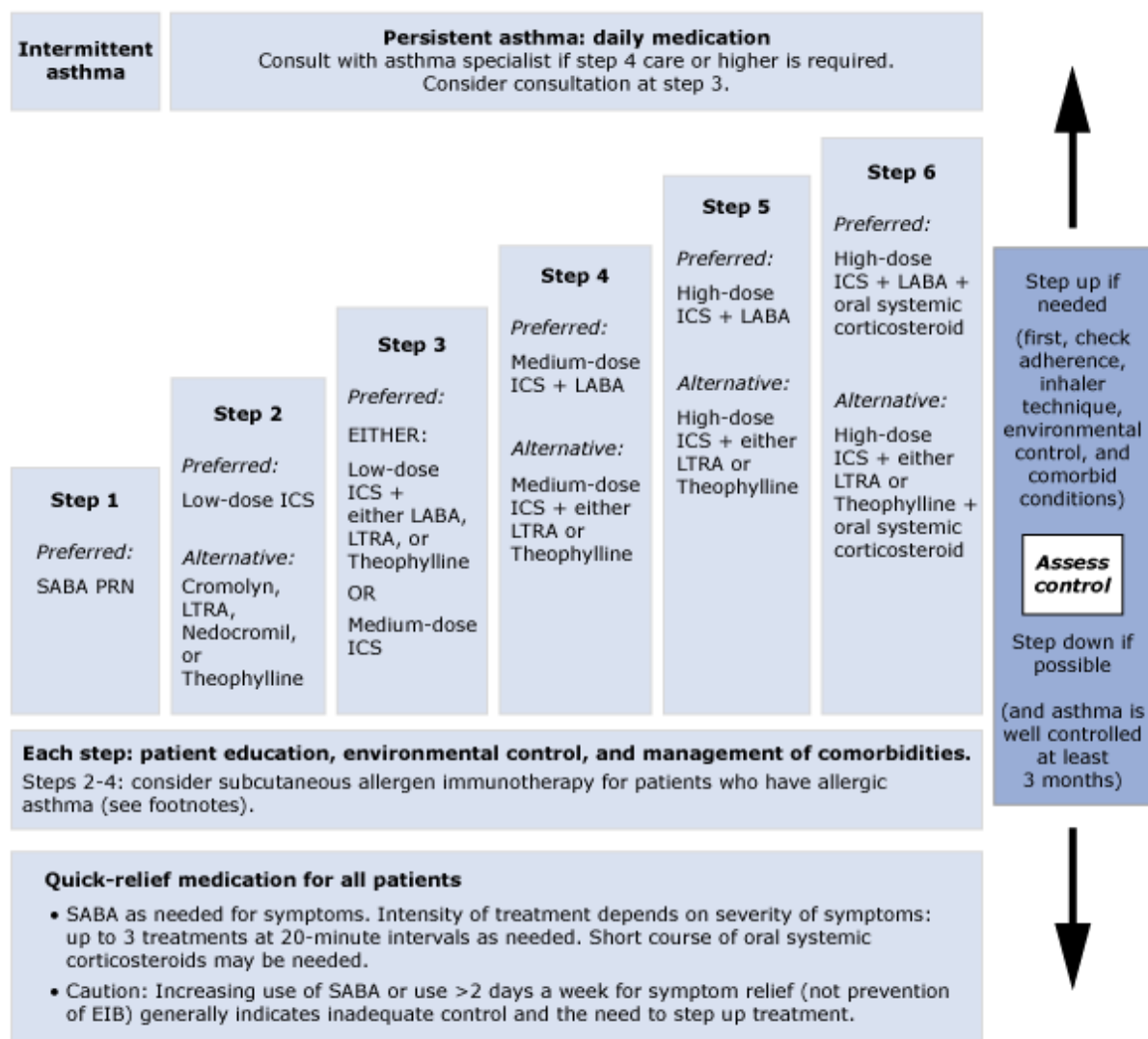
Call 9-1-1 if:

- The child's skin is sucked in around neck and ribs, or
- Lips and/or fingernails are grey or blue, or
- Child doesn't respond to you.

Plan pas à pas < 4 ans:



Plan pas à pas > 4 ans:



Traitement de la crise d'asthme sévère suivant le score clinique

- O₂ pour SaO₂ > 0.94 ;
- Envisager voie d'accès (EMLA !)
- Réhydratation si nécessaire
- Bronchodilatation par aérosols : Ventolin et Atrovent, à répéter
- Ré-évaluation toutes les 30 ‘
- Si amélioration : discuter du traitement suivant, en hospitalisation ou en externe.
- Si réponse intermédiaire : en plus des bronchodilatateurs, ajouter methylprednisolone charge 2 mg/kg et entretien 1 mg/kg/6h < 2 ans ou 0.5 mg/kg/6h > 2 ans ;
- Si pas encore d'amélioration ou dégradation :
 - Æ mettre en fonction intensive ;
 - Æ en plus de la phase intermédiaire, envisager sulfate de magnésium 50 mg/kg IV 30 ‘
 - Æ discuter de :
 - d'adrenaline SC 0.01 cc/kg
 - ou adrenaline IV continu 0.01 à 0.1 microg/kg/min
 - Salbutamol IV continu 1 à 5 microg/kg/min
 - Ventilation assistée avec sédation (Ketamine)

Outpatient management of acute asthma exacerbations in children

INTRODUCTION – Clinical decision making in the management of the child with an acute asthma exacerbation includes the following questions:

- How sick is the child?
- Which drugs should be used for treatment?
- What are the optimal doses and delivery routes?
- When is more aggressive management necessary?

The approach to the outpatient management of the child with acute asthma exacerbation will be presented below. Inpatient management of asthma exacerbations in children and chronic management of childhood asthma is discussed separately.

ASSESSMENT OF SEVERITY –

Clinical findings, occasionally supplemented by objective tests, should be used to assess the severity of an acute asthma exacerbation. Clinical evaluation should be repeated frequently during the management of an acute asthma exacerbation to assess response to therapy.

Clinical findings – A brief focused history and examination should be obtained before therapy is initiated. The history should include:

- The time of onset of exacerbation
- Current medications and allergies
- Recent use of beta 2-agonists
- Risk factors for severe, uncontrolled disease, such as emergency department visits, hospital and intensive care unit admissions, repeated courses of oral glucocorticoids, and history of intubation, rapidly progressive episodes, or food allergy

The focused examination should include:

- Vital signs and pulse oximetry
- Assessment of level of consciousness, anxiety, and agitation;
- Assessment of breathlessness, wheezing, air entry, accessory muscle use, and retractions

Pulmonary index –

The Pulmonary index score (PIS) is an asthma score based on five clinical variables: respiratory rate, degree of wheezing, inspiratory to expiratory ratio, accessory muscle use, and oxygen saturation. Each variable is assigned a score from 0 to 3. Total scores range from 0 to 15.

As a general rule, a score of 7 to 11 indicates an exacerbation of moderate severity and a score of ≥ 12 indicates a severe attack. However, the PIS may underestimate the degree of illness in an older child; bradypnea, caused by a prolonged expiratory phase, will result in fewer points for the respiratory rate component.

The PIS has been validated and used as an outcome measure in several clinical trials. It can be used to assess initial severity and to judge response to treatment.

Peak flow rate – A peak flow meter may be used to assess airflow obstruction, providing an objective assessment of disease severity. However, children younger than six years may not be able to cooperate with peak expiratory flow rate (PEFR) assessments and severely ill children may not be able to stand and provide three

consecutive recordings, as is recommended. In addition, the reading is most helpful when the child's personal best PEFr measurement is known. section on Peak expiratory flow rate (PEFR)).

Chest radiograph –

Chest radiographs (CXR) rarely provide information that alters the management of children with acute asthma exacerbation. Viral upper respiratory tract infections are the most common trigger for wheezing in children and the presence of low grade fever in children with acute asthma exacerbation often prompts clinicians to obtain chest radiographs to exclude pneumonia. However, the rate of specific chest radiograph findings in this setting is extremely low, except in the presence of focal examination findings (eg, rales or decreased breath sounds), fever (>39°C), or severe disease.

Arterial blood gas –

It is rarely necessary to obtain arterial blood gas (ABG) samples in children with acute asthma. Oxygen saturation can be assessed with pulse oximetry.

Many severely ill children have hypercapnia on arrival to the emergency department (ED), but this usually improves after therapy. In children who require admission to the intensive care unit (ICU), measurement of PaCO₂ via ABG after a clinical plateau has been reached provides an objective measure disease severity. In moderately or severely ill children, ABG's obtained before aggressive intervention often are abnormal, but rarely affect management.

OVERVIEW OF TREATMENT

Goals – The goals of therapy for acute severe asthma include:

- Rapid reversal of airflow obstruction by repeated administration of inhaled bronchodilators and early institution of systemic glucocorticoids.
- Correction of hypoxemia and/or severe hypercapnia; hypoxemia is alleviated by administration of supplemental oxygen as necessary; hypercapnea usually improves with reversal of airflow obstruction.
- Reduction of likelihood of recurrence by intensifying baseline therapy.
- Supportive care – Supportive care for children with acute asthma exacerbations includes administration of supplemental oxygen and fluids as necessary, and frequent monitoring of response to therapy.

Oxygen therapy –

Nearly all patients with acute asthma have hypoxemia as a result of ventilation-perfusion (V/Q) mismatch. Beta-2 agonists may worsen this mismatch by causing pulmonary vasodilation in areas of the lung that are poorly ventilated. Humidified oxygen should be provided as needed to maintain an oxygen saturation of ≥ 92 percent. All nebulized medications should also be delivered with oxygen, generally at a flow rate of 6 to 8 L/min.

Monitoring – The clinical status of children who are being treated for acute asthma should be monitored frequently. The frequency of monitoring varies depending upon the severity of illness and response to initial therapy, but for most patients is typically every 20 to 30 minutes for the first hour of therapy. Patients who require continuous nebulizer therapy continue to be monitored every 20 to 30 minutes.

Ongoing monitoring of respiratory and heart rates, oxygen saturation, degree of alertness, accessory muscle use, retractions, and PEFR (in children who are able to perform it) is crucial to decisions regarding disposition.

General approach – The approach to the management of acute asthma exacerbations described below is geared toward management in the emergency department. Initial treatment (beta 2 agonist therapy and oral glucocorticoids) may be provided in the primary care setting. However, children with moderate to severe exacerbations require close observation for clinical deterioration, frequent treatments, and repeated evaluation. Thus, most children with moderate or severe asthma exacerbations should be managed in an emergency department setting. Inhaled short-acting beta 2-agonists are the mainstay of emergent treatment of acute asthma exacerbations. For children with mild exacerbations, systemic glucocorticoids are usually added if the symptoms and signs of airway obstruction fail to resolve after the first treatment with inhaled beta 2-agonists. Children with moderate or severe exacerbations should receive systemic glucocorticoids as soon as possible. Additional pharmacotherapeutic agents that may be indicated in children with moderate or severe asthma include nebulized ipratropium bromide, magnesium sulfate, and parenteral beta 2-agonists, as discussed below.

Mild exacerbation – For children with mild asthma exacerbation (PIS <7,, we suggest the following:

- Albuterol inhalation therapy administered via small volume nebulizer (SVN) at a dose of 0.15 mg/kg (maximum 5 mg) or metered dose inhaler (MDI-S) at a dose of one-quarter to one-third puff/kg (maximum 10 puffs). If repeated doses are needed, they should be given every 20 to 30 minutes for three doses.
- Administration of systemic glucocorticoids to those who fail to improve after one inhalation therapy.

Moderate exacerbation – For children with moderate asthma exacerbation (PIS 7 to 11, we suggest the following approach:

- Administration of supplemental oxygen if oxygen saturation ≤ 92 percent in room air. Albuterol nebulization (0.15 mg/kg, maximum 5 mg) combined with ipratropium bromide (250 microgram/dose if <20 kg; 500 microgram/dose if >20 kg) every 20 to 30 minutes for three doses or continuously.

Patients who have received three doses of intermittent therapy and require additional albuterol therapy may be treated intermittently every 30 to 45 minutes or may be switched to continuous therapy.

- Administration of systemic glucocorticoids after the first inhalation therapy (show table 3).
- Administration of IV magnesium sulfate (75 mg/kg, maximum 2.5 g administered over 20 minutes) if there is clinical deterioration despite treatment with beta 2-agonists, ipratropium bromide, and systemic glucocorticoids.

Severe exacerbation – For children with severe asthma exacerbation (PIS ≥ 12 ,, we suggest the following approach:

- Administration of supplemental oxygen if oxygen saturation ≤ 92 percent in room air. Albuterol nebulization (0.15 mg/kg, maximum 5 mg) combined with ipratropium bromide (250 microgram/dose if <20 kg; 500

microgram/dose if >20 kg), every 20 to 30 minutes for three doses or continuously.

Patients who have received three doses of intermittent therapy and require additional albuterol therapy may be treated intermittently every 30 to 45 minutes or may be switched to continuous therapy.

Alternatively, terbutaline (0.01 mL/kg of a 1 mg/mL solution) with a maximum dose of 0.4 mg (0.4 mL) may be administered subcutaneously for children with poor inspiratory flow or children who cannot cooperate with nebulized therapy.

Subsequent management depends upon response to initial therapy.

- For patients who improve after the initial treatment, the approach is as described above for moderate exacerbations.
- For patients with a poor response to initial treatment, we recommend:
 - Administration of IV methylprednisolone (1 to 2 mg/kg, maximum 125 mg).
 - Administration of IV magnesium sulfate (75 mg/kg, maximum 2.5 g administered over 20 minutes).

For patients who do not respond to these interventions, administration of IV terbutaline may be indicated: bolus with 10 microgram/kg over ten minutes, then 0.3 to 0.5 microgram/kg per minute; infusion may be increased by 0.5 microgram/kg per minute every 30 minutes to a maximum of 5 microgram/kg minute.

PHARMACOTHERAPY

Inhaled beta agonists – Inhaled short-acting beta 2-agonists are the mainstay of emergent treatment of acute asthma exacerbations. Albuterol is the most widely used short-acting beta 2-agonist in the acute setting.

Inhaled beta 2-agonists can be administered by intermittent nebulization, continuous nebulization, or metered-dose inhaler with a spacer (MDI-S). These delivery systems are discussed in detail separately.

Nebulizer vs MDI-S – When administering inhaled beta 2-agonists intermittently, clinicians may use either small volume nebulizers (SVNs) or MDI-S. These methods appear to be equally effective for children of all ages and with a wide range of illness severity. Advantages of SVN delivery compared to MDI-S include the ability to simultaneously deliver humidified oxygen and ipratropium bromide and to passively administer drug therapy to a child in respiratory distress.

However, when using SVNs, up to 90 percent of drug remains in the machine or is lost to the atmosphere. In addition, the portability of SVNs is limited by the need for an external power source, and the use of SVNs increases respiratory therapy costs since each treatment takes approximately 10 minutes to administer, compared to approximately 10 seconds per puff of inhaler with 30 to 60 seconds between puffs.

Clinical trials and meta-analyses indicate that the administration of beta 2-agonists via MDI-S (4 to 12 puffs) is at least as effective, and possibly superior to delivery of medication by SVN in reversing bronchospasm in infants and children.

Continuous delivery – Studies comparing continuous versus intermittent nebulized delivery of beta 2-agonists have found similar outcomes and side effect profiles with both methods. Continuous nebulizer therapy is less labor-intensive than intermittent nebulizer therapy, resulting in reduced respiratory therapy costs. However, young children may not tolerate wearing a face mask for long periods of time.

When administering inhaled beta 2-agonists, clinicians may begin with either intermittent or continuous administration. We recommend continuous therapy for children who require frequent treatments for an extended period.

Levalbuterol –

Racemic albuterol (RA) is an equal mixture of two mirror-imaged enantiomers: the active R-albuterol and S-albuterol. Levalbuterol (LA), on the other hand, is pure R-albuterol. Data from animal studies suggest that S-albuterol, thought to be inert, may in fact be a weak bronchoconstrictor. Thus, in theory, pure active R-albuterol could be more effective than RA because there is no bronchoconstricting effect from the S-isomer.

Studies of levalbuterol for acute asthma in children have had conflicting results. In the earliest trial, 547 children with acute asthma who were treated in the ED were randomly assigned to treatment with 1.25 mg LA or 2.5 mg RA every 20 minutes for a maximum of six doses. The hospitalization rate was higher among children who received RA (45 versus 36 percent). Three subsequent studies comparing RA to LA in the ED treatment of children with acute asthma found no differences in outcome measures (changes from baseline clinical asthma score, changes in FEV₁, number of treatments, length of ED care, rate of hospitalization). It is worth noting that the baseline admission rates in these three studies were substantially lower than in the first study. In addition to its lack of proven superiority, levalbuterol is substantially more expensive than racemic albuterol. We suggest racemic albuterol rather than levalbuterol as the drug of choice for children with acute asthma exacerbations.

Dosing and administration – The doses of medications commonly used in the management of acute asthma exacerbations in children are listed in Table 3.

- Intermittent albuterol nebulization – The standard dose for nebulized albuterol is 0.15 mg/kg (minimum 2.5 mg; maximum 5 mg). Nebulized albuterol can be administered every 20 to 30 minutes for three doses. Beyond that, frequency of therapy may be limited by side effects, such as tachycardia, hypertension, or tremors. Patients who have shown little or no improvement after three doses and who are not experiencing significant adverse effects may be treated every 30 to 45 minutes or switched to continuous therapy.

Drug delivery is maximized by having a total solution volume of 3 to 4 mL and an oxygen flow rate of 6 to 8 L/min, tapping the sides of the reservoir to renebulize droplets, and having older children use a mouthpiece to avoid nasal deposition of drug.

- Continuous albuterol nebulization – The optimal dose for continuous albuterol nebulization therapy has not been determined. One dosing schedule stratified by weight is:
 - For children who weigh 5 to 10 kg, the dose is 10 mg/hr
 - For children who weigh 10 to 20 kg, the dose is 15 mg/hr
 - For children who weigh >20 kg, the dose is 20 mg/hr
- Albuterol via MDI-S – Optimal dosing for albuterol administered by MDI-S is not well established. The 2007 National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) guidelines state that "equivalent bronchodilation can be achieved either by high doses (4 to 12 puffs) of a short-acting beta agonist by MDS with a valved holding chamber...or by nebulizer"; they suggest a dose of 4 to 8 puffs.

In a randomized parallel-group trial, in 64 children (12 to 60 months of age) with moderate to severe wheezing, the efficacy of albuterol therapy (150 microgram/kg) by SVN was equivalent to albuterol therapy (50 microgram/kg) by MDI-S.

When albuterol is administered via MDI-S, we suggest one-quarter to one-third puff/kg (22.5 to 30 microgram/kg) with a maximum of 10 puffs (900 microgram). Thus, proportionately greater doses are provided for young children weighing less than 20 to 30 kg (44 to 66 pounds), who are the least efficient users. As with nebulized albuterol, the dose can be repeated every 20 to 30 minutes for three doses, then every 1 to 4 hours as needed.

To maximize drug delivery, a spacer should be employed by all patients and infants and young children should use a spacer with a facemask, low dead space, and a low resistance valve. Mouthpieces are preferable to facemasks for older children to avoid nasal filtering of drug, which may reduce lung deposition.

Glucocorticoids –

The anti-inflammatory action of glucocorticoids effectively reduces the airway edema and secretions associated with acute asthma exacerbations.

Systemic glucocorticoids – Systemic glucocorticoids are indicated for most children who present to the ED with acute asthma exacerbation. Exceptions include children who respond promptly to a single albuterol treatment, children with mild exacerbations, and children who have not received beta 2-agonist therapy within a few hours of presenting for medical care (who may respond to the initial dose of albuterol administered in the ED). The effects of systemic glucocorticoids may be noted within two to four hours of administration.

The benefit of early administration (within one hour) of systemic glucocorticoids versus placebo in patients presenting to the ED with acute asthma exacerbation was evaluated in a meta-analysis of 12 trials involving 863 patients. The following results were reported:

- Early administration of systemic glucocorticoids reduced admission rates (pooled odds ratio 0.40, 95% CI 0.21-0.78); 8 patients (95% CI 5-21) would need to be treated to prevent one admission.
- The benefit was more pronounced in those not receiving systemic glucocorticoids before ED presentation (OR 0.37, 95% CI 0.19-0.7) and in those with more severe asthma (OR 0.35, 95% CI 0.21-0.59).
- Oral versus IV/IM – The NAEPP guidelines suggest that oral administration of glucocorticoids is preferred to intravenous administration because oral administration is less invasive and the effects are equivalent. Intramuscular administration of glucocorticoids may be warranted in patients who vomit orally administered glucocorticoids, yet do not require an intravenous line for other purposes.

In the meta-analysis described above, three studies evaluated oral glucocorticoids versus placebo in children with acute asthma exacerbation and found that, compared to placebo, oral glucocorticoids were effective in reducing hospital admission (OR 0.24, 95% CI 0.11-0.53).

Children with acute asthma exacerbation who are critically ill usually require placement of an IV catheter for the administration of medications other than glucocorticoids. We suggest that children with acute asthma exacerbation who have an IV catheter, or are likely to need one placed because of critical illness, receive systemic glucocorticoids intravenously. We suggest that children with acute

asthma exacerbation who do not require intravenous access for other reasons, receive systemic glucocorticoids orally. Oral dexamethasone phosphate is an alternative for children who vomit oral prednisone or prednisolone .

- Dose – The dose of glucocorticoids depends upon the agent and route.

- Oral prednisone. The dose of oral prednisone is 2 mg/kg (maximum 60 mg). In a controlled trial, 2 mg/kg of prednisone (maximum 60 mg) administered early in the course of ED care resulted in a significant reduction in the need for hospitalization among the sickest patients.

- Dexamethasone phosphate. Dexamethasone phosphate is another glucocorticoid that can be administered orally. It has a longer half-life than prednisone (36 to 72 hours versus 18 to 36 hours) . The dose is 0.6 mg/kg (maximum dose 16 mg).

- Methylprednisolone. The usual doses of intravenous methylprednisolone for acute asthma exacerbations is 1 to 2 mg/kg (maximum 60 mg).

Inhaled glucocorticoids – The use of inhaled glucocorticoids to treat children with acute asthma is an area of ongoing clinical research. Studies comparing the use of oral to inhaled glucocorticoids in the ED management of children with acute asthma have thus far had mixed results, as illustrated below:

- Some studies have found benefits of inhaled glucocorticoids compared to oral glucocorticoids (eg, earlier discharge from the ED, less vomiting, decreased relapse rate, improved clinical parameters, improved pulmonary function).
- Other studies have found oral glucocorticoids and inhaled glucocorticoids to have similar outcomes.
- One study found improved pulmonary function and a lower relapse rate with oral prednisone compared to inhaled fluticasone.

Until more conclusive data are available, we do not suggest the routine use of inhaled glucocorticoids in addition to, or instead of, systemic glucocorticoids in the management of acute asthma exacerbation in children.

Ipratropium bromide –

Ipratropium bromide is an anticholinergic agent. Anticholinergic agents provide bronchodilation through smooth muscle relaxation . Ipratropium is indicated in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations. It is inexpensive and safe. In randomized trials, systematic review, and meta-analysis, multiple doses of inhaled ipratropium combined with inhaled beta 2-agonists have been shown to reduce hospital admissions and improve lung function in children with severe asthma exacerbations. In contrast, ipratropium has not been shown to reduce the length of hospital stay or to prevent admission to the ICU.

A systematic review of 13 randomized trials comparing combined inhaled beta 2-agonists and anticholinergic agents (atropine sulfate and ipratropium bromide) with inhaled beta 2-agonists alone found the following results:

- Single doses of combination therapy improved lung function 60 and 120 minutes after therapy, but did not reduce hospitalization (relative risk 0.93, 95%CI 0.65-1.32)
- Multiple doses of combined therapy reduced the risk of hospital admission (RR 0.75, 95% CI 0.62 to 0.89) in children with moderate and severe exacerbations; 12 children (95% CI 8-32) with asthma exacerbation of any severity would need to be treated with combination therapy to avoid one

admission; 7 children (95% CI 5-20) with severe asthma exacerbation would need to be treated to avoid one admission.

- Multiple doses of combined therapy also resulted in improved percent predicted FEV1 60 minutes after the last treatment (weighted mean group difference of 9.7 percent, 95% CI 5.70-13.7 percent improvement)
- The use of combination therapy did not result in increased incidence of nausea, vomiting, or tremor compared to the use of beta 2-agonists alone.

Ipratropium can be administered via SVN or MDI-S. The MDI formulation should not be administered to patients with allergy to peanut or soy because it contains soya lecithin, which may precipitate an allergic reaction.

We recommend that children with moderate to severe asthma exacerbations be treated with ipratropium bromide (250 microgram per dose for children who weigh <20 kg; 500 microgram per dose for children who weigh >20 kg). We administer ipratropium bromide with each of the first three albuterol treatments.

Alternatively, ipratropium may be administered with the second and third treatments.

If administered by MDI-S, the NAEPP guidelines recommend a dose of 4 to 8 puffs (each puff is 18 microgram). The NAEPP guidelines also comment that the MDI dose is low and has not been studied in asthma exacerbations.

Magnesium sulfate –

There is accumulating evidence that intravenous magnesium sulfate (MgSO₄) benefits adults and children with severe asthma. Magnesium is inexpensive, has minimal adverse effects at the doses indicated, and is widely available.

The use of MgSO₄ in the emergency department setting for treatment of children with asthma has been evaluated in several small studies. Four of the five prospective, randomized controlled trials of intravenous MgSO₄ (25 to 40 mg/kg) in children demonstrated benefit (improved pulmonary function or clinical asthma scores) in children who had failed to respond to conventional therapy with albuterol and glucocorticoids. A fifth study found no significant effect of magnesium sulfate (75 mg/kg) on pulmonary index score, admission rate, or time to discharge when administered as a component of initial therapy. Serious adverse effects (eg, hypotension) were not noted in any of the studies.

A meta-analysis of these studies found that MgSO₄ was effective in preventing hospitalization in children with moderate to severe acute asthma when added to bronchodilators and glucocorticoids (absolute risk reduction 0.26, 95% CI 0.12-0.39). Four children would need to be treated to avoid one hospitalization (95% CI 3-8).

We suggest that magnesium sulfate be used in children with severe asthma exacerbation and in children with moderate asthma exacerbations who have clinical deterioration despite treatment with beta 2-agonists, ipratropium bromide, and systemic glucocorticoids. We use a dose of 75 mg/kg (maximum 2.5 g) IV administered over 20 minutes.

Parenteral beta 2-agonists –

Parenteral beta 2-agonists include epinephrine and terbutaline; these drugs may be administered subcutaneously or intravenously.

Subcutaneous –

The rapid subcutaneous administration of beta 2-agonists may be superior to inhaled beta 2-agonists for children with severe exacerbations and poor inspiratory flow or anxious young children who are uncooperative with or have suboptimal response to initial aerosolized therapy. In this setting, terbutaline may be expected to produce fewer adverse effects than epinephrine.

The dose of subcutaneous terbutaline for bronchodilation is 0.01 mg/kg per dose (0.01 mL/kg of a 1 mg/mL solution) with a maximum dose of 0.4 mg (0.4 mL); the dose may be repeated every 20 minutes for three doses. The dosing interval may be decreased for children who continue with severe respiratory distress.

The dose of subcutaneous epinephrine for bronchodilation is 0.01 mg/kg (0.01 mL/kg of 1:1000 solution [1 mg/mL]), with a maximum dose of 0.4 mL (0.4 mg); the dose may be repeated every 20 minutes for three doses, then every 2 to 6 hours as needed. The dosing interval may be decreased for children who continue with severe respiratory distress.

Intravenous –

Severely ill patients who are poorly responsive to conventional therapy may be treated with a combination of IV beta 2-agonists and inhaled beta-2 agonists, although additional studies are needed to clarify the role of IV beta 2-agonists. A systematic review of 15 randomized controlled trials (only three of which included children) concluded that "there is no evidence to support the use of IV beta 2-agonists in patients with severe acute asthma" and "these drugs should be given by inhalation". However, only three of the studies compared inhaled plus intravenous beta 2-agonists to inhaled beta 2-agonists alone, one of which was performed in children.

Potential adverse effects from the use of IV beta 2-agonists are substantial and include dysrhythmias, hypertension, and myocardial ischemia. There is no role for initiating therapy with IV beta 2-agonists, even for severely ill children. However, for those who are poorly responsive to the conventional interventions (including inhaled beta 2-agonists and ipratropium, systemic glucocorticoids, and magnesium sulfate), the risk-benefit ratio shifts toward the use of IV beta 2-agonists.

Dosing for intravenous terbutaline is as follows: 10 microgram/kg bolus over 10 minutes, followed by 0.3 to 0.5 microgram/kg per minute; every 30 minutes the infusion may be increased by 0.5 microgram/kg per minute to a maximum of 5 microgram/kg per minute.

Nonstandard therapies – There are insufficient data to support the routine administration of heliox, ketamine, or leukotriene receptor antagonists in the treatment of children with acute asthma.

Heliox – A mixture of helium and oxygen theoretically may enhance beta 2-agonist delivery because the lower gas density would result in decreased flow resistance.

The benefits of continuous beta 2-agonist administration delivery by heliox compared to oxygen were evaluated in a controlled trial in 30 children (2 to 18 years) with moderate to severe asthma (PIS ≥ 8). After initial treatment with albuterol inhalation and prednisone or prednisolone, the patients were randomly assigned to receive continuous albuterol nebulization delivered by heliox or oxygen. At 240 minutes, patients in the heliox group had greater decrease in PIS score from baseline (decrease of 7 versus 3 points). In addition, more patients in the heliox group were discharged from the hospital in less than 12 hours (73 versus 33 percent).

The 2007 NAEPP guidelines suggest that administration of beta 2-agonists with heliox may be warranted in patients with life-threatening exacerbations or who are not responding to conventional therapy. However, the use of heliox should not delay intubation once it is considered necessary.

Ketamine – Due to its bronchodilating properties, the dissociative agent ketamine is the drug of choice to provide sedation and analgesia before intubating a child with asthma. However, the literature advocating the use of ketamine to treat acute asthma consists of case series or reports only.

Leukotriene receptor antagonists –

Studies assessing leukotriene receptor antagonist therapy in acute asthma are largely confined to adults. In one study of over 600 adults, 10 percent of those treated with oral zafirlukast required prolonged observation or hospitalization compared to 15 percent in the control group. It remains to be determined if these modest benefits can be duplicated among children.

DISPOSITION – The decision regarding the need for hospitalization is a complex one that is based upon clinical and social factors. In general, a child who requires beta 2-agonist treatments every two to three hours needs to be admitted, as do children who require supplemental oxygen. Other factors used in making decisions regarding disposition include severity of previous exacerbations, adherence to medication regimen, access to care, and social support.

Discharge to home –

Children who have marked improvement in clinical parameters within the first one to two hours of therapy may be discharged home. Marked improvement is manifest by diminished or absent wheezing and retracting and increased aeration that is sustained at least 60 minutes after the most recent albuterol dose.

Discharge meds –

NAEPP guidelines state that discharged patients should be treated with beta 2-agonists and oral systemic glucocorticoids for 3 to 10 days. Corticosteroids that are administered for less than 10 days do not require a taper at discontinuation.

Whether inhaled glucocorticoids should be added to inhaled albuterol and oral glucocorticoids at the time of discharge from the ED for patients who are not already receiving glucocorticoids as controller therapy is a question that remains unanswered, as illustrated by the differing results in the studies described below.

- In one study, adult patients who were discharged from the ED after acute asthma exacerbation were discharged with standard medications, including oral glucocorticoids for five days and randomly assigned to receive inhaled flunisolide or placebo. At the 24-day follow-up, the addition of ICS did not result in a benefit in any of the outcomes assessed. However, the estimated adherence with the inhaled medication was low and many patients were lost to follow-up.
- In contrast, a similarly designed study noted a 48 percent decrease in relapse rates, a significant decrease in the frequency of beta 2-agonist use, and fewer asthma symptoms among adults treated with inhaled budesonide following ED discharge.

Discharge education –

Upon discharge from the ED, it is recommended that patients and their parents receive education regarding:

- Review of discharge medications, with respect to purpose, side effects, and proper technique for administration.
- A written asthma action plan should be reviewed or initiated .
- Prevention of acute exacerbations.

Continued treatment and observation – Children with some, but incomplete improvement within the first two hours of therapy require continued observation. Incomplete response is manifest by modest but insufficient benefits in degree of wheezing, retracting, and aeration.

During continued observation, patients with partial improvement should continue to receive albuterol nebulizations every 30 to 45 minutes (or continuously) for another one to two hours, after which a decision regarding hospitalization or discharge home is made.

Hospitalization – Patients who were moderately to severely ill on arrival and who have little improvement, and or continued need for supplemental oxygen after initial therapy with beta 2-agonists and systemic glucocorticoids require hospitalization. This includes patients who continue to have significant wheezing and retracting, poor aeration, or altered mental status such as drowsiness or agitation.

Additional factors that may influence the decision about hospitalization include:

- The medical regimen before the emergency department visit (especially if glucocorticoids have already been used or if beta-2 agonists have been overused)
- A history of poor adherence to the medical regimen
- Parental inability to provide careful medical care and supervision at home
- Inadequate transportation back to the hospital if deterioration occurs

Follow-up –

Patients discharged from the ED should have follow-up in one to four weeks with their primary care provider. At the follow-up visit the primary care provider can review the child's asthma control and alter controller therapy as indicated.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

Overview

- Medical decision-making for the child with acute asthma exacerbation requires ability to assess the severity of the exacerbation and knowledge of the most effective pharmacologic agents.
- Clinical findings are used to assess the severity of an acute asthma exacerbation and to judge the response to therapy. Clinical findings occasionally are supplemented by objective tests.

General approach

- The immediate goals of treatment of acute asthma exacerbation include rapid reversal of airflow obstruction and correction of severe hypercapnia or hypoxemia.
- Inhaled short-acting beta 2-agonists are the mainstay of management of acute asthma exacerbation. Systemic glucocorticoids are added if the signs and symptoms of airway obstruction fail to improve after the first treatment

with inhaled beta 2-agonists. Mild attack – The approach to the child with a mild asthma exacerbation (PIS <7) is as follows:

- We recommend administration of short acting beta 2-agonist (Grade 1A). Beta 2-agonists may be administered by nebulizer (0.15 mg/kg, maximum 5 mg) or metered-dose inhaler with spacer (one-quarter to one-third puff/kg, maximum 10 puffs). Short-acting beta 2-agonists are administered every 20 to 30 minutes for one to three doses.
- For patients who do not improve after one inhalation therapy, we recommend the administration of systemic glucocorticoids (Grade 1A).

Moderate attack –

Administration of supplemental oxygen is indicated if oxygen saturation is ≤ 92 percent in room air.

- We recommend inhalation therapy with a short acting beta 2-agonist (Grade 1A).
- We recommend that children with asthma exacerbations of moderate severity also receive ipratropium bromide (Grade 1A). We administer ipratropium bromide with each of the first three beta 2-agonist nebulizer treatments or continuously; alternatively it may be administered with the second and third treatments.
- We recommend administration of systemic glucocorticoids after the first inhalation therapy (Grade 1A).
- We suggest the administration of intravenous magnesium sulfate for patients with moderate asthma exacerbations who have clinical deterioration despite treatment with beta 2-agonist, ipratropium, and systemic glucocorticoids (Grade 2A).

Severe attack –

- Administration of supplemental oxygen is indicated if oxygen saturation is ≤ 92 percent in room air.
- We recommend nebulized therapy with a short acting beta 2-agonist for children with severe asthma exacerbations (Grade 1A). Subcutaneous administration is an alternative for children with poor inspiratory flow, those who are uncooperative with inhalation therapy, and/or those who have suboptimal response to initial inhalation therapy.
- We recommend that children with severe asthma exacerbations also receive ipratropium bromide (Grade 1A). We administer ipratropium bromide with each of the first three beta 2-agonist nebulizer treatments or continuously; alternatively it may be administered with the second and third treatments.
- Management after the first dose of short-acting beta 2-agonist depends on the response to initial therapy. Patients who improve after the initial inhalation treatment proceed with treatment as for patients with moderate exacerbations.
- For patients who have a poor response to initial treatment:
 - We recommend systemic glucocorticoids (Grade 1A). We administer systemic glucocorticoids intravenously since patients with severe exacerbations are likely to require additional intravenous medications.
 - We suggest administration of IV magnesium sulfate (Grade 2A). (See "Magnesium sulfate" above).
 - We suggest administration of IV terbutaline (Grade 2B). A bolus of 10 microgram/kg is administered over ten minutes; this is followed by continuous

infusion of 0.3 to 0.5 microgram/kg per minute; the infusion may be increased by 0.5 microgram/kg per minute every 30 minutes to a maximum of 5 microgram/kg minute.

Disposition decisions

- The disposition of children with acute asthma exacerbation depends upon the response during the first one to two hours of therapy:
 - Children who have marked improvement in clinical parameters may be discharged home.
 - Children with some, but incomplete improvement within the first two hours of therapy require continued observation and treatment.
 - Patients who have little improvement, and or continued need for supplemental oxygen after initial therapy with beta 2-agonists and systemic glucocorticoids require hospitalization.
- Patients discharged from the ED should have follow-up in one to four weeks with their primary care provider.

Formal evaluation of asthma exacerbation severity in the urgent or emergency care setting

	Mild	Moderate	Severe	Subset: respiratory arrest imminent
Symptoms				
Breathlessness	While walking	While at rest (infant - softer, shorter cry, difficulty feeding)	While at rest (infant - stops feeding)	
Talks in	Can lie down Sentences	Prefers sitting Phrases	Sits upright Words	
Alertness	May be agitated	Usually agitated	Usually agitated	Drowsy or confused
Signs				
Respiratory rate	Increased	Increased	Often >30/minute	
		Guide to rates of breathing in awake children:		
		Age	Normal rate	
		<2 months	<60/minute	
		2-12 months	<50/minute	
		1-5 years	<40/minute	
		6-8 years	<30/minute	
Use of accessory muscles; suprasternal retractions	Usually not	Commonly	Usually	Paradoxical thoracoabdominal movement
Wheeze	Moderate, often only end expiratory	Loud; throughout exhalation	Usually loud; throughout inhalation and exhalation	Absence of wheeze
Pulse/minute	<100	100-120	>120	Bradycardia
		Guide to normal pulse rates in children:		
		Age	Normal rate	

		2-12 months 1-2 years 2-8 years	<160/minute <120/minute <110/minute Often present	
Pulsus paradoxus	Absent <10 mmHg	May be present 10-25 mmHg	>25 mmHg (adult) 20-40 mmHg (child)	Absence suggests respiratory muscle fatigue
Functional assessment				
PEF percent predicted or percent personal best	□70 percent	Approx. 40-69 percent or response lasts <2 hours	<40 percent	<25 percent Note: PEF testing may not be needed in very severe attacks
PaO ₂ (on air)	Normal (test not usually necessary) <42 mmHg	60 mmHg (test not usually necessary)	<60 mmHg: possible cyanosis 42 mmHg:	
PaO ₂ (on air) and/or PCO ₂	(test not usually necessary) >95 percent (test not usually necessary)	<42 mmHg (test not usually necessary) 90-95 percent (test not usually necessary)	possible respiratory failure <90 percent	
SaO ₂ percent (on air) at sea level	Hypercapnia (hypoventilation) develops more readily in young children than in adults and adolescents.			

Notes:

- The presence of several parameters, but not necessarily all, indicates the general classification of the exacerbation.
- Many of these parameters have not been systematically studied, especially as they correlate with each other. Thus, they serve only as general guides (Cham et al. 2002; Chey et al. 1999; Gorelick et al. 2004b; Karras et al. 2000; Kelly et al. 2002b and 2004; Keogh et al. 2001; McCarren et al. 2000; Rodrigo and Rodrigo 1998b; Rodrigo et al. 2004; Smith et al. 2002).

- The emotional impact of asthma symptoms on the patient and family is variable but must be recognized and addressed and can affect approaches to treatment and followup (Ritz et al. 2000; Strunk and Mrazek 1986; von Leupoldt and Dahme 2005).

PaO₂: arterial oxygen pressure; PCO₂: partial pressure of carbon dioxide; PEF: peak expiratory flow; SaO₂: oxygen saturation.

Pulmonary index score

Score	Respiratory rate*	Wheezing	Inspiratory/ expiratory ratio	Accessory muscle use	Oxygen saturation
0	30	None	2:1	None	99-100
1	31-45	End expiration	1:1	+	96-98
2	46-60	Entire expiration	1:2	++	93-95
3	>60	Inspiration and expiration	1:3	+++	<93

* For patients age 6: through 20, score 0; 21-35, score 1; 36-50, score 2; >50, score 3. The total score ranges from 0 to 15. In general, a score of less than 7 indicates a mild attack, a score of 7 to 11 indicates a moderately severe attack, and a score of 12 or greater indicates a severe attack. However, the Pulmonary Index Score may underestimate the degree of illness in an older child.

If no wheezing due to minimal air entry, score 3.

Courtesy of Richard Scarfone, MD, FAAP.

Management of moderate asthma * Consider IM methylprednisolone or nebulized or oral dexamethasone if the child vomits prednisone.

Courtesy of Richard Scarfone, MD, FAAP.

Management of severe asthma Courtesy of Richard Scarfone, MD, FAAP.

Recommended doses of medications to treat children with acute asthma

Albuterol by nebulizer	0.15 mg/kg per dose (maximum 5 mg) every 20 minutes for 3 doses then every 1-4 hours as needed
Continuous albuterol by nebulizer	0.5 mg/kg per hour
Albuterol by MDI with spacer	Dose is not well-established. Reasonable starting points: 1/4-1/3 puff/kg, maximum 10 puffs
Levalbuterol	One-half the recommended dose for racemic albuterol
Ipratropium bromide nebulizer solution	<20 kg: 250 mcg/dose >20 kg: 500 mcg/dose
Prednisone	1 mg/kg (maximum 60 mg) by mouth
Dexamethasone	0.6 mg/kg (maximum 16 mg) by mouth or IV
IV methylprednisolone	1 mg/kg (maximum 60 mg)
Epinephrine (1:1000)	0.01 mg/kg subcutaneously (maximum 0.4 mg) May be repeated every 10-20 minutes for 3 doses
Terbutaline (1 mg/ml)	0.01 mg/kg every 20 minutes for 3 doses, then every 2-6 hours as needed, subcutaneously
IV magnesium sulfate	75 mg/kg over 20 minutes (maximum 2.5 gm)
Child asthma action plan	

Child asthma action plan Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Asthma action plan Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Grade 1A recommendation

A Grade 1A recommendation is a strong recommendation, and applies to most patients in most circumstances without reservation. Clinicians should follow a strong

recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.

Explanation:

A Grade 1 recommendation is a strong recommendation. It means that we believe that if you follow the recommendation, you will be doing more good than harm for most, if not all of your patients.

Grade A means that the best estimates of the critical benefits and risks come from consistent data from well-performed, randomized, controlled trials or overwhelming data of some other form (eg, well-executed observational studies with very large treatment effects). Further research is unlikely to have an impact on our confidence in the estimates of benefit and risk.

Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form

B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form

C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

For a complete description of our grading system, please see the UpToDate editorial policy that can be found by clicking on Help, and then About UpToDate.

Grade 2A recommendation

A Grade 2A recommendation is a weak recommendation, and the best action may differ depending on circumstances or patient or societal values.

Explanation:

A Grade 2 recommendation is a weak recommendation. It means "this is our suggestion, but you may want to think about it." It is unlikely that you should follow the suggested approach in all your patients, and you might reasonably choose an alternative approach. For Grade 2 recommendations, benefits and risks may be finely balanced, or the benefits and risks may be uncertain. In deciding whether to follow a Grade 2 recommendation in an individual patient, you may want to think about your patient's values and preferences or about your patient's risk aversion.

Grade A means that the best estimates of the critical benefits and risks come from consistent data from well-performed, randomized, controlled trials or overwhelming data of some other form (eg, well-executed observational studies with very large treatment effects). Further research is unlikely to have an impact on our confidence in the estimates of benefit and risk.

Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
- B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
- C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

For a complete description of our grading system, please see the UpToDate editorial policy that can be found by clicking on Help, and then About UpToDate.

Grade 2B recommendation

A Grade 2B recommendation is a weak recommendation; alternative approaches may be better for some patients under some circumstances.

Explanation:

A Grade 2 recommendation is a weak recommendation. It means "this is our suggestion, but you may want to think about it." It is unlikely that you should follow the suggested approach in all your patients, and you might reasonably choose an alternative approach. For Grade 2 recommendations, benefits and risks may be finely balanced, or the benefits and risks may be uncertain. In deciding whether to follow a Grade 2 recommendation in an individual patient, you may want to think about your patient's values and preferences or about your patient's risk aversion.

Grade B means that the best estimates of the critical benefits and risks come from randomized, controlled trials with important limitations (eg, inconsistent results, methodologic flaws, imprecise results, extrapolation from a different population or setting) or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimates of benefit and risk, and may change the estimates.

Recommendation grades

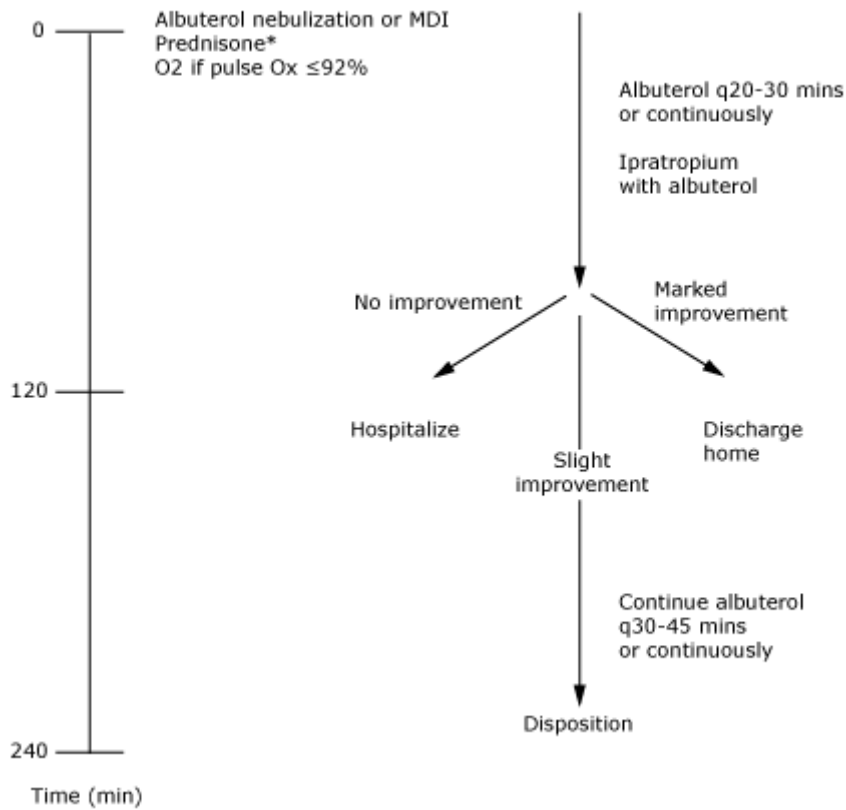
1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

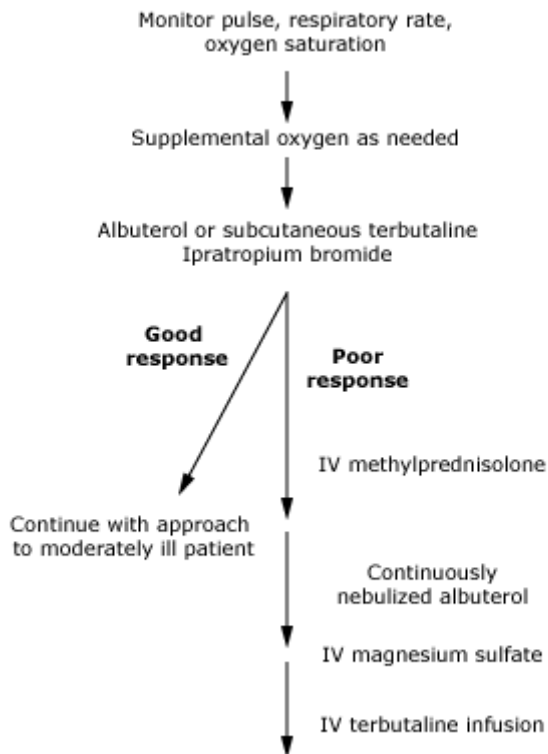
- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
 - B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
 - C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws
-

Algorithmme de traitement :

En cas de forme modérée :

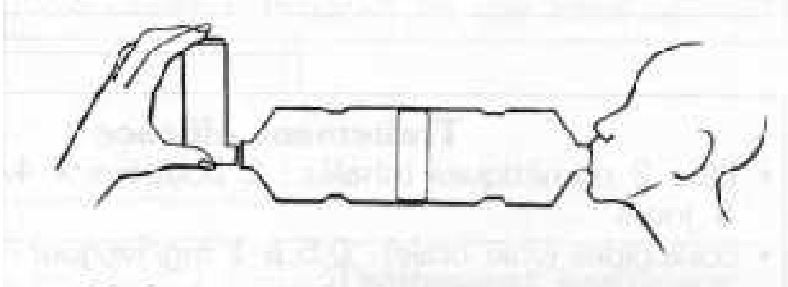
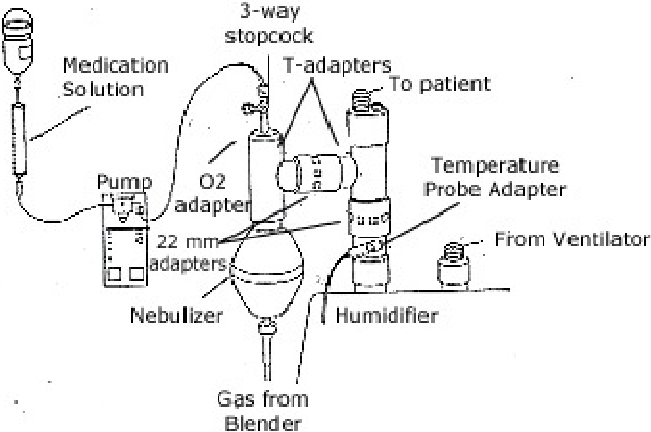
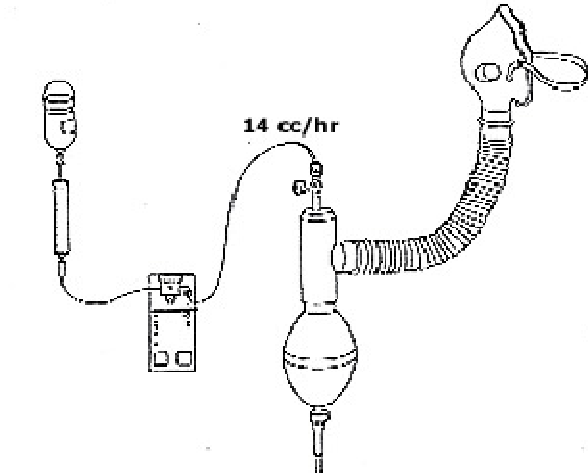


En cas de forme sévère:



Aérosolthérapie:





Quick-relief agents in the management of chronic asthma in children younger than 12 years

INTRODUCTION – Short-acting bronchodilating agents (SABA) remain a cornerstone of the treatment of chronic childhood asthma. The use of these drugs generally provides rapid relief of coughing, wheezing, chest tightness, and shortness of breath.

Medications used for the quick-relief of asthma symptoms in children younger than 12 years of age will be reviewed here. The recommendations below are based upon National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Expert panel guidelines published in 2007.

The evaluation of children with asthma, an overview of asthma management, long-term control agents, and the management of acute asthma exacerbations in children are discussed separately.

OVERVIEW – Quick-relief medications are taken to relieve bronchoconstriction in acute asthma exacerbation. Quick-relief agents include short-acting beta-2 agonists (SABA), anticholinergic bronchodilators (eg, ipratropium bromide), and short-term systemic glucocorticoids.

SHORT-ACTING BETA-2 AGONISTS – We recommend SABA (eg, albuterol, salbutamol, levalbuterol) for the quick relief of asthma symptoms (eg, wheeze, cough, shortness of breath, chest tightness). SABA relax airway smooth muscle, leading to a prompt increase in airflow. Repetitive or continuous administration of SABA is the most effective means of reversing airflow obstruction.

SABA should not be prescribed on a regular schedule because of concerns about a possible relationship between the frequent use of these agents and deteriorating asthma control. The rapid relief provided by SABA may invite misuse and overuse, such that other medical intervention may be delayed beyond a safe point in an asthma exacerbation. Frequent use of SABA is an indication of poor asthma control and should prompt increased use of controller therapy.

Agents

Racemic albuterol – In the United States, a racemic mixture of albuterol is the primary SABA used for quick-relief in both the outpatient and inpatient settings.

Levalbuterol – Levalbuterol, the R-enantiomer, is the active isomer of racemic albuterol that confers the bronchodilator effects. Levalbuterol is approved in the United States for treatment of bronchospasm in children ≥ 4 years via HFA MDI and ≥ 6 years via solution for nebulization.

Several studies have demonstrated favorable efficacy and safety profiles for levalbuterol compared to racemic albuterol, including one in which the hospitalization rate was lower among children who received levalbuterol in the emergency department (36 versus 45 percent). However, other studies have failed to find a benefit of levalbuterol with respect to respiratory parameters.

The 2007 NAEPP guidelines suggest that levalbuterol provides clinically comparable bronchodilation and systemic side effects as racemic albuterol. They include it as a quick-relief medication for children aged 5 to 11 years. In our opinion, available data do not support widespread use of levalbuterol instead of racemic albuterol as a quick-relief medication.

Other SABA – Other SABA used in the management of chronic childhood asthma include metaproterenol, pirbuterol, fenoterol (not available in the United States),

and bitolterol (not available in the United States). Not all of these agents are approved for use in children younger than 12 years.

Route of delivery

Inhaled – Inhaled SABA have the advantages of smaller doses, fewer side effects, and more rapid onset of action than oral agents . They provide symptomatic relief and thus reduce the morbidity of asthma and the amount of family disruption it engenders.

Inhaled SABA are typically administered through a metered dose inhaler with attached spacer device along with infant- or child-sized mask or by nebulization as appropriate for size and developmental age. A number of factors influence the amount of drug actually deposited in the lower airways with either of these methods .

It is important for patients who use inhalers to know how to tell when the inhaler is near empty to ensure that they will have access to bronchodilator therapy during an acute exacerbation.

Oral –

Oral beta agonists (albuterol, metaproterenol) may be beneficial in preschool children with mild, episodic asthma. However, they have frequent systemic effects such as tachycardia, tremor, and behavioral and sleep disturbance. As a general rule, inhaled SABA are preferred if they can be administered because they have a shorter onset of action and fewer side effects.

IPRATROPIUM BROMIDE –

Ipratropium bromide is an anticholinergic drug that provides bronchodilation through smooth muscle relaxation.

We recommend ipratropium bromide as an adjunct to SABA in the emergency department management of acute asthma exacerbations in children. In randomized trials, systematic review, and meta-analysis, multiple doses of inhaled ipratropium combined with SABA have been shown to reduce hospital admissions and improve lung function in children with severe asthma exacerbations Ipratropium bromide also may be used as an alternative quick-relief agent for patients who do not tolerate SABA, but it has not been adequately studied for this indication.

Ipratropium can be administered MDI and spacer or via nebulizer. The MDI formulation should not be administered to patients with allergy to peanut or soy because it contains soya lecithin, which may precipitate an allergic reaction.

Potential adverse effects of ipratropium bromide include drying of mouth, blurred vision, urinary retention tachycardia, and central nervous system effects.

SYSTEMIC GLUCOCORTICOIDS – We recommend a short course of oral glucocorticoids in addition to SABA for children who present to the clinic or emergency department with moderate or severe asthma exacerbation. In addition, the NAEPP guidelines recommend the initiation of oral glucocorticoids in the home setting in certain circumstances (eg, if initiation of oral glucocorticoids is part of the asthma action plan and/or after contacting the health care provider). In systematic review and meta-analysis, early institution of oral glucocorticoids reduces the duration of exacerbation and can prevent hospitalization and relapse.

INHALED GLUCOCORTICOIDS – The 2007 NAEPP expert panel no longer recommends doubling the dose of inhaled glucocorticoid (also called inhaled corticosteroids, ICS) in patients already receiving inhaled glucocorticoids for quick relief during an acute asthma exacerbation. This strategy has not proven effective in reducing the severity or preventing the progression of exacerbations. However, higher doses of inhaled glucocorticoids (more than two times the usual dose) may be an alternative

for mild to moderate exacerbations in patients who have serious adverse effects with systemic glucocorticoids.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

- Quick-relief medications are taken to relieve bronchoconstriction in acute asthma exacerbation. Quick-relief agents include short-acting beta-2 agonists (SABA), anticholinergic bronchodilators (eg, ipratropium bromide), and short-term systemic glucocorticoids.
- We recommend SABA for the quick relief of asthma symptoms (eg, wheeze, cough, shortness of breath, chest tightness) (Grade 1A).
- We recommend ipratropium bromide as an adjunct to SABA in the emergency department management of acute asthma exacerbations in children (Grade 1A).
- We recommend a short course of oral glucocorticoids in addition to SABA for children who present to the clinic or emergency department with moderate or severe asthma exacerbation (Grade 1A).
- We suggest NOT increasing the dose of inhaled glucocorticoids to treat an acute asthma exacerbation (Grade 2B).

Stepwise asthma 0 to 4 yrs

Stepwise approach for managing asthma in children 0-4 years of age The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. If alternative treatment is used and response is inadequate, discontinue it and use the preferred treatment before stepping up. If clear benefit is not observed within 4-6 weeks and patient/family medication technique and adherence are satisfactory, consider adjusting therapy or alternative diagnosis. Studies on children 0-4 years of age are limited. Step 2 preferred therapy is based on Evidence A. All other recommendations are based on expert opinion and extrapolation from studies in older children.

Alphabetical order is used when more than one treatment option is listed within either preferred or alternative therapy.

ICS: inhaled corticosteroid; LABA: inhaled long-acting beta₂-agonist; SABA: inhaled short-acting beta₂-agonist.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Stepwise approach for managing asthma in children 5-11 years of age The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. If alternative treatment is used and response is inadequate, discontinue it and use the preferred treatment before stepping up. Theophylline is a less desirable alternative due to the need to monitor serum concentration levels. Step 1 and step 2 medications are based on Evidence A. Step 3 ICS + adjunctive therapy and ICS are based on Evidence B for efficacy of each treatment and extrapolation from comparator trials in older children and adults-comparator trials are not available for this age group; steps 4-6 are based on expert opinion and extrapolation from studies in older children and adults.

Immunotherapy for steps 2-4 is based on Evidence B for house-dust mites, animal

danders, and pollens; evidence is weak or lacking for molds and cockroaches. Evidence is strongest for immunotherapy with single allergens. The role of allergy in asthma is greater in children than in adults. Clinicians who administer immunotherapy should be prepared and equipped to identify and treat anaphylaxis that may occur.

Alphabetical order is used when more than one treatment option is listed within either preferred or alternative therapy.

EIB: exercise-induced bronchospasm; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting inhaled beta₂-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; SABA: inhaled short-acting beta₂-agonist.

Adjusting Rx 0 to 4 yrs

Assessing asthma control and adjusting therapy in children 0-4 years of age

Components of control	Classification of asthma control (0-4 years of age)		
	Well-controlled	Not-well controlled	Very poorly controlled
Symptoms	2 days/week	>2 days/week	Throughout the day
Nighttime awakenings	1x/month	>1x/month	>1x/week
Impairment of normal activity	None	Some limitation	Extremely limited
Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week	Several times per day
Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year	2-3/year	>3/year
Risk of treatment-related adverse effects	Medication side effects can vary in intensity from none to very troublesome and worrisome. The level of intensity does not correlate to specific levels of control but should be considered in the overall assessment of risk.		
Recommended action for treatment	Maintain current treatment. Regular followups every 1-6 months. □ Consider step down if well controlled for at least 3 months.	Step up (1 step) and Reevaluate in 2-6 weeks. If no clear benefit in 4-6 weeks, consider alternative diagnoses or adjusting therapy. For side effects, consider alternative treatment options.	Consider short course of oral systemic corticosteroids, Step up (1-2 steps), and Reevaluate in 2 weeks. If no clear benefit in 4-6 weeks, consider alternative diagnoses or adjusting therapy. For side effects, consider alternative treatment options.

The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. The level of control is based on the most severe impairment or risk category. Assess impairment domain by caregiver's recall of previous 2-4 weeks. Symptom assessment for longer periods should reflect a global assessment such as inquiring whether the patient's asthma is better or worse since the last visit. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma control. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate poorer disease control. For treatment purposes, patients who had 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have not-well-controlled asthma, even in the absence of impairment levels consistent with not-well-controlled asthma.

Before step up in therapy:

- Review adherence to medication, inhaler technique, and environmental control.
- If an alternative treatment option was used in a step, discontinue and use the preferred treatment for that step.

EIB: exercise-induced bronchospasm.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Assessing asthma control and adjusting therapy in children 5-11 years of age

Components of control		Classification of asthma control (5-11 years of age)		
		Well-controlled	Not-well controlled	Very poorly controlled
	Symptoms	2 days/week but not more than once on each day	>2 days/week or multiple times on 2 days/week	Throughout the day
	Nighttime awakenings	1x/month	2x/month	2x/week
	Interference with normal activity	None	Some limitation	Extremely limited
Impairment	Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week	Several times per day
	Lung function			
	FEV ₁ or peak flow	>80 percent predicted/personal best	60-80 percent predicted/personal best	<60 percent predicted/personal best
	FEV ₁ /FVC	≥80 percent	75-80 percent	<75 percent
Risk	Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year	2/year (see footnote)	
	Reduction in lung growth	Consider severity and interval since last exacerbation Evaluation requires long-term followup		

Treatment-related adverse effects	Medication side effects can vary in intensity from none to very troublesome and worrisome. The level of intensity does not correlate to specific levels of control but should be considered in the overall assessment of risk.		
Recommended action for treatment	<p>Maintain current step. Regular followup every 1-6 months. Consider step down if well controlled for at least 3 months.</p>	<p>Step up at least 1 step and □ Reevaluate in 2-6 weeks. For side effects, consider alternative treatment options.</p>	<p>Consider short course of oral systemic corticosteroids, Step up 1-2 steps, and Reevaluate in 2 weeks. For side effects, consider alternative treatment options.</p>

The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. The level of control is based on the most severe impairment or risk category. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of previous 2-4 weeks and by spirometry/or peak flow measures. Symptom assessment for longer periods should reflect a global assessment such as inquiring whether the patient's asthma is better or worse since the last visit. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma control. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate poorer disease control. For treatment purposes, patients who had 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

Before step up in therapy:

- Review adherence to medication, inhaler technique, environmental control, and comorbid conditions.

- If an alternative treatment option was used in a step, discontinue and use the preferred treatment for that step.

EIB: exercise-induced bronchospasm; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second;

FVC: forced vital capacity; ICU: intensive care unit.

Usual dosages for quick-relief medications in children*

Medication	Dosage form	0-4 years	5-11 years	Comments
Inhaled short-acting beta₂-agonists				
MDI				
Albuterol CFC	90 mcg/puff, 200 puffs/canister	1-2 puffs 5 minutes before exercise	2 puffs 5 minutes before exercise	Differences in potencies exist, but all products are essentially comparable on a per puff basis. An increasing use or lack of expected effect indicates diminished control of asthma.
Albuterol HFA	90 mcg/puff, 200 puffs/canister	2 puffs every 4-6 hours as needed	2 puffs every 4-6 hours as needed	Not recommended for long-term daily treatment. Regular use exceeding 2 days/week for symptom control (not prevention of EIB) indicates the need for additional long-term control therapy.
Levalbuterol HFA	45 mcg/puff, 200 puffs/canister	Safety and efficacy not established in children <4 years	2 puffs every 4-6 hours as needed	May double usual dose for mild exacerbations. Should prime the inhaler by releasing 4 actuations prior to use. Periodically clean HFA actuator, as drug may plug orifice.
Pirbuterol CFC	200 mcg/puff, 400 puffs/canister	Safety and efficacy not established	Safety and efficacy not established	Children <4 years may not generate sufficient inspiratory flow to activate an auto-inhaler. Nonselective agents (ie, epinephrine, isoproterenol, metaproterenol) are not recommended due to their potential for excessive cardiac stimulation, especially in high doses.
Nebulizer solution				
Albuterol	0.63 mg/3 mL, 1.25 mg/3 mL, 2.5 mg/3 mL, 5 mg/mL	0.63-2.5 mg in 3 cc of saline every 4-6 hours, as needed	1.25-5 mg in 3 cc of saline every 4-8 hours, as needed	May mix with cromolyn solution, budesonide inhalant suspension, or ipratropium solution for nebulization. May double dose for severe exacerbations.

	(0.5 percent)			
	0.31 mg/3 mL			
Levalb uterol (R- albuter ol)	0.63 mg/3 mL 1.25 mg/0.5 mL 1.25 mg/3 mL	0.31-1.25 mg in 3 cc every 4-6 hours, as needed	0.31-0.63 mg, every 8 hours, as needed	Does not have FDA-approved labeling for children <6 years of age. The product is a sterile-filled preservative-free unit dose vial. Compatible with budesonide inhalant suspension.

CFC: chlorofluorocarbon; ED: emergency department; EIB: exercise-induced bronchospasm; HFA: hydrofluoroalkane; IM: intramuscular; MDI: metered-dose inhaler; PEF: peak expiratory flow.

* Dosages are provided for those products that have been approved by the US Food and Drug Administration or have sufficient clinical trial safety and efficacy data in the appropriate age ranges to support their use.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Child sized spacer

Grade 1A recommendation

A Grade 1A recommendation is a strong recommendation, and applies to most patients in most circumstances without reservation. Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.

Explanation:

A Grade 1 recommendation is a strong recommendation. It means that we believe that if you follow the recommendation, you will be doing more good than harm for most, if not all of your patients.

Grade A means that the best estimates of the critical benefits and risks come from consistent data from well-performed, randomized, controlled trials or overwhelming data of some other form (eg, well-executed observational studies with very large treatment effects). Further research is unlikely to have an impact on our confidence in the estimates of benefit and risk.

Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
- B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
- C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

For a complete description of our grading system, please see the UpToDate editorial policy that can be found by clicking on Help, and then About UpToDate.

Grade 2B recommendation

A Grade 2B recommendation is a weak recommendation; alternative approaches may be better for some patients under some circumstances.

Explanation:

A Grade 2 recommendation is a weak recommendation. It means "this is our suggestion, but you may want to think about it." It is unlikely that you should follow the suggested approach in all your patients, and you might reasonably choose an alternative approach. For Grade 2 recommendations, benefits and risks may be finely balanced, or the benefits and risks may be uncertain. In deciding whether to follow a Grade 2 recommendation in an individual patient, you may want to think about your patient's values and preferences or about your patient's risk aversion.

Grade B means that the best estimates of the critical benefits and risks come from randomized, controlled trials with important limitations (eg, inconsistent results, methodologic flaws, imprecise results, extrapolation from a different population or setting) or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimates of benefit and risk, and may change the estimates.

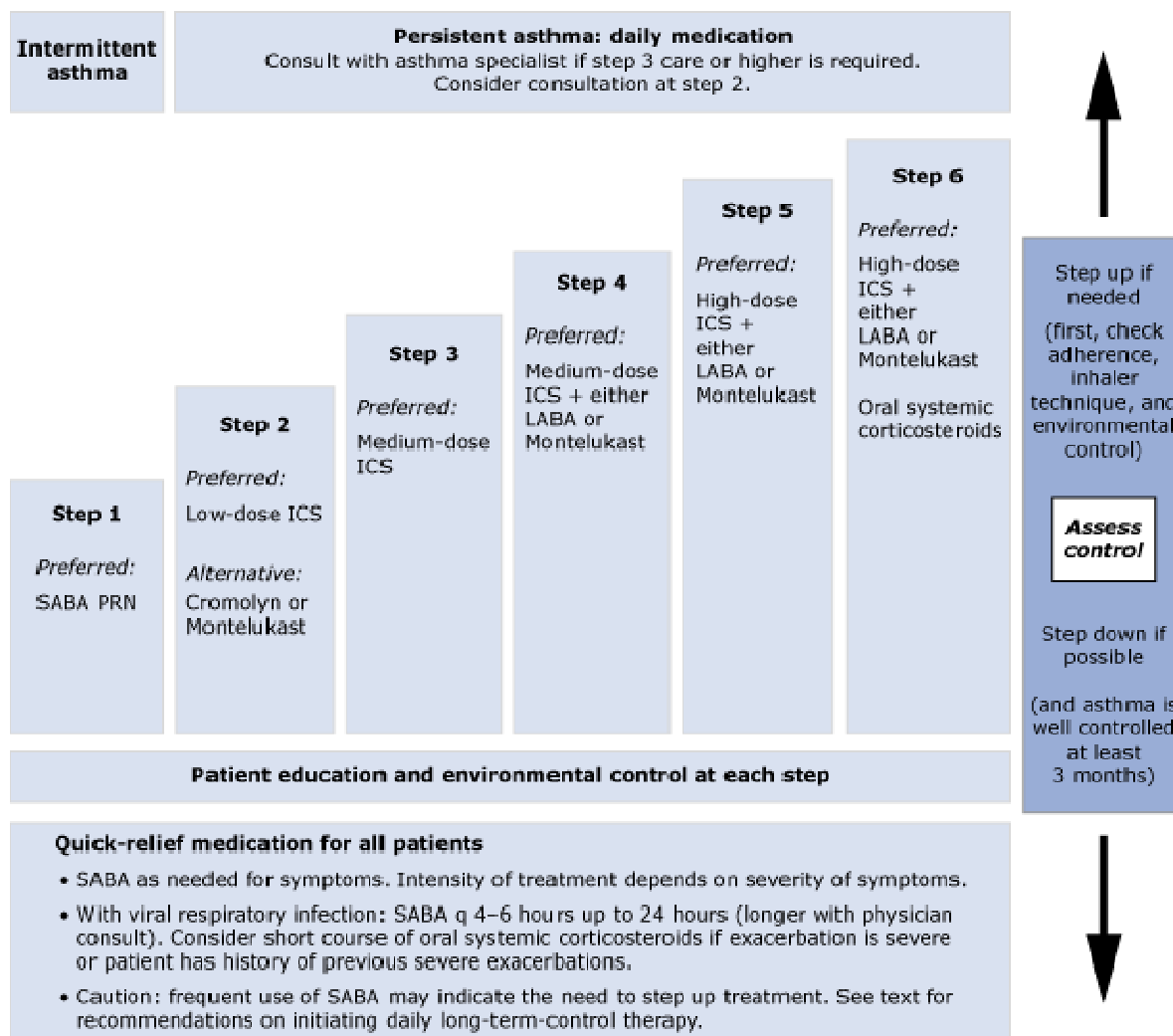
Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

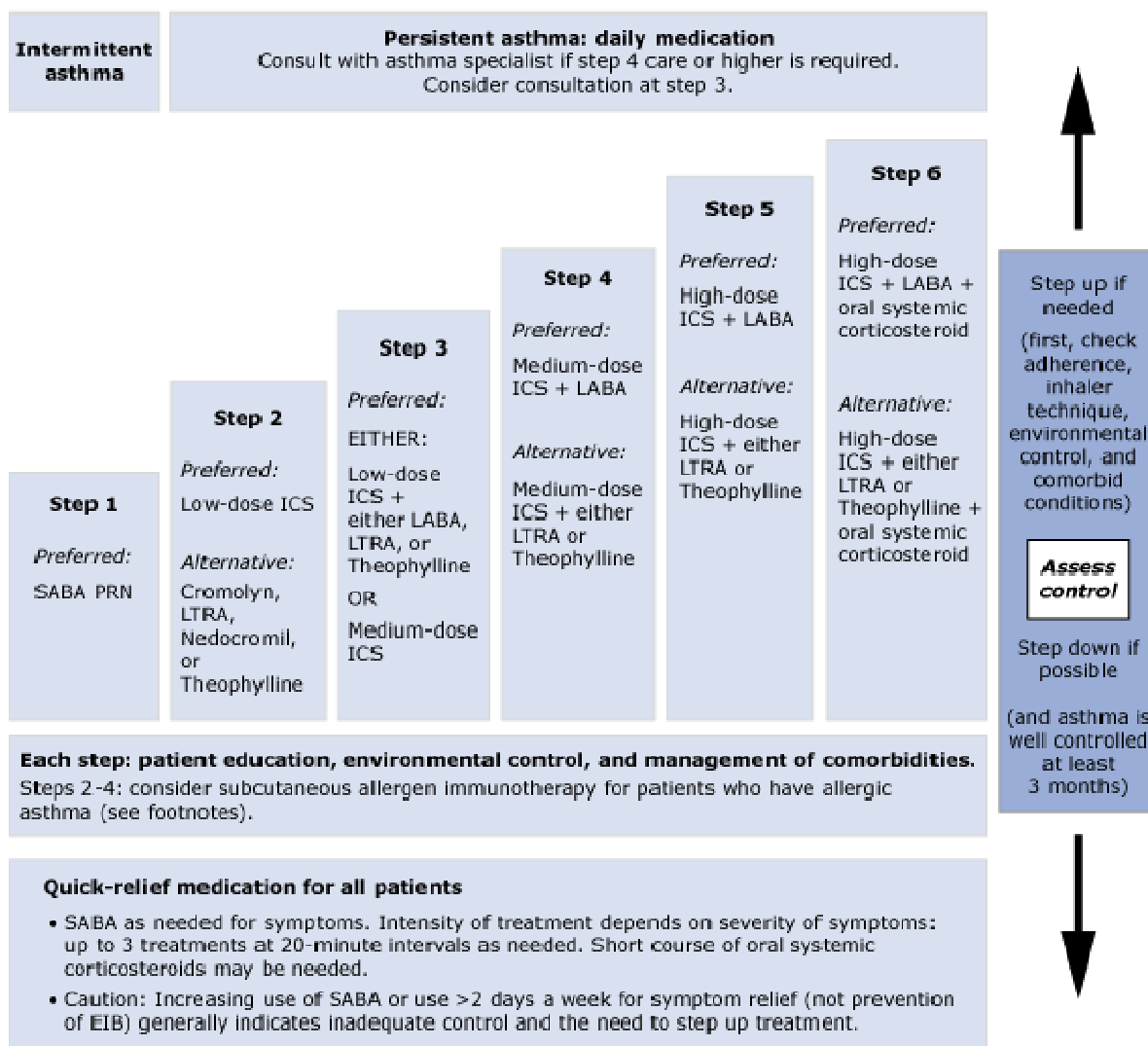
Evidence grades

- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
- B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
- C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

Etapes de prise en charge de l'asthme: < 5 ans



Etapes de prise en charge de l'asthme: > 5 ans



Treatment of intermittent and chronic mild asthma in adolescents and adults

INTRODUCTION – A basic tenet of asthma therapy is that the intensity of treatment should match the severity of asthmatic symptoms. As a result, patients with infrequent and mild symptoms of asthma should be treated intermittently with the goal of quick symptom relief. Patients with mild symptoms that are persistent or present regularly should additionally receive low doses of long-term controller medications. As with all types of asthma, effective communication, ongoing patient education, and regular reassessment of asthma control are crucial for long term success.

The issues relating to the treatment of intermittent and chronic mild asthma in adults and adolescents will be discussed here, with an emphasis on pharmacologic therapy. The recommendations made in this review are based upon the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) guidelines, as well as similar guidelines published by the Global Initiative for Asthma. An overview of the management of asthma, and a review of the treatment of other severities of asthma, are presented separately.

CLASSIFICATION OF ASTHMA – Mild asthma may be classified as intermittent or as mild persistent. Classification is based upon the following factors:

- Reported impairment over the previous two to four weeks
- Current values of forced expiratory flow in 1 second (FEV1) and forced expiratory flow in 1 second/ forced vital capacity (FEV1/FVC)
- Number of exacerbations requiring oral glucocorticoids per year

The use of these three measurements of asthma morbidity to determine asthma severity is graphically presented in the figure.

Intermittent asthma – Intermittent asthma is characterized by the following:

- Daytime asthma symptoms occurring two or fewer days per week
- Two or fewer nocturnal awakenings per month
- Use of short-acting beta agonists to relieve symptoms fewer than two times a week
- No interference with normal activities between exacerbations
- FEV1 measurements when asymptomatic that are consistently within the normal range (ie, ≥ 80 percent of predicted normal)
- FEV1/FVC ratio is normal (based upon age-adjusted values) when asymptomatic
- One or no exacerbations requiring oral glucocorticoids per year

If these different measures of impairment correspond to different severities, then the patient's asthma should be categorized at the level of the most severe.

In addition, a person with asthma triggered only during vigorous exercise (exercise-induced asthma) might fit into this category even if exercising more than twice per week.

Others, in whom asthmatic symptoms arise only under certain infrequently occurring circumstances (eg, upon encountering a cat or during a viral respiratory tract infection) are also considered to have intermittent asthma, even if the exacerbations are significant, provided that oral glucocorticoids are not required more than once per year .

Mild persistent asthma – Mild persistent is characterized by the following:

- Symptoms more than twice weekly (although less than daily)
- Three to four nocturnal awakenings per month due to asthma

- Use of short-acting beta agonists to relieve symptoms more than two times a week (but not daily)
- Minor interference with normal activities
- FEV1 measurements within normal range (≥ 80 percent of predicted normal)
- FEV1/FVC ratio is normal
- Two or more exacerbations requiring oral glucocorticoids per year

Moderate persistent asthma – The presence of any of the following is considered an indication of moderate disease severity:

- Daily symptoms of asthma
- Nocturnal awakenings more than once per week
- Daily need for short-acting beta agonists for symptom relief
- Some limitation in normal activity
- FEV1 between 60 and 80 percent of predicted
- FEV1/FVC is less than the lower confidence interval for normal (generally, less than 70 percent)
- Two or more exacerbations requiring oral glucocorticoids per year

Patients with moderate persistent asthma require pharmacologic therapy beyond that recommended for mild asthma .

NON-PHARMACOLOGIC THERAPY –

Non-pharmacologic therapies for intermittent and mild persistent asthma are essential components of management and include trigger avoidance and patient education.

Trigger avoidance – Elimination or avoidance of known triggers is a useful strategy to help control the disease. History taking is crucial in determining exposure to environmental allergens and irritants in the home, school, and/or workplace.

Patient education – Patient education is an ongoing process that is intended to create a partnership between the patient and provider in achieving and maintaining asthma control. In addition to educational materials, every patient with asthma should be provided with a personalized asthma action plan that gives detailed instructions about how to self-administer medications at baseline and during exacerbations.

IMPACT OF PHARMACOTHERAPY –

The primary goals of treatment are relief of patient symptoms, prevention of acute asthmatic attacks, and improved quality of life. Evidence is lacking to support the concept that therapy impacts the natural history of asthma.

Asthma is associated with a chronic eosinophilic bronchitis that can progress in some patients to subepithelial fibrosis and irreversible airflow obstruction over time, or, in others, can persist relatively unchanged into old age. Irreversible airways obstruction appears to occur most often in those with longstanding, severe disease.

It would clearly be preferable to identify those patients who were destined to progress to permanent pulmonary impairment and initiate early antiinflammatory therapy when the disease is still mild. Unfortunately, the ability to predict the progression of mild asthma in this way is limited at present. No epidemiologic studies have been performed that provide long-term physiologic (lung function) and histologic follow-up of a large cohort of adults with mild asthma.

One long-term clinical trial in adults found that delayed initiation of antiinflammatory therapy (ie, inhaled glucocorticoids) appeared to be less beneficial than treatment begun closer to the initial diagnosis of asthma. This observation suggested that inhaled glucocorticoids may help prevent the changes in lung function that occur in some patients over time. However, several subsequent studies in children found that inhaled glucocorticoids did not prevent disease progression or abnormalities in lung function. Thus, there is currently no evidence that antiinflammatory therapy protects against irreversible airway obstruction over time.

As a result, many experts feel that the cost and inconvenience of regular controller therapy, combined with the benign natural history of intermittent or mild persistent asthma in most patients, argue against universal antiinflammatory treatment in an attempt to achieve long-term preservation of lung function. Thus, the primary goals of treatment remain limited to relief of patient symptoms and prevention of acute asthmatic attacks.

MEDICATIONS FOR INTERMITTENT ASTHMA –

Patients with infrequent and mild symptoms of asthma are best treated with intermittent use of an inhaled, short-acting, beta-2-selective adrenergic agonist (SABA), corresponding to Step 1 therapy.

Inhaled beta agonists – The currently available inhaled SABAs have rapid onset of action (within five minutes), intermediate duration of effect (approximately four to six hours), and relative beta-2 selectivity. The inhaled route of administration is preferred because of the short time to relief, maximal potency of bronchodilation, and minimal side effects. Patients who develop asthmatic symptoms as a result of predictable triggers (eg, exercise-induced bronchoconstriction) are encouraged to use their SABA approximately 10 minutes prior to exposure in order to prevent the onset of symptoms.

SABAs alone are not sufficient for an individual patient if symptoms are not fully relieved, or symptoms recur consistently and SABAs are needed more than two days a week on a regular basis (excluding special circumstances, such as during a viral respiratory infection). Such patients should be treated for mild persistent asthma.

Delivery mechanisms – SABAs are available in metered-dose inhalers (MDIs) and in solutions for nebulization. In the United States, there is a transition away from MDIs using chlorofluorocarbon (CFC) propellants to those using the environmentally-safe propellant hydrofluoroalkane (HFA), with December 31, 2008 as the target date for complete elimination of CFC-containing albuterol MDIs. HFA formulations of albuterol include ProAir®-HFA, Proventil®-HFA, and Ventolin®-HFA. An albuterol MDI with an HFA propellant has the same onset of action, duration of effect, and side effect profile as albuterol with CFC propellant, even though patients often experience a difference. The perceived difference probably relates to the fact that the plume of medication released from albuterol-HFA devices has a slower speed and less chilled temperature compared with the medication plume from traditional albuterol-CFC inhalers.

Some alternative delivery mechanisms are presently available and still others are likely to be introduced in the near future. As examples:

- Albuterol is available in a dry powder form in some countries, although no longer in the United States. Inhalational technique may be easier for some patients with the dry powder form because the devices are breath-actuated

and so patients do not need to coordinate inhalation with release of the dose.

- Pirbuterol is available in a breath-actuated delivery device called an Autohaler®. The pressurized canister is actuated by inspiratory airflow at the mouthpiece, thereby ensuring medication delivery at the start of inspiration.
- Levalbuterol is the dextro-rotatory isomer of albuterol, purified from the racemic mixture of s- and d-isomers that comprises albuterol. Available for several years as a liquid for nebulization, it has newly been released as a metered dose inhaler (MDI) (Xopenex-HFA®). Each puff contains 45 mcg of levalbuterol (compared with 90 mcg of albuterol). Its onset and duration of action are comparable to albuterol.

Some patients experience tremulousness, palpitations, and/or anxiety from the systemic effects of inhaled SABAs. Using a single inhalation of drug for prevention or relief of symptoms rather than the usual two puffs may alleviate these adverse reactions with a minimal decrease in bronchodilator effect. Levalbuterol may be associated with fewer stimulatory side effects than albuterol, although this has not been demonstrated with certainty.

Other agents – Ipratropium and oral beta agonists are generally less effective than inhaled beta agonists for symptom relief in mild intermittent asthma.

- Ipratropium – Ipratropium (Atrovent®) is an anticholinergic agent that has a slower onset of action (15 to 20 minutes) and achieves significantly less bronchodilation in asthma than inhaled SABAs. Its use is not recommended except in very special circumstances (eg, tachyarrhythmias due to inhaled beta agonists or concomitant use of monoamine oxidase inhibitors). A systematic review concluded that combination therapy with ipratropium and SABAs was not superior to SABAs alone in adults with asthma.
- Oral beta agonists – Oral beta agonists (eg, albuterol in liquid or tablet formulation) generally do not make good alternative bronchodilators for mild asthma. They take longer to begin to work, achieve less bronchodilation, and are associated with more side effects than when the same medication is delivered by inhalation.

Cromoglycates – Cromolyn (Intal®) and nedocromil (Tilade®) are alternative medications for prevention of exercise-induced bronchoconstriction or prevention of asthma symptoms caused by predictable exposures (eg, visiting a home with a cat). These agents prevent bronchospasm through mast-cell stabilizing and other properties, although they DO NOT have acute bronchodilating capacity. They have the advantage of being virtually devoid of adverse side effects, aside from a mildly unpleasant taste with nedocromil that is experienced by some individuals. No other short- or long-term adverse consequences have been identified.

Efficacy – Two inhalations of either cromolyn or nedocromil, taken approximately 10 to 20 minutes prior to exercise or trigger exposure have been shown to be effective preventive treatment in blinded, placebo-controlled studies. These medications provide additive protection when used in combination with an inhaled beta agonist prior to exercise.

The prescription of inhaled beta agonists as monotherapy for mild intermittent asthma has the advantage of providing for both prevention and relief of symptoms, compared to the cromoglycates, which are preventative only.

MEDICATIONS FOR MILD PERSISTENT ASTHMA – It is appropriate to begin regular treatment with antiinflammatory medications when a patient has one or more of the characteristics of mild persistent asthma.

The preferred long-term controller agents for mild persistent asthma are low-dose inhaled glucocorticoids. Alternative agents are leukotriene modifying drugs, mast cell stabilizing agents (cromoglycates), and sustained-release theophylline, although the latter two therapies are increasingly obsolete. The NAEPP guidelines do not express a preference for any one of these three alternative agents over another.

Patients receiving long-term controller medications for mild persistent asthma should continue to use their SABAs as needed for relief of symptoms and prior to exposure to known triggers of their symptoms. Regular use (four times daily) of SABAs with intermediate duration of action (eg, albuterol) provides no advantage over as needed use and may have harmful effects in some patients. There is also no advantage to inhaling a bronchodilator immediately prior to use of an inhaled glucocorticoid. In patients with mild asthma, medication distribution and deposition within the lungs are adequate without bronchodilator pretreatment. Inhaled glucocorticoids – Inhaled glucocorticoids (commonly called inhaled steroids) are now considered the agents of choice in all patients with persistent asthma according to the 2007 guidelines from the National Asthma Education Prevention Program (NAEPP) .

Efficacy – Regular treatment with inhaled glucocorticoids reduces the frequency of symptoms (and the need for inhaled bronchodilators), improves the overall quality of life, and decreases the risk of serious exacerbations for patients with asthma. In addition, by reducing bronchial hyperresponsiveness, this therapy may alter the basic property of the airways that makes them asthmatic, reducing their exaggerated sensitivity to any and all triggers of asthma. Representative studies demonstrating the efficacy of inhaled glucocorticoids include the following:

- A multicenter, double-blind trial randomly assigned over 7000 patients with mild persistent asthma to treatment with low-dose inhaled budesonide (400 µg once daily) or placebo for three years . Early initiation of budesonide was associated with decreased risk of a severe asthma exacerbation during the study period (hazard ratio 0.56; 95% CI 0.45-0.71). Patients who were treated with budesonide demonstrated better pulmonary function and experienced fewer days with symptoms.
- A second controlled trial randomized 103 patients with recent onset mild asthma to either high-dose budesonide (600 µg BID) or terbutaline (375 µg BID). At one and two year follow-up, budesonide therapy was associated with a greater increase in morning PEF (32.8 versus 4.8 L/min with terbutaline), fewer asthma symptoms, and decreased need for supplemental beta-2 agonists.

Another study questioned whether patients with mild persistent asthma need daily controller therapy or might be managed instead with a plan that called for initiation of inhaled or oral steroids only during periods of increased asthmatic symptoms. This randomized, double-blind, placebo-controlled study examined the outcomes of 225 patients with mild persistent asthma treated with as-needed inhaled or oral glucocorticoids (for exacerbations) while taking one of three daily therapies: inhaled budesonide, oral zafirlukast, or placebo. Patients were followed for one year. Although there were more symptom-free days in the group taking daily inhaled budesonide, there were no differences between the groups in the rate

of severe exacerbations, impairment in quality of life, or loss of pulmonary function. These results raise the possibility that future recommendations for treating mild asthma may call for daily controller medications only if patients have a greater burden of asthmatic symptoms than in the current guidelines. The optimal threshold at which patients should begin to take daily controller medication has yet to be defined.

Not all patients with asthma are responsive to inhaled glucocorticoid therapy. Studies suggest that up to 35 percent of patients may not experience improvements in FEV1 or bronchial hyperresponsiveness.

In addition, patients with mild asthma who smoke may be relatively resistant to the initial effects of therapy with low-dose inhaled glucocorticoids. The optimal approach to treating patients with asthma who continue to smoke has not been determined.

Initial dosing – The initial dose of inhaled glucocorticoids for mild persistent asthma should be in the low-dose range, corresponding to Step 2 treatment [1] . The usual starting dose and the different types of inhaled glucocorticoids are shown in the table.

A few agents (eg, budesonide and mometasone) have been approved for once-daily dosing. The others have traditionally been administered twice daily, although it is likely that all of the inhaled glucocorticoids can be used once daily in patients with mild asthma, improving compliance.

Delivery devices and spacers – Inhaled glucocorticoids are available via MDI, dry powder inhaler (DPI), or as solutions for nebulization. Use of a valved holding chamber ("spacer") device with MDI corticosteroids is recommended in order to maximize medication delivery to the bronchi and to minimize oropharyngeal deposition. Available spacers include Aerochamber®, Optichamber®, Ellipse®, InspirEase®, Vortex®, and others. The triamcinolone (Azmacort®) MDI is manufactured with a small attached spacer in-line.

Spacers are not used with DPIs. DPIs and MDIs each have different advantages and drawbacks. These are presented separately.

Side effects – The local and systemic side effects of inhaled glucocorticoids, as well as strategies for minimizing them, are discussed in detail separately.

Inhaled glucocorticoids plus long-acting beta agonists –

The combination of inhaled glucocorticoids plus long-acting beta agonists (LABAs) is NOT currently recommended by the NAEPP guidelines as a therapeutic option for mild persistent asthma, for the reasons presented herein.

Salmeterol and formoterol are inhaled LABAs with a duration of action of at least 12 hours. These medications are classified as long-term controllers; however, they should always be used in combination with a concomitant antiinflammatory agent, preferably an inhaled glucocorticoid. Combination therapy with inhaled glucocorticoids and a LABA is highly effective in controlling mild asthma. However, concern has been raised about the potential for salmeterol (and for LABAs in general) to cause an increased risk of fatal and near-fatal asthmatic attacks. Although the risk is small, a black box warning about this risk has been added to all package inserts of medications containing salmeterol or formoterol. In addition, the United States FDA has issued a public health advisory strongly warning against the use of salmeterol (alone or in combination with fluticasone) as treatment for mild asthma.

- Monotherapy with LABAs is inferior to monotherapy with inhaled glucocorticoids. In the Salmeterol or Inhaled Corticosteroids trial of the

Asthma Clinical Research Network, patients whose asthma was well-controlled on moderate doses of inhaled glucocorticoids were randomly assigned to continue the inhaled steroid or to switch to twice-daily salmeterol. Although the two groups achieved similar peak flow values, the frequency of treatment failures (primarily exacerbations requiring an intensification of treatment) was significantly greater in the group receiving salmeterol alone.

In summary, treatment with low dose-inhaled glucocorticoids is the preferred initial therapy for mild persistent asthma.

Leukotriene modifying drugs – The sulfidopeptide leukotrienes (leukotriene C₄, D₄ and E₄) are potent chemical mediators of the allergic response in asthma. Their actions include stimulation of bronchoconstriction (1000-fold more potent than histamine), mucus hypersecretion, microvascular leakage with edema formation, and eosinophil chemoattraction. Two types of medications that block these leukotriene effects are now available: a 5-lipoxygenase enzyme inhibitor that blocks production of leukotrienes, and leukotriene receptor antagonists that competitively inhibit the action of leukotrienes at their receptor. The differences between these medications are discussed in detail elsewhere.

Availability and dosing – The leukotriene modifying drugs in use in the United States include zafirlukast, montelukast, and zileuton. All are orally administered. Zileuton currently requires monitoring for liver function abnormalities and is not recommended for routine use in mild persistent asthma.

- Zafirlukast (Accolate®) was the first drug available in the category of leukotriene receptor antagonists (LTRAs). The dosing for zafirlukast is 20 mg administered twice daily. Absorption is optimized by ingestion of the medication on an empty stomach. Zafirlukast is metabolized in the liver by CYP2C9. The only significant drug interaction is with warfarin, resulting in an increase in the prothrombin time.
- Montelukast (Singulair®) is also a LTRA. The dose is 10 mg once daily. No significant drug interactions have been reported.

The post-marketing experience with both LTRAs revealed an association with eosinophilic vasculitis (Churg-Strauss syndrome). This association was reported in a small number of patients in most of whom oral corticosteroids were withdrawn in concert with initiation of LTRAs. A causal association between LTRAs and Churg-Strauss syndrome has not been established, and most experts believe that the more likely explanation is that steroid withdrawal simply unmasks the developing disease.

Efficacy – Clinical trials that included patients with mild to moderate asthma have demonstrated that zafirlukast and montelukast induce persistent bronchodilation and improve symptoms. In addition, these drugs decrease the need for rescue use of short-acting beta agonist inhalers and protect against acute asthmatic exacerbations requiring oral corticosteroids.

The leukotriene modifying drugs, however, are less effective than inhaled glucocorticoids. As an example, one randomized trial of 451 patients found that those treated with low-dose inhaled fluticasone had significantly greater improvements in lung function and number of symptom-free days and less use of rescue medications than patients treated with zafirlukast.

Compliance with inhaled glucocorticoids is often incomplete, raising the question of whether a once daily oral therapy, such as montelukast, would offer advantages over inhaled glucocorticoids in the "real-world." A randomized trial addressed this

issue by comparing montelukast (10 mg once daily) to inhaled fluticasone (88 mcg inhaled twice daily) in approximately 400 subjects aged 15 to 85 with mild persistent asthma. Compliance was measured with electronic dispensing devices. Patients achieved similar improvements in FEV1 and rescue-free days with both therapies. Adherence during the open-label period was 71 percent for montelukast and 77 percent for at least one puff of fluticasone (subjects took it once daily approximately one-third of the time). For most subjects, compliance was not associated with outcome, indicating that for many people with mild asthma, both of these therapies are effective, even if adherence is less than optimal. In addition, the results suggest more of a dose-response with inhaled glucocorticoids in patients with mild asthma, compared to a "ceiling" effect with montelukast at this dose.

It appears that some people with asthma respond well to the leukotriene-blocking drugs, whereas others do not. These differences likely relate to variability among patients in the relative contribution of leukotriene over-expression to the pathogenesis of their asthma. Methods are not clinically available to distinguish between these two groups, with the following exception: asthmatic persons with aspirin sensitivity (ie, asthma made acutely worse by ingestion of aspirin or non-steroidal antiinflammatory drugs) typically make excess amounts of leukotrienes. Responders and non-responders to the anti-leukotriene agents can be best distinguished on the basis of a therapeutic trial. Failure to improve after approximately a month of therapy constitutes a negative response.

Anti-leukotriene agents may also be helpful in the setting of mild persistent asthma in which exercise-induced bronchospasm is a prominent feature. Leukotriene receptor antagonists inhibit exercise-induced bronchoconstriction, and unlike long-acting inhaled beta agonists, they do not exhibit tachyphylaxis.

Cromoglycate agents – The cromoglycate agents, cromolyn and nedocromil, are alternative choices when initiating regular preventive therapy in patients with mild asthma. These agents prevent mast cell degranulation and have antiinflammatory properties. They can be used in short-term prevention of bronchospasm or as long-term controller medication. As discussed previously, they have no acute bronchodilating capacity and are not a substitute for inhaled beta-agonists, which are used for rapid relief of asthmatic symptoms. Like the leukotriene modifiers, these drugs are particularly well suited for the "steroid-phobic" patient who resists use of any steroid preparation, regardless of its safety profile.

Efficacy as long-term therapy – There are no trials specifically comparing low-dose inhaled glucocorticoids to inhaled cromoglycates in adults with mild persistent asthma. However, a large body of knowledge over several decades of use suggests that the cromoglycates are less effective than inhaled glucocorticoids, although they may still be useful in patients with both atopic and non-atopic asthma .

Initial dosing – Both nedocromil and cromolyn are recommended at a starting dose of 2 puffs four times daily. Cromolyn is also available as a solution for nebulization. One to three months of therapy may be necessary to see a maximal response in some patients. The doses of these agents may then be reduced slightly in some cases without loss of effect. The requirement for four times daily dosing plus their limited efficacy are the major drawbacks to routine use of the cromoglycates as controller therapy for mild persistent asthma.

Because cromoglycates have no acute bronchodilating capacity, some clinicians initiate therapy concomitantly with a short course of oral corticosteroids to maximize lung function before relying on the cromoglycates alone.

Cromolyn and nedocromil lack the versatility of the inhaled glucocorticoids in terms of dose adjustment. Increasing the dose of cromolyn sodium or nedocromil above eight inhalations per day provides no additional protection against asthma. Theophylline – Sustained-release theophylline is an alternative controller medication for mild persistent asthma. It is not preferred because its antiinflammatory properties are modest and blood levels must be monitored in order to avoid toxicity. However, it may be an attractive therapeutic option in an occasional patient due to its low cost, oral administration in tablet form, and safety during pregnancy.

Sustained-release theophylline is given to achieve a serum concentration of between 5 and 15 mcg/mL. Periodic theophylline monitoring is necessary to maintain a therapeutic level and avoid toxicity. The risk of serious, potentially life-threatening toxicity, plus lack of suppression of inflammation and bronchial hyperresponsiveness have led to the dramatic decline in use of theophylline over the last three decades. The dosing and proper administration of theophylline in asthma is presented in more detail elsewhere.

LONG-TERM MANAGEMENT – The patient's level of asthma control should be assessed at each subsequent visit. The 2007 NAEPP guidelines replaced regular assessments of severity with assessments of control. Assessments of control should be based upon the interim clinical history (including validated questionnaires), current pulmonary function, and the patient's level of risk. This is presented in more detail separately, and summarized in the figure .

Stepping up therapy – If the patient's asthma is not well-controlled by initial therapy, then medication technique, adherence, and trigger avoidance should be reviewed in detail. If no problems are identified in these areas, the patient's therapy should be "stepped up" to the next level. The patient should be re-evaluated in two to six weeks following a change in therapy.

Stepping down therapy –

Patients with well-controlled asthma over a period of several months on regular inhaled glucocorticoids can attempt to reduce their daily dose by 25 to 50 percent. Stepping down therapy when possible is an important means of reducing the overall drug exposure over a lifetime for patients with asthma. Some patients have asthma that is best categorized as intermittent during some times of the year, and persistent during others. Such patients may alternate between step 1 and step 2 therapy. In mild asthma, this may mean using inhaled glucocorticoids regularly during periods of increased asthmatic symptoms and discontinuing them when symptoms (and SABA use) are infrequent.

Recommended treatment for mild persistent asthma continues to evolve as new information from randomized, controlled trials involving patients specifically with mild disease becomes available. Novel approaches have recently been described, although they have not been included in the recommendations of the 2007 NAEPP guidelines:

- One found that combination therapy containing inhaled glucocorticoid plus a long-acting beta agonist, administered once daily, was equally effective as twice daily administration of an inhaled glucocorticoid alone.
- Another study found that intermittent use of a combination inhaler containing albuterol plus a glucocorticoid (not currently available in the United States) could successfully replace daily use of an inhaled glucocorticoid in mild persistent asthma.

- A long-acting inhaled beta agonist with rapid onset of action (formoterol), when used in combination with an inhaled glucocorticoid, has proven highly effective for both maintenance and rescue use in mild-to-moderate persistent asthma.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

Clinical overview

- Patients with infrequent and mild symptoms of asthma should be treated intermittently with the goal of quick symptom relief. Patients with mild symptoms that are persistent or present regularly should additionally receive low doses of antiinflammatory controller medications.
- Both intermittent and mild persistent asthma are characterized by normal baseline lung function between exacerbations. Intermittent asthma and mild persistent asthma differ in the frequency of daily and nocturnal symptoms and the number of exacerbations requiring oral glucocorticoids per year.
- The natural history of asthma has not been adequately studied, and it is currently not possible to predict the course of chronic mild asthma in individual patients. A small minority of patients with mild asthma may worsen and develop irreversible airways obstruction over time, although most will not. The factors predisposing to this outcome are unknown, and antiinflammatory therapies have not been definitively shown to be protective. As a result, the primary goals of treatment are relief of symptoms and prevention of acute attacks, rather than the long-term preservation of lung function.
- Treatment recommendations

An essential part of asthma management is identification and avoidance of known triggers (with the exception of exercise). History taking is crucial in determining exposure to environmental allergens and irritants in the home and/or workplace. Allergy skin testing or radioallergosorbent tests (RASTs) for specific immunoglobulin E in the blood can then supplement the history by identifying sensitivity to common aeroallergens.

- For optimal control of asthma symptoms, we recommend basing pharmacologic therapy upon current national and international guidelines (Grade 1A).

Intermittent

- For patients with intermittent symptoms of asthma, we recommend a short-acting inhaled beta-2-selective adrenergic agonist (Grade 1A). This represent Step 1 therapy. Albuterol in an MDI device is commonly used, although multiple preparations are available). We recommend as-needed use for relief of acute symptoms as well as prevention of symptoms caused by exercise or trigger exposure, as opposed to regularly-scheduled administration (Grade 1A).
- The cromoglycates can be used as alternative preventative agents, although they have no acute bronchodilatory properties and a beta-2-selective adrenergic agonist must still be prescribed for acute bronchodilation.

Mild persistent

- For patients with mild persistent asthma, we suggest daily antiinflammatory medication (Grade 2A). This represents step 2. In addition, a short-acting inhaled beta agonist should be administered as-needed.

- We recommend inhaled glucocorticoids as initial long-term controller therapy, in keeping with national and international guidelines (Grade 1A). Initial dosing should be in the low-dose range for the specific agent.
- Second-line alternatives to inhaled glucocorticoids include the leukotriene modifying drugs (montelukast and zafirlukast in the United States), the cromoglycates (cromolyn and nedocromil), and sustained-release theophylline.

Long-term management

- The patient's asthma control should be reassessed at each visit for asthma care. Return visits should also allow for ongoing patient/family education.
- Therapy should be stepped up if asthma is not well-controlled, and stepped down if symptoms have been well-controlled over a period of months. Patients should be re-evaluated every 2 to 6 weeks when therapy has been adjusted.

Classifying asthma severity and initiating treatment in youths greater than or equal to 12 years of age and adults

Components of severity	Classification of asthma severity (≥ 12 years of age)			
	Intermittent	Persistent Mild	Moderate	Severe
Impairment Symptoms	2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Throughout the day
Normal			>1x/week but not nightly	Often 7x/week
FEV ₁ /FVC:				
8-19 yr	2	>2 days/week but not daily, and not more than 1x on any day	Daily	Several times per day
20-39 yr	None	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited
40-59 yr	Normal FEV ₁		FEV ₁ >60 but <80 percent predicted	FEV ₁ <60 percent predicted
60-80 yr	FEV ₁ >80 percent predicted	FEV ₁ 80 percent predicted	FEV ₁ /FVC reduced 5 percent	FEV ₁ /FVC reduced >5 percent
Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year (see footnote)	2/year (see footnote)		
Risk	Consider severity and interval since last exacerbation			

	Frequency and severity may fluctuate over time for patients in any severity category		
	Relative annual risk of exacerbations may be related to FEV ₁		
			Step 3 Step 4 or 5
Recommended step for initiating treatment	Step 1	Step 2	And consider short course of oral systemic corticosteroids
	In 2-6 weeks, evaluate level of asthma control that is achieved and adjust therapy accordingly.		

Assessing severity and initiating treatment for patients who are not currently taking long-term control medications. The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. Level of severity is determined by assessment of both impairment and risk. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of previous 2-4 weeks and spirometry. Assign severity to the most severe category in which any feature occurs. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate greater underlying disease severity. For treatment purposes, patients who had ≥ 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; ICU: intensive care unit.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Stepwise approach for managing asthma in youths greater than or equal to 12 years of age and adults. The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decision making required to meet individual patient needs. If alternative treatment is used and response is inadequate, discontinue it and use the preferred treatment before stepping up. Zileuton is a less desirable alternative due to limited studies as adjunctive therapy and the need to monitor liver function. Theophylline requires monitoring of serum concentration levels. In step 6, before oral systemic corticosteroids are introduced, a trial of high-dose ICS + LABA + either LTRA, theophylline, or zileuton may be considered, although this approach has not been studied in clinical trials. Step 1, 2, and 3 preferred therapies are based on Evidence A; step 3 alternative therapy is based on Evidence A for LTRA, Evidence B for theophylline, and Evidence D for zileuton. Step 4 preferred therapy is based on Evidence B, and alternative therapy is based on Evidence B for LTRA and theophylline and Evidence D for zileuton. Step 5 preferred therapy is based on Evidence B. Step 6 preferred therapy is based on (EPR-2 1997) and Evidence B for

omalizumab. Immunotherapy for steps 2-4 is based on Evidence B for house-dust mites, animal danders, and pollens; evidence is weak or lacking for molds and cockroaches. Evidence is strongest for immunotherapy with single allergens. The role of allergy in asthma is greater in children than in adults. Clinicians who administer immunotherapy or omalizumab should be prepared and equipped to identify and treat anaphylaxis that may occur.

Alphabetical order is used when more than one treatment option is listed within either preferred or alternative therapy.

EIB: exercise-induced bronchospasm; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting inhaled beta₂-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; SABA: inhaled short-acting beta₂-agonist.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Short-acting inhaled beta agonists for asthma treatment in adults

Drug	Formulation	Adult dosage
Albuterol		
Albuterol-HFA	MDI: 90 mcg/puff	2 puffs 5 min before exercise and every 4-6h PRN
Albuterol solution	Nebulizer solution: 5 mg/mL	2.5 mg every 4-6h PRN
Levalbuterol		
Xopenex-HFA®	MDI: 45 mcg/puff Nebulizer solutions:	1-2 puffs every 4-6h PRN
Xopenex®	0.63 mg/3 mL 1.25 mg/3 mL	0.63 mg every 6-8 h PRN 1.25 mg every 8h PRN
Pirbuterol		
Maxair Autohaler®	Breath-actuated MDI: 200 mcg/puff	2 puffs every 4-6h PRN
Metaproterenol		
Alupent®	MDI: 650 mcg/puff	2 puffs every 4-6h PRN
Alupent®	Nebulizer solution: 5 percent	0.2-0.3 mL of 5 percent solution every 4-6 h PRN
Metaproterenol (generic)	Nebulizer solution: 5 percent	0.2-0.3 mL of 5 percent solution every 4-6 h PRN
Albuterol sulfate and ipratropium bromide		
Combivent®	MDI: 90 mcg albuterol + 18 mcg ipratropium/puff	2 puffs every 4-6h pRN
DuoNeb®	Nebulizer solution: 2.5 mg albuterol + ipratropium 0.5 mg/3 mL	2.5 mg every 6 h PRN

MDI: metered-dose inhaler; HFA: hydrofluoroalkane; PRN: as needed; h: hour.
Usual doses of chromones in asthma

Medication	Dosage form	Age 0-4	Age 5-11	Age 12 through adult
Cromolyn sodium (Intal®)	MDI 1 mg/puff	(Not studied)	2 puffs 4 times daily	2-4 puffs 4 times daily
	Nebulizer: 20 mg/ampule	>2 years 1 ampule via nebulizer 3-4 times a day	1 ampule 3-4 times daily	1 ampule 3-4 times daily
Nedocromil	MDI 1.75	(Not studied)	2 puffs 2-4 times	2-4 puffs 2-4 times

(Tilade®) mg/puff daily with spacer daily with spacer

Estimated comparative daily dosages for inhaled glucocorticoids in adolescents and adults

Drug	Low dose	Medium dose	High dose
Beclomethasone dipropionate CFC	168-504 mcg	504-840 mcg	>840 mcg
42 mcg/puff	(4-12 puffs)	(12-20 puffs)	(>20 puffs)
84 mcg/puff	(2-6 puffs)	(6-10 puffs)	(>10 puffs)
Beclomethasone HFA	80-240 mcg	240-480 mcg	>480 mcg
40 mcg/dose	(2-6 puffs daily)	(6-12 puffs daily)	(>12 puffs daily)
80 mcg/dose	(1-3 puffs daily)	(3-6 puffs daily)	(>6 puffs daily)
Budesonide Flexhaler	90-360 mcg	360-540 mcg	>540 mcg
90 mcg/dose	(1-4 inhalations)	(4-6 inhalations)	(>6 inhalations)
180 mcg/dose	(1 inhalation)	(1-2 inhalations)	(>2 inhalations)
Flunisolide	500-1,000 mcg	1,000-2,000 mcg	>2,000 mcg
250 mcg/puff	(2-4 puffs)	(4-8 puffs)	(>8 puffs)
Fluticasone	88-264 mcg	264-660 mcg	>660 mcg
MDI: 44, 110, 220 mcg/puff	(2-6 puffs-44 mcg) or (2 puffs-110 mcg)	(2-6 puffs-110 mcg)	(>6 puffs-110 mcg) or (>3 puffs-220 mcg)
DPI: 50, 100, 250 mcg/dose	(2-6 inhalations-50 mcg)	(3-6 inhalations-100 mcg)	(>6 inhalations-100 mcg) or (>2 inhalations-250 mcg)
Mometasone			
220 mcg/dose	(1-2 inhalations)	(2-3 inhalations)	(>3 inhalations)
Triamcinolone acetonide	400-1,000 mcg	1,000-2,000 mcg	>2,000 mcg
100 mcg/puff	(4-10 puffs)	(10-20 puffs)	(>20 puffs)

Notes:

The most important determinant of appropriate dosing is the clinician's judgment of the patient's response to therapy. The clinician must monitor the patient's response on several clinical parameters and adjust the dose accordingly. The stepwise approach to therapy emphasizes that once control of asthma is achieved, the dose of medication should be carefully titrated to the minimum dose required to maintain control, thus reducing the potential for adverse effect. Some dosages may be outside package labeling.

Metered-dose inhaler (MDI) dosages are expressed as the actuator dose (the amount of drug leaving the actuator and delivered to the patient), which is the labeling required in the United States. This is different from the dosage expressed as the valve dose (the amount of drug leaving the valve, all of which is not available to the patient), which is used in many European countries and in some of the scientific

literature. Dry powder inhaler (DPI) doses (eg, Turbuhaler) are expressed as the amount of drug in the inhaler following activation.

Usual doses of agents affecting 5-lipoxygenase pathway

Medication	Dosage form	Age 0-4	Age 5-11	Age 12 through adult
Montelukast (Singulair®)	Granules: 4 mg/packet	4 mg granules or chewable tablet once daily in evening	5 mg chewable tablet once daily in evening	10 mg tablet once daily in evening
	Tablet: 10 mg Chewable tablets: 4 mg, 5 mg			
Zafirlukast (Accolate®)	Tablets: 10 mg, 20 mg	(Not studied)	10 mg twice daily	20 mg twice daily
Zileuton (Zyflo®)	Tablet: 600 mg	(Not studied)	(Not studied)	600 mg four times daily
	Extended release tablet: 600 mg	(Not studied)	(Not studied)	1200 mg twice daily

Assessing asthma control and adjusting therapy in youths greater than or equal to 12 years of age and adults

Components of control	Classification of asthma control (12 years of age)		
	Well-controlled	Not-well controlled	Very poorly controlled
Symptoms	2 days/week	>2 days/week	Throughout the day
Nighttime awakenings	2x/month	1-3x/week	4x/week
Interference with normal activity	None	Some limitation	Extremely limited
Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week	Several times per day
FEV ₁ or peak flow	>80 percent predicted/personal best	60-80 percent predicted/personal best	<60 percent predicted/personal best
Validated questionnaires			
ATAQ	0	1-2	3-4
ACQ	0.75*	1.5	N/A
ACT	20	16-19	15
Risk Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year	2/year (see footnote)	
Progressive loss of lung function	Consider severity and interval since last exacerbation		
	Evaluation requires long-term followup care		

Treatment-related adverse effects	Medication side effects can vary in intensity from none to very troublesome and worrisome. The level of intensity does not correlate to specific levels of control but should be considered in the overall assessment of risk.		
Recommended action for treatment	<p>Maintain current step. Regular followups every 1-6 months to maintain control. Consider step down if well controlled for at least 3 months.</p>	<p>Step up 1 step and Reevaluate in 2-6 weeks. □ For side effects, consider alternative treatment options.</p>	<p>Consider short course of oral systemic corticosteroids, Step up 1-2 steps, and Reevaluate in 2 weeks. For side effects, consider alternative treatment options.</p>

The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. The level of control is based on the most severe impairment or risk category. Assess impairment domain by patient's recall of previous 2-4 weeks and by spirometry/or peak flow measures. Symptom assessment for longer periods should reflect a global assessment, such as inquiring whether the patient's asthma is better or worse since the last visit. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma control. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate poorer disease control. For treatment purposes, patients who had 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have not-well-controlled asthma even in the absence of impairment levels consistent with not-well-controlled asthma.

Validated Questionnaires for the impairment domain (the questionnaires do not assess lung function or the risk domain):

- ATAQ = Asthma Therapy Assessment Questionnaire©
- ACQ = Asthma Control Questionnaire© (user package may be obtained at www.qoltech.co.uk or juniper@qoltech.co.uk)
- ACT = Asthma Control Test

Minimal important difference: 1.0 for the ATAQ; 0.5 for the ACQ; not determined for the ACT.

Before step up in therapy:

- Review adherence to medication, inhaler technique, environmental control, and comorbid conditions.
- If an alternative treatment option was used in a step, discontinue and use the preferred treatment for that step.

EIB: exercise-induced bronchospasm; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; ICU: intensive care unit; N/A: not applicable.

* ACQ values of 0.76-1.4 are indeterminate regarding well-controlled asthma.
Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Grade 1A recommendation

A Grade 1A recommendation is a strong recommendation, and applies to most patients in most circumstances without reservation. Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.

Explanation:

A Grade 1 recommendation is a strong recommendation. It means that we believe that if you follow the recommendation, you will be doing more good than harm for most, if not all of your patients.

Grade A means that the best estimates of the critical benefits and risks come from consistent data from well-performed, randomized, controlled trials or overwhelming data of some other form (eg, well-executed observational studies with very large treatment effects). Further research is unlikely to have an impact on our confidence in the estimates of benefit and risk.

Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
- B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
- C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

For a complete description of our grading system, please see the UpToDate editorial policy that can be found by clicking on Help, and then About UpToDate.

Grade 2A recommendation

A Grade 2A recommendation is a weak recommendation, and the best action may differ depending on circumstances or patient or societal values.

Explanation:

A Grade 2 recommendation is a weak recommendation. It means "this is our suggestion, but you may want to think about it." It is unlikely that you should follow the suggested approach in all your patients, and you might reasonably choose an alternative approach. For Grade 2 recommendations, benefits and risks may be finely balanced, or the benefits and risks may be uncertain. In deciding whether to follow a Grade 2 recommendation in an individual patient, you may want to think about your patient's values and preferences or about your patient's risk aversion.

Grade A means that the best estimates of the critical benefits and risks come from consistent data from well-performed, randomized, controlled trials or overwhelming

data of some other form (eg, well-executed observational studies with very large treatment effects). Further research is unlikely to have an impact on our confidence in the estimates of benefit and risk.

Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
- B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
- C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

Treatment of moderate persistent asthma in adolescents and adults

INTRODUCTION – The principal goals of treatment of moderate persistent asthma are to minimize symptoms, normalize pulmonary function, prevent exacerbations, and improve health-related quality of life. A theoretical goal is to prevent the putative long-term consequences of airway inflammation, particularly airway remodeling and chronic persistent airway obstruction.

The standard pharmacologic approaches to moderate persistent asthma in adolescents (children over the age of 12 years) and adults will be reviewed here. This information is consistent with "The National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma -- Full Report 2007". Similar guidelines have been published by the Global Initiative for Asthma (GINA).

An overview of asthma management and review of nonpharmacologic management are presented separately. The use of controller medications for asthma in children younger than 12 years of age is addressed separately.

DEFINITION – The Expert Panel Report 3 of the NAEPP describes moderate persistent asthma as being characterized by any of the following:

- Daily symptoms of asthma
- Nocturnal awakenings more than once per week (although not every night)
- Daily need for inhaled short-acting beta agonists (SABAs) for symptom relief
- Some limitation in normal activity
- Forced expiratory flow in 1 second (FEV₁) is between 60 and 80 percent of predicted
- Forced expiratory flow in 1 second/ forced vital capacity (FEV₁/FVC) is 1 to 5 percent below normal range for age
- Two or more exacerbations requiring oral glucocorticoids per year

NAEPP definitions of severity apply best to patients in the untreated state. For patients already receiving therapy, the focus should shift to assessing control and adjusting medications accordingly.

GENERAL PRINCIPLES –

The NAEPP recommends a stepwise approach to therapy, with aggressive attempts to control symptoms quickly and subsequent adjustment of therapy in a stepwise fashion as symptoms require. Adherence to guideline-based therapy has been shown in a randomized controlled trial to result in well-controlled or completely-controlled asthma in the majority of patients, regardless of initial asthma severity. This approach is presented here, with some additional suggestions based on the authors' experience.

An estimate of severity is used to determine the initial treatment in patients who are not receiving treatment at the time of evaluation. The 2007 NAEPP guidelines prefer one of two long-term controller regimens for patients with moderate persistent asthma initially (Step 3 therapy): either medium-dose inhaled glucocorticoids alone, or the combination of low-dose inhaled glucocorticoids, plus a long-acting beta agonist (LABA). Several alternative agents are suggested.

Once the patient is receiving treatment, the focus shifts to assessing the patient's asthma control and adjusting medications based upon the patient's current level of symptoms.

The NAEPP guidelines consider patients whose asthma is controlled with either Step 3 or Step 4 therapy over time, to have moderate persistent asthma, although Step 3 is the recommended initial treatment.

Patient education –

All patients should be provided with a personalized "asthma action plan," which describes how and when their medications should be used, as well as how to recognize an exacerbation and make appropriate adjustments in medications. Teaching patients about asthma and formulating asthma action plans are reviewed in detail separately.

Immunotherapy for allergic asthma – The 2007 NAEPP guidelines suggest consideration of subcutaneous allergen immunotherapy for patients with moderate persistent asthma who have allergic triggers. Allergy is believed to play a greater pathogenic role in pediatric asthma, compared to asthma in adults. The use of immunotherapy in asthma treatment is reviewed in detail separately.

SHORT-ACTING BETA AGONISTS –

Inhaled SABAs should be prescribed to all patients with asthma (concomitantly with inhaled glucocorticoids) for the relief of acute symptoms. Albuterol, at a dose of 2 to 4 puffs, is commonly prescribed, although other equivalent agents are available. Important issues regarding beta agonists include the following:

- SABA do not treat the airway inflammation underlying asthma and are useful in the treatment of symptoms only. These agents should NOT be used as monotherapy for persistent asthma of any severity.
- The optimal use of these agents (ie, as needed versus at regularly scheduled intervals) in patients with moderate asthma has been an issue of some debate. Evidence for an association between overuse of short-acting beta agonists and increased asthma mortality, beta agonist tolerance, or worsened airways hyperreactivity has been conflicting and difficult to interpret. However, scheduled use of these agents has not been shown to confer additional benefit beyond as needed dosing, and we therefore suggest that these agents be used on an as-needed basis only.

INITIATING CONTROLLER THERAPY – Inhaled glucocorticoids (GCs) (called inhaled corticosteroids (ICS) in the guidelines) are recommended as the initial and primary therapy in all patients with moderate persistent asthma. Several randomized, prospective studies demonstrate that inhaled GCs improve lung function, diminish symptoms, decrease need for SABAs, and improve airway responsiveness to methacholine in patients with all levels of asthma severity. Observational data also suggest that inhaled GCs diminish hospitalizations and mortality from asthma.

Preferred options – When starting therapy for patients with moderate persistent asthma, one of two approaches are recommended by the NAEPP guidelines, corresponding to Step 3 therapy:

Low-dose inhaled GCs plus a LABA – The combination of low-dose inhaled GCs plus a LABA is appropriate for previously untreated patients whose symptoms have been stable in the preceding weeks. The table provides a summary of currently available formulations of inhaled GCs and comparative dosing regimens.

Medium-dose inhaled GCs – Another option for patients whose symptoms have been stable in the preceding weeks is medium-dose inhaled glucocorticoids. The combination of a LABA to inhaled GCs is more effective than higher doses of inhaled GCs in most patients, as demonstrated in several randomized trials . As an example, in a double-blind study, 429 patients who were symptomatic on low-dose inhaled beclomethasone (200 µg BID) were randomly assigned to receive either increased beclomethasone (500 µg BID) or the combination of salmeterol (50 µg BID) plus beclomethasone (200 µg BID) . Although both treatments resulted in improvement over baseline, the addition of salmeterol yielded a greater decrease in symptoms and beta-agonist use, improvement in morning peak flow, and reduction in peak flow variability. Furthermore, the addition of LABAs may allow for lowering of the inhaled GCs dose.

The NAEPP guidelines give equal preference to the two options above, however. This equal preference reflects concerns about the safety of long-term use of LABA in a small subset of patients. A large, placebo-controlled safety study of 26,355 patients revealed a small but significant increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol (13 deaths in 13,176 patients) versus placebo (3 in 13,179 patients) . Subgroup analysis suggested that the risk was possibly greater in African Americans, particularly those not receiving inhaled GCs, but the factors contributing to this increased risk were not clear. Earlier trials had demonstrated similar findings. The controversy regarding the safety of LABAs is reviewed in more detail elsewhere.

The United States Federal Drug Administration (FDA) issued an alert regarding LABAs, recommending that they not be used alone as initial therapy for asthma of any severity, and that they not be added when asthma control is actively deteriorating. In addition, there is widespread agreement that LABAs should ONLY be used IN COMBINATION with inhaled GCs.

- Combination inhalers – A practical consideration in patients receiving dual therapy with both a corticosteroid and a LABA is the development of combination inhalers (eg, fluticasone/salmeterol and budesonide/formoterol) [23-25] . Each combination is available in several strengths which contain differing amount of inhaled GCs. The use of these combination inhalers eliminates the possibility of using the LABA as monotherapy and therefore improves patient safety, although precise titration of steroid dose is somewhat limited with these devices..

The combination of the budesonide/formoterol has also been shown to be useful as a reliever medication as well as a controller medication in persistent asthma. When compared to budesonide/formoterol plus albuterol or budesonide alone plus albuterol, budesonide/formoterol for both maintenance therapy and symptom relief resulted in fewer asthma exacerbations, fewer courses of oral glucocorticoids, and improved asthma control . Although this is an interesting finding, more studies examining this treatment strategy need to be done before it can be routinely recommended.

A course of oral GCs in addition – In addition to one of the options above, a short course of oral glucocorticoids may be necessary to achieve symptom control in patients experiencing a significant exacerbation. We typically administer a one to two week tapering course beginning at 0.5 mg per kg body weight.

Alternate options – Alternate approaches to treating patients with moderate persistent asthma include low-dose inhaled GCs plus either a leukotriene modifying agent or slow-release theophylline .

In our experience, the addition of these other agents will benefit some patients, although not all. Response to a given medication class cannot be predicted and must be determined empirically. When adding a second agent, we administer a one month trial and continue the new medication only if there is significant improvement in symptoms or lung function on the follow-up visit.

Unfortunately, there is a tendency for medications to be continued even when benefit is not clear. If a second agent provides some but not full symptom control, then a third agent may be added. Alternatively, the partially effective agent could be discontinued if a better alternative is subsequently found.

Leukotriene-modifying agents – Currently available agents include the leukotriene D4 (LTD4) receptor antagonists zafirlukast (Accolate) and montelukast (Singulair), and the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton (Zyflo). The mechanisms of action and safety of these agents and the need for monitoring with the use of zileuton are discussed elsewhere. The agents may be particularly helpful for patients who smoke (who may be less sensitive to inhaled GCs), and those with exercise or aspirin-induced asthma symptoms.

Anti-leukotriene agents can improve symptoms and prevent exacerbations in some patients with moderate asthma and suboptimal control on inhaled GCs:

- Two randomized, double-blind, controlled studies showed a beneficial effect of adding montelukast to inhaled budesonide in patients with moderate asthma. In one, the addition of montelukast (10 mg once daily) to inhaled budesonide (800 mcg once daily) was clinically equivalent to doubling the dose of inhaled corticosteroid.

In addition to improving asthma control, anti-leukotriene agents may facilitate reduction of inhaled GCs dosage in patients on low or medium doses of inhaled GCs. In one study, for example, patients taking more than 1500 µg/day of beclomethasone withstood a 50 percent reduction in steroid dose while on the experimental LTD4 receptor antagonist, pranlukast, without a decrease in lung function or an increase in either symptoms or rescue beta-agonist use. In contrast, patients receiving placebo sustained a 10 percent fall in FEV1 and a 47 L/min decrease in morning peak flow rate, and had an increase in symptoms and rescue beta-agonist use.

The relative efficacy of adding a leukotriene modifying agent to inhaled GCs, compared to adding an LABA, has not been studied extensively. However, in a large, multinational non-inferiority trial of 1490 subjects with persistent asthma symptoms despite inhaled GCs, montelukast was at least as effective as salmeterol in preventing asthma exacerbations. Patients on stable doses of inhaled GCs were randomly assigned to either salmeterol or montelukast, and exacerbation rates were similar in both groups (20.1 percent versus 19.1 percent, respectively). Thus, the two agents may be of comparable benefit in combination with inhaled GCs.

Theophylline – Sustained-release theophylline has been shown to be useful in patients with incomplete control of asthma symptoms while on inhaled GCs, as illustrated by the following studies:

- Theophylline was shown to be a helpful addition to inhaled GCs and superior to regularly administered albuterol. In a randomized, placebo-controlled, crossover study, 32 patients received inhaled GCs and either placebo, inhaled albuterol four times per day, theophylline once daily, or the combination of theophylline and albuterol. Both theophylline-containing regimens were superior in terms of pulmonary function and symptom control.

- A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 62 patients with moderate asthma and persistent symptoms despite inhaled GCs revealed that the addition of theophylline to low-dose inhaled GCs was equally as effective as doubling the dose of the inhaled GCs.

Theophylline is inexpensive and available in an oral formulation. It is a reasonable alternative for patients who are intolerant of LABAs or who are unable to use a metered dose inhaler properly. Similarly, the addition of theophylline to inhaled GCs may allow better symptom control at lower doses of inhaled GCs. Attention to theophylline pharmacokinetics is essential in order to avoid toxicity. Notably, when added to inhaled GCs, the benefits from theophylline therapy typically were seen at a median concentration of 8.7 µg/mL, below the often stated therapeutic range (10-20 µg/mL). for a detailed review of theophylline dosing and monitoring). Direct comparisons of sustained-released theophylline and salmeterol as added therapy in patients poorly controlled on inhaled GCs are lacking. However, as monotherapy (which is not recommended), salmeterol has been shown to be superior to theophylline in symptom control, peak flow, rescue beta-agonist use, and drug tolerance. A meta-analysis including 1330 patients confirmed these findings .

ADJUSTING THERAPY – Patients should be reevaluated within two to six weeks of initiating therapy. Although the beneficial effects of inhaled GCs can be observed after a single dose, optimal therapeutic effects are achieved with chronic administration. Most of the improvement in lung function observed during inhaled GC therapy occurs within the first several weeks of treatment, although airway responsiveness may continue to improve (although not necessarily normalize) for over one year.

Assessing control – Assessment of "control," rather than severity, is used to adjust therapy in returning patients, or to alter therapy in patients evaluated for the first time while already taking a long-term controller medication. Control is based on impairment over the past two to four weeks (based on history or a validated questionnaire), current FEV1 or peak flow, and estimates of risk, as shown in the figure.

Using the information gathered, the clinician should determine if the patient's asthma is well-controlled or not. If the asthma is not well-controlled, therapy should be "stepped-up." If the asthma is well-controlled, therapy can be continued or possibly "stepped-down" to minimize medication side-effects. Most patients who are compliant with therapy achieve control of their asthma within a few weeks or months.

This adjustment of therapy should be repeated at each visit, because asthma is an inherently variable condition, and the management of asthma is a dynamic process that changes in accordance with the patient's needs over time.

Increasing therapy – Before increasing therapy, the clinician should assess the patient's understanding of and compliance with the current regimen as well as inhaler technique, and consider the possibility of contributing conditions, such as chronic rhinosinusitis or gastroesophageal reflux disease (GERD).

Medium-dose inhaled GCs plus a LABA – The preferred option for increasing therapy in a patient with moderate persistent asthma is the combination of medium-dose inhaled GCs plus a LABA (Step 4 therapy).

Combining multiple therapies – The use of other combinations of long-term controllers, such as inhaled GCs plus leukotriene modifiers plus theophylline, has not been specifically studied to determine which combinations are most effective.

All combinations should include inhaled GCs because regimens that do not include an inhaled GCs (eg, salmeterol plus montelukast) have been shown to be inferior . Patients who fail to achieve symptom control despite two daily medications are likely to require the addition of high-dose inhaled GCs or oral glucocorticoids; they are thus classified as having severe asthma.

Decreasing therapy – Patients whose asthma has been well-controlled over a period of three to six months on a stable medication regimen can have their therapy stepped down If a second agent has been added, we usually continue this agent and lower the daily dose of inhaled GCs by 25 to 50 percent to avoid the potential long-term side effects of inhaled GCs.

The ability to reduce therapy without losing control of asthma was supported by the findings of a randomized trial of 259 patients with moderate persistent asthma assigned either to stable dose inhaled GCs, or a step-down approach to inhaled GCs dosing based on the patient's clinical condition . Standard measures of asthma control were the same in both groups; however, patients in the dose reduction group maintained control with a lower cumulative dose of inhaled GCs over the course of the 12 month trial.

In contrast to careful dose reduction, complete cessation of inhaled GCs is likely to lead to clinical deterioration in patients with persistent asthma. In a randomized, controlled trial of 175 patients with persistent asthma, the addition of salmeterol to inhaled triamcinolone resulted in improved asthma symptom control . After the introduction of salmeterol, inhaled GCs doses were successfully reduced by 50 percent in the majority of patients (90 percent) without a significant loss of asthma control. However, complete elimination of inhaled GCs resulted in significant deterioration of asthma control.

ACUTE EXACERBATIONS –

The assessment and management of acute exacerbations, both at home and in the urgent care or emergency department setting, are discussed elsewhere.

LONG-TERM MONITORING – Patients with asthma should be re-evaluated periodically for a careful review of symptoms and for medication adjustment. We typically request that patients with moderate persistent asthma return to the office at 3 to 4 month intervals.

We perform annual spirometry for stable moderate asthma. Spirometry should also be performed when there is a significant change in clinical status and may be considered to confirm that a step-down in medication has not caused a clinically-silent decline in lung function. Spirometry may have utility in comparing the efficacy of various add-on controller agents.

Clinically significant bone loss is not likely to occur from the doses of inhaled glucocorticoids used to treat moderate asthma. Additionally, there is little clinical data regarding subsequent bone fracture risk imposed by the use of either inhaled or oral GC in asthma. Thus, we do not routinely assess bone density, although it should be considered when other risk factors for osteoporosis are present.

INFORMATION FOR PATIENTS –

Educational materials on this topic are available for patients.

- We recommend an inhaled short-acting beta-agonist for relief of symptoms. We suggest that this be used on an as-needed basis, rather than at regularly scheduled intervals. Albuterol, at a dose of two to four puffs inhaled as needed every four to six hours, is widely used.

- We recommend inhaled glucocorticoids as the primary long-term controller therapy. Inhaled GCs should be initiated at low-doses in combination with a long-acting beta agonist (LABA), or at medium-doses when used without LABAs. Patients who are experiencing heightened symptoms when therapy is started may benefit from a 1 to 2 week course of oral glucocorticoids, in addition to long-term controller therapy. The patient's level of asthma control should be re-assessed at every subsequent visit for asthma care. The possibility of medication non-compliance, poor inhaler technique, or exacerbating conditions (GERD, sinusitis, others) should be considered in patients whose asthma is not well-controlled, prior to increasing therapy..
- For patients requiring additional therapy to achieve symptom control, the preferred next option is the combination of medium-dose inhaled GCs and a LABA, or step 4 therapy . Alternative approaches to treating moderate persistent asthma include the combination of inhaled glucocorticoids and either leukotriene modifying agents or slow-release theophylline.
- If asthma symptoms are well-controlled for a period of three to six months, the dose of inhaled GCs may be tapered in increments of 25 to 50 percent at intervals of 3 months or longer, to the lowest dose that maintains the patient in a well-controlled state.

Classifying asthma severity and initiating treatment in youths greater than or equal to 12 years of age and adults

Components of severity	Classification of asthma severity (≥12 years of age)			
	Intermittent	Persistent Mild	Moderate	Severe
Impairment Symptoms	2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Throughout the day
Normal FEV ₁ /FVC:	2x/month	3-4x/month	>1x/week but not nightly	Often 7x/week
8-19 yr Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week but not daily, and not more than 1x on any day	Daily	Several times per day
20-39 yr Interference with normal activity	None	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited
40-59 yr Lung function	Normal FEV ₁ between exacerbations	FEV ₁ 80 percent predicted	FEV ₁ >60 percent predicted	FEV ₁ <60 percent predicted
60-80 yr Lung function	FEV ₁ >80 percent predicted	FEV ₁ /FVC normal	FEV ₁ /FVC reduced 5 percent	FEV ₁ /FVC reduced >5 percent
	FEV ₁ /FVC normal			

		0-1/year (see footnote)	2/year (see footnote)	
Risk	Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	Consider severity and interval since last exacerbation Frequency and severity may fluctuate over time for patients in any severity category Relative annual risk of exacerbations may be related to FEV ₁		
Recommended step for initiating treatment		Step 1	Step 2	Step 3 Step 4 or 5 And consider short course of oral systemic corticosteroids In 2-6 weeks, evaluate level of asthma control that is achieved and adjust therapy accordingly.

Assessing severity and initiating treatment for patients who are not currently taking long-term control medications. The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. Level of severity is determined by assessment of both impairment and risk. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of previous 2-4 weeks and spirometry. Assign severity to the most severe category in which any feature occurs. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate greater underlying disease severity. For treatment purposes, patients who had ≥ 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; ICU: intensive care unit.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Stepwise approach for managing asthma in youths greater than or equal to 12 years of age and adults. The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decision making required to meet individual patient needs. If alternative treatment is used and response is inadequate, discontinue it and use the preferred treatment before stepping up. Zileuton is a less desirable alternative due to limited studies as adjunctive therapy and the need to monitor liver function. Theophylline requires monitoring of serum concentration levels. In step 6, before oral systemic corticosteroids are introduced, a trial of high-dose ICS + LABA + either LTRA, theophylline, or zileuton may be considered, although this approach has not been

studied in clinical trials. Step 1, 2, and 3 preferred therapies are based on Evidence A; step 3 alternative therapy is based on Evidence A for LTRA, Evidence B for theophylline, and Evidence D for zileuton. Step 4 preferred therapy is based on Evidence B, and alternative therapy is based on Evidence B for LTRA and theophylline and Evidence D for zileuton. Step 5 preferred therapy is based on Evidence B. Step 6 preferred therapy is based on (EPR-2 1997) and Evidence B for omalizumab. Immunotherapy for steps 2-4 is based on Evidence B for house-dust mites, animal danders, and pollens; evidence is weak or lacking for molds and cockroaches. Evidence is strongest for immunotherapy with single allergens. The role of allergy in asthma is greater in children than in adults. Clinicians who administer immunotherapy or omalizumab should be prepared and equipped to identify and treat anaphylaxis that may occur.

Alphabetical order is used when more than one treatment option is listed within either preferred or alternative therapy.

EIB: exercise-induced bronchospasm; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting inhaled beta₂-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; SABA: inhaled short-acting beta₂-agonist.

Dose and preparations of beta agonists used in the treatment of asthma

Drug	Approved age range	Formulation	Adult dosage	Pediatric dosage
Short-acting, inhaled beta-2 agonists				
Albuterol				
Proventil®, Ventolin®, or generic	2 years old	Nebulizer solutions: 0.021 percent (0.63 mg/3 ml), 0.042 percent (1.25 mg/3 ml), 0.083 percent (2.5 mg/3 ml), 0.5 percent (0.5 mg/20 ml)	2.5 mg q4-6h, PRN	0.1-0.15 mg/kg q4-6h, PRN
Proventil-HFA®, Ventolin-HFA®, or generic	4 years old	MDI: 90 mcg/puff	2 puffs q4-6h, PRN	2 puffs q4-6h, PRN
Levalbuterol				
Xopenex®	6 years old	Nebulizer solution: 0.31, 0.63 or 1.25 mg/3 mL	0.63 mg bid-qid, PRN	0.31 mg bid-qid, PRN
Xopenex-HFA®	6 years old	45 mcg/puff	1-2 puffs q4-6 h, PRN	1-2 puffs q4-6 h, PRN
Pirbuterol				
Maxair Autohaler®	12 years old	Breath-actuated MDI: 200 mcg/puff	2 puffs q4-6h, PRN	2 puffs q4-6h, PRN
Long-acting, beta-2 agonists				
Salmeterol				
Serevent®	>4	DPI: 50 mcg/inhalation	1	1

Diskus	years old		inhalati on q12h	inhalatio n q12h
Formoterol				
Foradil® Aerolizer	5 years old	DPI: 12 mcg/inhalation	1 inhalati on q12h	1 inhalatio n q12h

MDI: metered-dose inhaler; DPI: Dry-powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane; q: every; h: hour; bid: twice daily; qid: four times daily.

Estimated comparative daily dosages for inhaled glucocorticoids in adolescents and adults

Drug	Low dose	Medium dose	High dose
Beclomethasone dipropionate CFC	168-504 mcg (4-12 puffs) 42 mcg/puff 84 mcg/puff	504-840 mcg (12-20 puffs) (6-10 puffs)	>840 mcg (>20 puffs) (>10 puffs)
Beclomethasone HFA	80-240 mcg (2-6 puffs daily)	240-480 mcg (6-12 puffs daily)	>480 mcg (>12 puffs daily)
Budesonide Flexhaler	90-360 mcg (1-3 puffs daily)	360-540 mcg (3-6 puffs daily)	>540 mcg (>6 puffs daily)
Budesonide	90-360 mcg (1-4 inhalations)	360-540 mcg (4-6 inhalations)	>540 mcg (>6 inhalations)
Flunisolide	500-1,000 mcg (1 inhalation)	1,000-2,000 mcg (1-2 inhalations)	>2,000 mcg (>2 inhalations)
Fluticasone MDI: 44, 110, 220 mcg/puff	88-264 mcg (2-6 puffs-44 mcg) or (2 puffs-110 mcg)	264-660 mcg (2-6 puffs-110 mcg)	>660 mcg (>6 puffs-110 mcg) or (>3 puffs-220 mcg)
Fluticasone DPI: 50, 100, 250 mcg/dose	(2-6 inhalations-50 mcg)	(3-6 inhalations-100 mcg)	(>6 inhalations-100 mcg) or (>2 inhalations-250 mcg)
Mometasone	220 mcg/dose (1-2 inhalations)	(2-3 inhalations)	(>3 inhalations)
Triamcinolone acetonide	400-1,000 mcg (4-10 puffs)	1,000-2,000 mcg (10-20 puffs)	>2,000 mcg (>20 puffs)

Notes:

The most important determinant of appropriate dosing is the clinician's judgment of the patient's response to therapy. The clinician must monitor the patient's response on several clinical parameters and adjust the dose accordingly. The stepwise approach to therapy emphasizes that once control of asthma is achieved, the dose of medication should be carefully titrated to the minimum dose required to maintain control, thus reducing the potential for adverse effect. Some dosages may be outside package labeling.

Metered-dose inhaler (MDI) dosages are expressed as the actuator dose (the amount of drug leaving the actuator and delivered to the patient), which is the labeling required in the United States. This is different from the dosage expressed as the valve dose (the amount of drug leaving the valve, all of which is not available to the patient), which is used in many European countries and in some of the scientific literature. Dry powder inhaler (DPI) doses (eg, Turbuhaler) are expressed as the amount of drug in the inhaler following activation.

Usual doses of combination inhaled corticosteroids and long acting beta agonists for adolescents age 12 and older and adults

Medication	Low dose	Medium dose	High dose
Budesonide/formoterol HFA			
80 mcg/4.5 mcg	1-2 puffs twice a day		
160 mcg/4.5 mcg	1-2 puffs twice a day	2 puffs twice a day	
Fluticasone/salmeterol DPI			
100 mcg/50 mcg	1 inh twice a day		
250 mcg/50 mcg		1 inh twice a day	1 inh twice a day
500 mcg/50 mcg			1 inh twice a day
Fluticasone/salmeterol HFA			
45 mcg/21 mcg	2 puffs twice a day		
115 mcg/21 mcg		2 puffs twice a day	2 puffs twice a day
230 mcg/21 mcg			1-2 puffs twice a day

By convention, doses from metered dose inhalers are expressed as puffs and doses from DPI inhalers are expressed as inhalations (inh). Do not exceed the maximum listed daily doses.

Usual doses of agents affecting 5-lipoxygenase pathway

Medication	Dosage form	Age 0-4	Age 5-11	Age 12 through adult
Montelukast (Singulair®)	Granules: 4 mg/packet Tablet: 10 mg Chewable tablets: 4 mg, 5 mg	4 mg granules or chewable tablet once daily in evening	5 mg chewable tablet once daily evening	10 mg tablet in once daily evening
Zafirlukast (Accolate®)	Tablets: 10 mg, 20 mg	(Not studied)	10 mg twice daily	20 mg twice daily
Zileuton (Zyflo®)	Tablet: 600 mg	(Not studied)	(Not studied)	600 mg four times daily

(Zyflo CR) Extended release tablet: (Not studied) (Not studied) 1200 mg twice daily
600 mg

Assessing asthma control and adjusting therapy in youths greater than or equal to 12 years of age and adults

Components of control	Classification of asthma control (12 years of age)		
	Well-controlled	Not-well controlled	Very poorly controlled
Symptoms	2 days/week	>2 days/week	Throughout the day
Nighttime awakenings	2x/month	1-3x/week	4x/week
Interference with normal activity	None	Some limitation	Extremely limited
Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	2 days/week	>2 days/week	Several times per day
FEV ₁ or peak flow	>80 percent predicted/personal best	60-80 percent predicted/personal best	<60 percent predicted/personal best
Validated questionnaires			
ATAQ	0	1-2	3-4
ACQ	0.75*	1.5	N/A
ACT	20	16-19	15
Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0-1/year	2/year (see footnote)	
Progressive loss of lung function	Consider severity and interval since last exacerbation		
Risk	Evaluation requires long-term followup care		
Treatment-related adverse effects	Medication side effects can vary in intensity from none to very troublesome and worrisome. The level of intensity does not correlate to specific levels of control but should be considered in the overall assessment of risk.		
Recommended action for treatment	Maintain current step. Regular followups every 1-6 months to maintain control. Consider step down if well controlled for at least 3 months.	Step up 1 step and Reevaluate in 2-6 weeks. For side effects, consider alternative treatment options.	Consider short course of oral systemic corticosteroids, Step up 1-2 steps, and Reevaluate in 2 weeks. For side effects, consider alternative treatment options.

The stepwise approach is meant to assist, not replace, the clinical decisionmaking required to meet individual patient needs. The level of control is based on the most severe impairment or risk category. Assess impairment domain by patient's recall of previous 2-4 weeks and by spirometry/or peak flow measures. Symptom assessment for longer periods should reflect a global assessment, such as inquiring whether the patient's asthma is better or worse since the last visit. At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma control. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate poorer disease control. For treatment purposes, patients who had 2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have not-well-controlled asthma even in the absence of impairment levels consistent with not-well-controlled asthma.

Validated Questionnaires for the impairment domain (the questionnaires do not assess lung function or the risk domain):

- ATAQ = Asthma Therapy Assessment Questionnaire©
- ACQ = Asthma Control Questionnaire© (user package may be obtained at www.qoltech.co.uk or juniper@qoltech.co.uk)
- ACT = Asthma Control Test

Minimal important difference: 1.0 for the ATAQ; 0.5 for the ACQ; not determined for the ACT.

Before step up in therapy:

- Review adherence to medication, inhaler technique, environmental control, and comorbid conditions.
- If an alternative treatment option was used in a step, discontinue and use the preferred treatment for that step.

EIB: exercise-induced bronchospasm; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; ICU: intensive care unit; N/A: not applicable.

* ACQ values of 0.76-1.4 are indeterminate regarding well-controlled asthma.

Reproduced from: National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007.

Wheezing illnesses other than asthma in children

INTRODUCTION – Wheezing is a common presenting symptom of respiratory disease in children. Epidemiological studies conducted worldwide have shown that 10 to 15 percent of infants wheeze during their first year of life, and as many as 25 percent of children younger than 5 years of age present to their clinicians with wheezing respiratory illnesses .

Most infants and young children with recurrent wheezing are likely to have asthma; however, a wide variety of congenital and acquired conditions can cause narrowing of the extrathoracic or intrathoracic airways, and may present with wheezing. An overview of the causes of nonasthmatic wheezing in children is presented here. A diagnostic approach to wheezing, and an overview of the diagnosis and management of asthma are presented separately. The emergent evaluation of children with acute respiratory distress is also discussed separately.

DEFINITION AND PHYSIOLOGY OF WHEEZING – A wheeze is a continuous musical sound heard during chest auscultation that lasts longer than 250 msec. It is produced by the oscillation of opposing walls of an airway narrowed almost to the point of closure. It can be high-pitched or low-pitched, consist of single or multiple notes, and occur during inspiration or expiration. Wheezes can originate from airways of any size, from the large extrathoracic upper airway to the intrathoracic small airways. In addition to narrowing or compression of the airway, wheezing requires sufficient airflow to generate airway oscillation and produce sound.

Wheezing caused by a large or central airway obstruction has a constant acoustical character throughout the lung but varies in loudness depending on the distance from the site of obstruction. It is referred to as monophonic (or homophonous) wheezing. In the setting of small airway obstruction, the degree of narrowing varies from place to place within the lung. As a result, the generated sounds also vary in quality and acoustical character; they are described as polyphonic (or heterophonous) wheezes.

Some experts distinguish between wheezes and rhonchi based on the dominant frequency of the sound; wheezes have a dominant frequency greater than 400 Hz, whereas rhonchi are of lower frequency. However, the clinical significance of this distinction, if any, is not well-defined.

Stridor refers to a monophonic wheeze that is loudest over the central airways. Stridor may be heard during inspiration, expiration, or throughout the respiratory cycle, depending on the location of obstruction. In general, inspiratory stridor is prominent in the setting of extrathoracic obstruction, whereas expiratory stridor suggests intrathoracic obstruction.

Wheezing can be divided clinically according to the acuity of its onset and the mechanism of airway narrowing. In general, acute wheezing suggests infection or mechanical obstruction, whereas chronic or recurrent wheezes may be caused by congenital abnormalities, cardiac disease, aspiration syndromes, impaired immunologic defenses, or underlying pulmonary disease.

ACUTE WHEEZING – The acute onset of wheezing in a child most often is caused by infection or foreign body aspiration.

Infection – The interrelationship of viral infection, wheezing, and the development of asthma in children is complex and changes according to the patient's age, the presence of atopy, and environmental factors .

In infants younger than two years of age, the most common cause of acute wheezing is viral bronchiolitis, which can be caused by a variety of viruses, the most common of which is respiratory syncytial virus (RSV). Infection caused by other paromyxoviruses, including parainfluenza virus and metapneumovirus, also can result in wheezing.

The affected patient typically presents with a history of runny nose, cough, and intermittent fever. These changes are followed by wheezing, which commonly is associated with tachypnea and shortness of breath. Physical examination usually reveals nasal congestion, tachypnea, increased work of breathing, and polyphonic wheezes throughout the lungs. Hypovolemia and dehydration may result from increased insensible losses caused by tachypnea and fever, in combination with decreased oral intake.

Chest radiographs can be normal. However, some reveal hyperinflation with peribronchial thickening and/or parenchymal disease with infiltrates or atelectasis. Rapid antigen detection, ELISA-based assays for RSV and influenza are available and do not require the time or technical expertise necessary for viral cultures. Although many patients with bronchiolitis do not respond to bronchodilator therapy, there is a subset that will benefit and show improvement, and a therapeutic trial should be considered.

Other less common infections can be associated with acute wheezing. They include bacterial tracheitis, acute laryngotracheobronchitis, epiglottitis, acute bronchitis, *Mycoplasma pneumoniae*, and peritonsillar, retropharyngeal, or lung abscesses.

Foreign body aspiration – Foreign body aspiration (FBA) should be suspected in any patient who presents with wheezing of sudden onset, even in the absence of a clear history of a choking episode. A detailed history regarding the circumstances surrounding the onset of wheezing is crucial when FBA is suspected. Foreign body aspiration is more common in young children. In one report, 85 percent of cases occurred in children younger than three years of age. It is seen less commonly in infants under six months of age, presumably because these infants are less likely to have easy access to foreign bodies.

Physical examination can provide clues to the diagnosis of FBA. Foreign body aspiration should be suspected in any child with a unilateral wheeze or unequal breath sounds. In children, unlike adults, the foreign body can lodge in any bronchus, without predilection to the right side. Occasionally, the foreign body might trigger a generalized irritant response, and diffuse polyphonic wheezes may be present.

Chest radiographs that demonstrate localized hyperinflation or atelectasis are highly suggestive of FBA. Inspiratory and expiratory chest radiographs can help identify air trapping. However, absence of these findings does not exclude the diagnosis, and as many as 30 percent of patients have normal radiographs. In general, patients with FBA do not respond to bronchodilator therapy.

Esophageal foreign body can present with acute wheezing secondary to compression of the airways. A history of feeding and swallowing difficulties and the presence of dysphagia are important clues to the diagnosis.

CHRONIC OR RECURRENT WHEEZING – The differential diagnosis of wheezing that is chronic or episodic is broad and includes structural abnormalities of the tracheobronchial tree or other thoracic structures. Nonstructural causes of chronic wheezing include aspiration syndromes, bronchopulmonary dysplasia, vocal cord dysfunction, and abnormal immunological defense mechanisms.

Structural causes

Anomalies of the tracheobronchial tree – Primary or congenital tracheomalacia and bronchomalacia are fairly common lesions that can present with noisy breathing early in life. Marked congestion occurs in the setting of a viral infection, and parents commonly describe the child as "being born with a cold". Wheezing can present at birth, but more commonly becomes apparent in the first two to three months after birth. The wheezing usually is monophonic and becomes more pronounced with activity or in the setting of upper respiratory tract infections. The spectrum of findings can vary from a thriving child with noisy breathing to a child with severe respiratory distress. In rare cases, apnea or dying spells can occur in neonates with complete airway obstruction. As many as 25 percent of children with primary bronchomalacia have a concomitant diagnosis of reactive airway disease.

The evaluation of a patient with a suspected primary tracheobronchial anomaly should begin with plain chest radiographs. These are often nondiagnostic, but will reveal some causes of wheezing, particularly mediastinal masses and cardiomegaly. Fluoroscopy of the airways may identify dynamic collapse that is more pronounced during expiration. A barium swallow study should be considered if vascular rings or foregut anomalies are suspected.

Computed tomography of the chest can detect narrowing or compression of the central airways. However, bronchoscopy usually is required to make a definitive diagnosis. This is generally accomplished with a flexible bronchoscope under sedation with maintenance of spontaneous breathing. Malacia can be identified by the presence of exaggerated collapse of the airways during expiration. Bronchoscopy also can be used to diagnose intraluminal obstruction or stenosis, or the presence of external compression, either by a pulsatile vessel or a non-pulsatile structure.

Cardiovascular disease – A range of cardiovascular diseases can present with wheezing. These include the following:

- Cardiac conditions that result in pulmonary artery dilation and/or left atrial enlargement, including large left to right shunts, can compress large airways and cause wheezing. In addition to compression of the mainstem bronchi by markedly enlarged central pulmonary arteries, compression of intrapulmonary bronchi by abnormally branching pulmonary arteries has been reported in patients with absent pulmonic valves.
- Left ventricular failure or pulmonary venous outflow obstruction can result in distension of the pulmonary vascular bed, bronchiolar wall edema, increased airway resistance, and wheezing. In some infants with obstructed venous return, cardiac findings including cardiomegaly and murmurs may be absent; therefore, a high index of suspicion is required to make the diagnosis.
- Vascular rings or slings can cause obstruction of large airways and may result in wheezing or stridor. The most common form of vascular ring is the double aortic arch, followed by a right aortic arch. Pulmonary artery (PA) slings also can result in vascular compression of the airways. This occurs when the left pulmonary artery arises from the trunk of the right PA, passes over the right main stem bronchus, and then crosses between the trachea and the esophagus before it enters the left hilum, resulting in compression of the trachea and the right bronchus. In addition to wheezing, hyperinflation or atelectasis of the right lung may be noted.

Symptoms of vascular compression commonly appear early in life. Stridor is the most common symptom in these patients, but wheezing, respiratory distress, recurrent respiratory infections, or reflex apnea also may be the presenting symptom.

Physical examination findings include loud, harsh wheezes during inspiration and expiration, hyperextension of the neck may improve patency of the airways, and symptoms may be reproduced or exaggerated with neck flexion.

The diagnostic evaluation of a child with a suspected vascular ring or sling begins with a plain chest radiograph, which generally is abnormal if such a condition is present. A normal chest radiograph is strong evidence against this diagnosis. The common radiologic findings in patients with vascular airway compression are summarized. Traditionally, the next step in the diagnostic work-up is barium swallow study, followed by echocardiography or cardiac catheterization and angiography. However, since the development of magnetic resonance imaging (MRI) technology, which provides excellent visualization of vascular structures and the large airways, most centers use MRI as the next diagnostic test after plain radiography, decreasing the need for catheterization and angiography.

Bronchoscopy generally is not indicated for patients with suspected vascular malformations. This procedure can induce airway edema, and may exacerbate fixed airway obstruction and precipitate respiratory failure.

When a vascular ring is identified, cardiac evaluation should be pursued to rule out concomitant intracardiac abnormalities. In one series of 204 children with vascular anomalies, cardiac abnormalities including ventricular septal defect, pulmonary atresia, and tetralogy of Fallot were found in 6 percent of patients .

Mediastinal masses – Mediastinal masses, including tumors, thymic lesions, bronchogenic cysts, angiomatous lesions, and enlarged lymph nodes, can cause compression of the trachea or bronchi, resulting in chronic cough and persistent wheeze. The onset of symptoms can be sudden or gradual, and cervical or supraclavicular lymphadenopathy are important associated findings [1] . The anatomical location of the mass within the mediastinum provides some clues to the underlying diagnosis .

Plain chest radiographs demonstrate mediastinal masses in most cases. However, in patients with bronchogenic cysts, they might not be seen on plain film or may result in localized hyperinflation that resembles congenital lobar emphysem.

Computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, barium swallow, and bronchoscopy all may ultimately play a role in the evaluation of mediastinal masses; the relative value of these studies depends on the suspected underlying diagnosis, and is discussed separately.

Functional causes

Aspiration syndromes – Aspiration syndromes are important and often unrecognized causes of recurrent wheezing in young children. In many cases, these patients are misdiagnosed with difficult-to-control asthma. Aspiration syndromes are associated with a variety of anatomical and functional disorders. These disorders can be divided into four general categories:

- Foreign body aspiration, which is discussed above, generally presents with the abrupt onset of wheezing. However, if the diagnosis is not recognized initially and the foreign body is retained, patients may present with chronic cough, wheezing, or postobstructive pneumonia.
- Gastroesophageal reflux (GER) is a common cause of wheezing in children. GER seldom involves aspiration of large amounts of gastric contents;

however, chronic microaspiration can cause significant mucosal edema and inflammation, and may result in chronic cough and wheezing. Infants who take a bottle to bed are at increased risk of both wheezing and asthma during the first five years of life, probably because of recurrent microaspiration. Children with GER do not always report symptoms of reflux such as heartburn or vomiting but may present with more subtle findings, including nocturnal symptoms, hoarseness, or recurrent croup.

- Swallowing disorders related to neurologic or muscular dysfunction of the pharynx and/or larynx can result in weakness and impaired swallowing, incomplete closure of the glottis, depressed cough reflex, and recurrent episodes of aspiration. The first step in making the diagnosis is to observe the child during feeding for difficulty with sucking or swallowing, fatigue, loss of interest, tachypnea, or apnea.
- The classic finding of coughing with feeding may be absent because of depression of the cough reflex caused by repeated stimulation of the receptors in the larynx and trachea. Barium swallow under fluoroscopy in the presence of a speech pathologist, using barium mixtures of different consistencies, can be helpful for both diagnostic and therapeutic purposes.
- Fistulas between the tracheobronchial tree and other anatomical structures can cause wheezing; tracheoesophageal fistula is the most common of these conditions. Some infants with H-type fistulas are not diagnosed in the immediate postnatal period. These infants can present with chronic cough and recurrent pneumonia as well as wheezing. Symptoms such as coughing and choking are increased with feeding. Chest radiographs may show chronic or recurrent infiltrates, and barium studies may be diagnostic. However, bronchoscopy and/or esophagoscopy usually are needed to confirm this diagnosis.

Host defense abnormalities – Recurrent infections of the lower respiratory tract can present with intermittent episodes of wheezing. If unrecognized or inadequately treated, these conditions can result in bronchiectasis, permanent tissue destruction, and chronic pulmonary disease. Immune deficiency syndromes, especially those involving IgG and/or IgA deficiency, are among the most common abnormalities that can cause recurrent bacterial respiratory infections. Both the upper and the lower respiratory tract can be involved and may result in recurrent otitis, pharyngitis, or pneumonia. Complement deficiency, T-cell abnormalities, and defects in leukocyte phagocytic and chemotactic activity can result in recurrent upper and lower respiratory tract infection, but are less common.

Primary ciliary dyskinesia is a rare disease that can present with chronic cough and wheezing in children. This diagnosis should be considered in patients who present with recurrent severe upper respiratory infections, suppurative otitis (draining ears), and chronic sinusitis.

Cystic fibrosis –

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive disease among Caucasian populations, with a frequency of one in 2000 to 3000 live births. The usual presenting symptoms and signs include persistent pulmonary infection, pancreatic insufficiency, and elevated sweat chloride levels. However, many patients demonstrate mild or atypical symptoms, including wheezing, and clinicians should remain alert to the possibility of CF even when only a few of the usual features are present .

The diagnosis of CF is based upon compatible clinical findings with biochemical or genetic confirmation. The sweat chloride test should be performed to exclude cystic fibrosis in children with respiratory complaints in association with diarrhea, edema, and/or failure to thrive. There should be a low threshold to perform this test, since identifying a patient with cystic fibrosis has major implications for the patient, the family, and future reproductive decisions.

Bronchopulmonary dysplasia – Bronchopulmonary dysplasia (BPD), also known as neonatal chronic lung disease, is an important cause of respiratory illness in preterm newborns. It occurs infrequently in infants with gestational age greater than 30 weeks or birth weight more than 1250 g . The etiology of BPD is multifactorial, and most (but not all) patients have a history of neonatal respiratory distress syndrome. Inflammation caused by mechanical ventilation, oxygen toxicity, or infection appears to play a central role in pathogenesis. The physical examination is variable, although infants usually are tachypneic. They may have mild to severe retractions, depending upon the extent of pulmonary edema and/or atelectasis, and scattered rales may be audible. Intermittent expiratory wheezing can be present in infants with increased airway reactivity. Exacerbation of wheezing may occur in the setting of viral infection, physical exertion, GER, or fluid overload. Tracheomalacia and bronchomalacia are common bronchoscopic findings in children with BPD.

The diagnosis of BPD usually is based upon a history of prematurity and an oxygen requirement beyond 28 days of age or 36 weeks age. Chest radiographs may be diffusely hazy, reflecting inflammation and/or pulmonary edema. Lung volumes are normal or low, and there may be areas of atelectasis that alternate with areas of gas trapping. Hyperinflation on chest radiograph is a finding of severe disease. Streaky densities or cystic areas may be prominent and correspond to fibrotic changes. The management of BPD is discussed separately. Paradoxical vocal cord motion – In the normal larynx, the true vocal cords abduct on inspiration and expiration and adduct during phonation, swallowing, coughing, or Valsalva maneuver. In contrast, paradoxical vocal cord motion (PVCM) is an inappropriate adduction of the true vocal cords on inspiration with abduction on expiration. The functional airway obstruction that arises from vocal cord adduction during inspiration results in marked inspiratory stridor.

PVCM appears to be psychogenic in nature and has been referred to as Munchausen stridor, psychogenic stridor, factitious asthma, and pseudoasthma. Many of these patients have a history of prior psychiatric illness, including depression, personality disorders, post-traumatic stress disorder, or a history of sexual abuse. PVCM has been reported in children, predominantly female adolescents. In these patients, incorrect diagnosis had led to excessive use of medications, including systemic steroids, repeated emergency department visits, frequent hospitalizations, intubation, and even tracheotomy.

PVCM can be associated with underlying asthma. In one study of hospitalized adult patients with PVCM, more than 50 percent were found to have asthma in addition . The clinical presentation can range from mild asthma or croup-like symptoms to total upper airway occlusion. It has been noted that the stridor resolves completely when the patient is asleep or, in some cases, when the patient is unaware of being observed .

Pulmonary function tests often are normal. Flow-volume curves may be consistent with extrathoracic airway obstruction, with flattening of the inspiratory loop . Arterial blood gases reveal a normal alveolar-arterial oxygen difference.

Visualization of the cords using a flexible fiberoptic laryngoscope confirms the diagnosis by revealing adduction of the cords throughout the respiratory cycle. The glottic aperture can be obliterated except for a posterior diamond-shaped passage or "posterior chink".

Bronchiolitis obliterans – Bronchiolitis obliterans (BO) is a rare disease caused by epithelial injury to the lower respiratory tract that results in obstruction and obliteration of the distal airways. BO may occur after chemical, infectious, or immunological injury, but can be idiopathic. Pathogens including influenza, measles, adenovirus, and mycoplasma have been identified in association with BO. BO is a prominent manifestation of chronic lung transplant rejection and can occur in children following transplantation.

Patients usually present with tachypnea, dyspnea, persistent cough, and wheezing that is unresponsive to bronchodilator therapy. Physical examination commonly will reveal diffuse wheezing and crackles. Chest radiograph always is abnormal. Findings initially are non-specific but usually show diffuse interstitial infiltrates and atelectasis. Serial pulmonary function testing reveals progressive airway obstruction without a substantial response to bronchodilators. Lung biopsy usually is needed to confirm the diagnosis.

Interstitial lung disease – Interstitial lung disease (ILD), also known as interstitial pneumonitis, is a group of rare disorders that involve the lung parenchyma and interfere with gas exchange). Affected children will commonly present with progressive dyspnea, tachypnea with exercise intolerance, or (less commonly) with cyanosis. Wheezing is reported by about 50 percent of children with ILD, and found on physical examination in about 20 percent. The presence of crackles is common in most forms of ILD. Clubbing is a late manifestation that suggests advanced fibrosis of the lungs. Pulmonary function testing will typically show a restrictive pattern, with reduced gas diffusion (DLCO).

Causes of wheezing in children

	Chronic or recurrent
	Structural abnormalities
	Tracheo-bronchomalacia
	Vascular compression/ rings
	Tracheal stenosis/webs
	Cystic lesions/masses
	Tumors/lymphadenopathy
	Cardiomegaly
	Functional abnormalities
	Asthma
	Gastroesophageal reflux
	Recurrent aspiration
	Cystic fibrosis
	Immunodeficiency
Acute	Primary ciliary dyskinesia
Asthma	Bronchopulmonary dysplasia
Bronchiolitis	Retained foreign body (trachea or esophagus)
Bronchitis	Bronchiolitis obliterans
Laryngotracheobronchitis	Pulmonary edema
Bacterial tracheitis	Vocal cord dysfunction
Foreign body aspiration	Interstitial lung disease
Esophageal foreign body	

Risk factors for virus-induced wheezing in children

	Age	
	< 2 years	> 2 years
Type of virus	RSV	Rhinovirus
Presence of allergy	No	Yes
Passive exposure to smoke	Yes	No
Reduced lung volumes	Yes	No

Obstructive emphysema A

Obstructive emphysema Inspiratory and expiratory chest radiographs from a two year-old child with a radiolucent foreign body in the left mainstem bronchus. There is marked hyperlucency in the left lung during expiration (right image) compared with inspiration (left image). Courtesy of Charles Marquette, MD.

Obstructive emphysema Normal inspiratory chest X-ray in a child following right-sided FBA (top). Obstructive emphysema is noted during expiration only (bottom). Courtesy of Charles Marquette, MD.

Chest radiograph findings in vascular rings

Lateral

Anterior tracheal bowing (92 percent)

Retrotracheal opacity (79 percent)

Tracheal narrowing (77 percent)

All the above (62 percent)

Frontal

Right aortic arch (85 percent)

Distal tracheal indentation (73 percent)

Right descending aorta (66 percent)

All the above (49 percent)

Normal (10 percent)

Data from Pickhardt, PJ, Siegel, MJ, Gutierrez, FR. Radiology 1997; 203:423.

Common diagnostic possibilities of mediastinal masses The differential diagnosis of a mediastinal mass depends upon the anatomic compartment in which it arises. Redrawn from Baue, AE, et al. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. 5th ed. Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1991.

Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of mediastinal masses

	MRI superior	CT and MRI equal
	Multiplanar imaging capability	Detection of pure fluid collections
	Identification of complex fluid collections	Detection of chest wall invasion
	No IV contrast needed	Evaluation of vascular obstruction (contrast CT)
	Potential for cardiac gating	
	Soft tissue differentiation	
	Tumor vs. Fibrosis	
	Tumor vs. Postobstructive pneumonitis	
CT superior	Evaluation of:	
Spatial resolution	Brachial plexus	
Detection of calcification	Neural foramina	
Detection of bony destruction	Diaphragm	
Detection of lung nodules	Bone marrow	
Evaluation of lung parenchyma		
Single study screening for lung, liver, and adrenal metastases	Mediastinal tissue invasion	

Reproduced with permission from More, EH. Radiologic Evaluations of Mediastinal Masses. Chest Surg Clin N Am 1992; 2(1). Copyright ©1992 WB Saunders.

Natural course of foreign body aspiration

Clinical manifestations of cystic fibrosis

Respiratory

Bronchiolitis/asthma

Pseudomonas aeruginosa colonization of the respiratory tract

Staphylococcal pneumonia

Nasal polyposis

Chronic productive cough

Sinusitis

Digital clubbing

Gastrointestinal

Meconium ileus

Rectal prolapse

Pancreatic insufficiency

Distal intestinal obstruction syndrome (DIOS)

Hypoproteinemic edema

Prolonged neonatal jaundice
Biliary cirrhosis with portal hypertension
Vitamin deficiency states (A, D, E, K)
Acrodermatitis enteropathica-like eruption with fatty acid and zinc deficiency
Recurrent pancreatitis
Volvulus in fetal life
Genitourinary
Bilateral absence of vas deferens
Male infertility
Female infertility
Other
Hypochloremic, hyponatremic alkalosis
Mother of child with cystic fibrosis
Pseudotumor cerebri

Chest radiograph at two weeks of age in a ventilator-dependent infant born at 24 weeks gestation. The hazy appearance of the lungs is typical of evolving BPD.
Courtesy of Ann R Stark, MD.

Schematic flow-volume loop configuration in a spectrum of airway lesions: A) normal; B) variable extrathoracic upper airway obstruction; C) variable intrathoracic upper airway lesions; D) fixed upper airway obstruction; and E) lower airways obstruction.

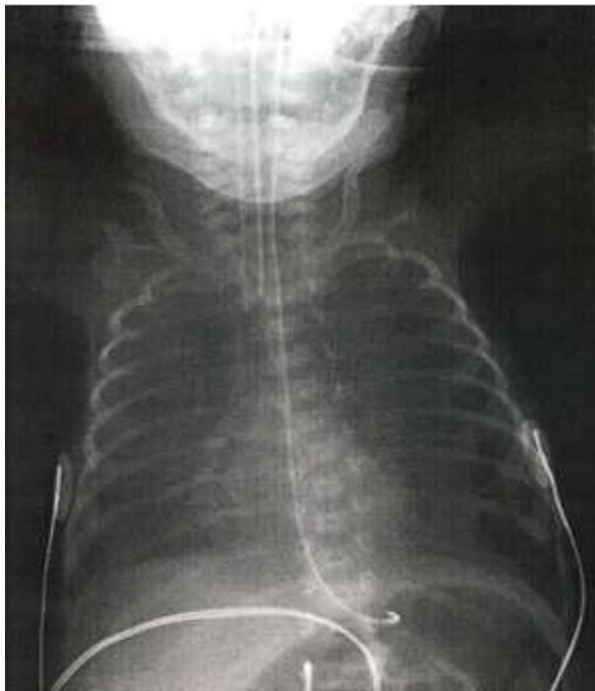
Classification of pediatric interstitial lung disease

	Idiopathic interstitial pneumonia
	Histologic Pattern
	Usual interstitial pneumonitis (UIP)*
	Desquamative interstitial pneumonitis (DIP)
Etiologic classification	Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) and related disorders
Primary pulmonary disorders	Nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP)
Alveolar hemorrhage syndromes	Organizing pneumonia
Aspiration syndromes	Diffuse alveolar damage
Drug- or radiation-induced lung disease	Respiratory bronchiolitis*
Hypersensitivity pneumonitis	Clinical, radiologic, pathologic diagnosis
Infectious or postinfectious chronic lung disease	Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)/cryptogenic fibrosis alveolitis (CFA)
Lipid storage disorders	Desquamative interstitial pneumonitis
Pulmonary alveolar proteinosis	Lymphocytic interstitial pneumonitis
Pulmonary infiltrates with eosinophilia	Nonspecific interstitial pneumonitis
Pulmonary vascular disorders (proliferative and congenital)	Cryptogenic organizing pneumonia
Pulmonary lymphatic disorders	Acute interstitial pneumonia
Pulmonary microlithiasis	Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease
Systemic disorders with pulmonary involvement	Unique forms of interstitial lung disease in infancy
Connective tissue disease	Disorders of lung growth and development
Malignancies	Persistent tachypnea of infancy (PTI)/Neuroendocrine cell hyperplasia of

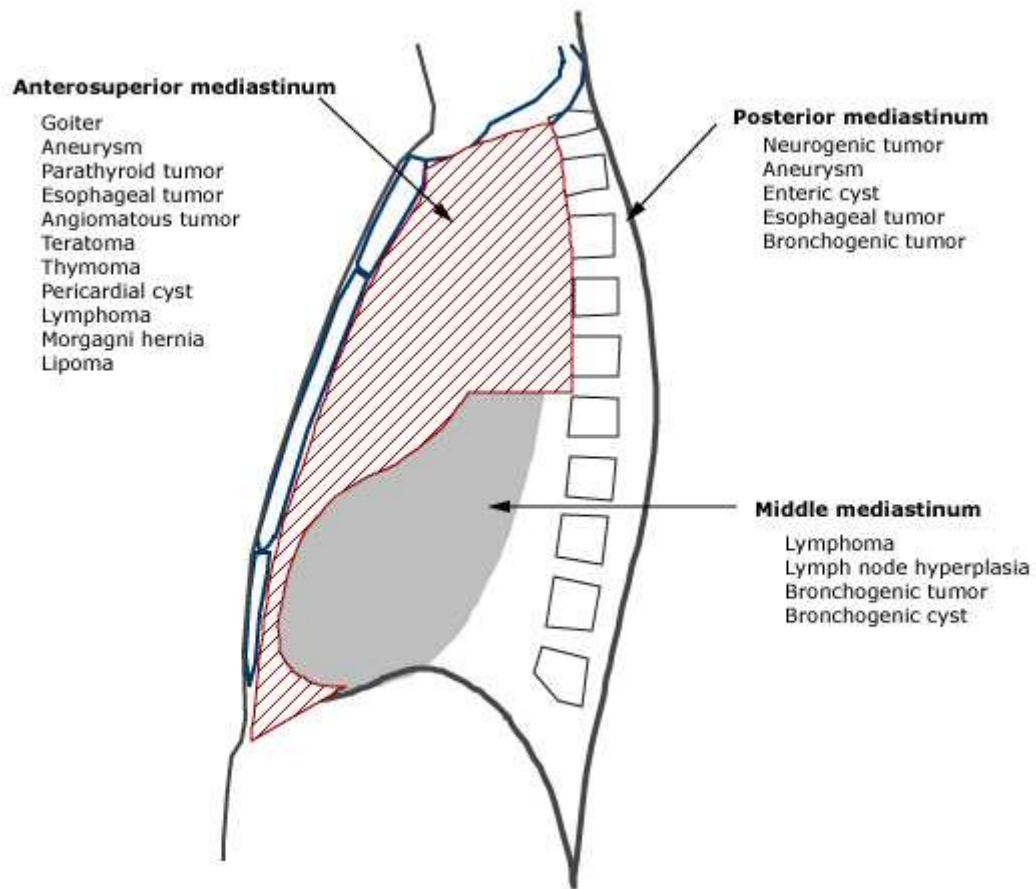
Langerhans histiocytosis	infancy (NEHI)
Sarcoidosis	Follicular bronchitis/broncholitis
Neurocutaneous syndromes	Cellular interstitial pneumonitis of infancy/Pulmonary interstitial glycogenosis
Lipid storage disorders	Acute idiopathic pulmonary hemorrhage of infancy
Other inborn errors of metabolism (lysineric protein intolerance)	Chronic pneumonitis of infancy/Genetic defects of surfactant function

* Actual cases not reported in children.
Previously called bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP).

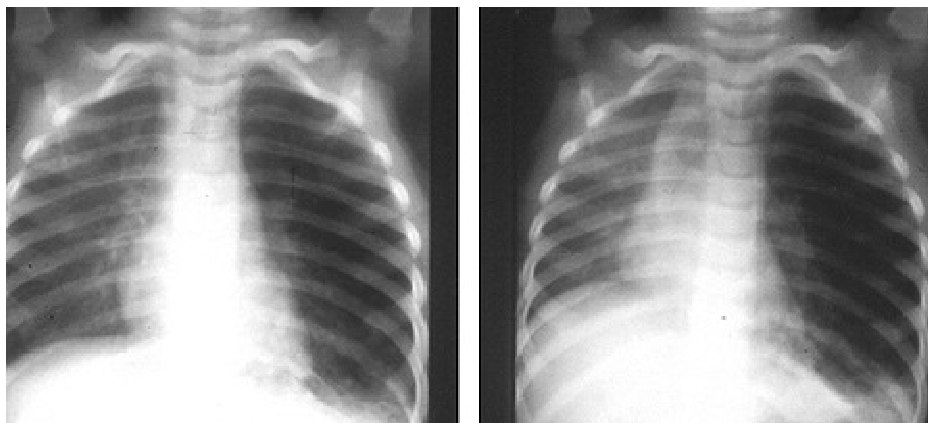
RX d'une dysplasie bronchopulmonaire:



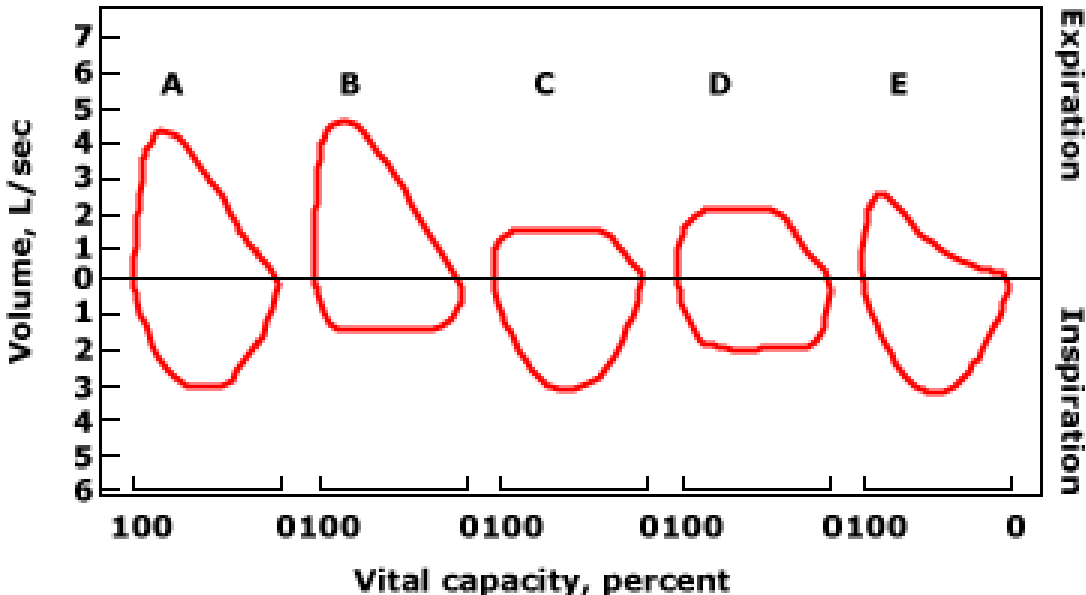
Vue schématique de l'anatomie : dans les cas de masses médiastinales



RX d'un emphysème



Représentation schématique de quelques courbes :



Use of medication nebulizers in children

INTRODUCTION –

The delivery of aerosolized medication is an important component of treatment for many respiratory disorders, and is a critical aspect of asthma management in children. Corticosteroids, bronchodilators, antibiotics, and mucolytic agents can be administered via aerosol.

Nebulizer devices are widely used to deliver aerosol therapy, especially in children. A wide variety of nebulizers is available for use in the home and hospital, with varying capacities to deliver drugs to the lungs. Clinicians must consider how a particular nebulizer performs with the specific drug to be administered to ensure its acceptability in the clinical situation for which it is prescribed.

The use of medication nebulizers in children will be presented here. An overview of aerosolized medication delivery in children, and the use of pressurized metered dose inhalers are discussed separately.

INDICATIONS – Nebulizers may be used to provide aerosol therapy to patients too ill or too young to use hand-held devices, and in situations where large drug doses are necessary. These devices also are required for some medications available only in liquid form, including pentamidine, ribavirin, rhDNAase, and tobramycin.

The potential benefits of nebulizers need to be balanced with the disadvantages associated with the use of these devices. These include higher costs, longer setup and delivery time, decreased portability, variable nebulizer performance, and (with jet nebulizers) the need for a source of compressed air or oxygen.

Differences in performance among nebulizers produced by various manufacturers have been reported, and some of these have clinical implications. As an example, specialized nebulizers with closed scavenging systems have been developed to prevent potentially toxic aerosolized medications from entering the general environment.

TYPES OF NEBULIZERS – There are two basic types of nebulizers: jet nebulizers and ultrasonic nebulizers.

Jet nebulizers – In jet nebulizers, a driving gas passes through a narrow hole, called the Venturi, resulting in an increase in gas velocity. As this high velocity gas passes over a small feeding tube immersed in liquid held in a reservoir, negative pressure is created, drawing the liquid up the tube by the Bernoulli effect. The solution is entrained into the gas stream and then sheared into a liquid film. This film is unstable, and rapidly breaks into droplets due to surface tension forces. This process generates particles that are 15 to 500 µm in size. These particles then are reduced in size by their impaction upon internal baffles, resulting in the generation of smaller, respirable particles. Aerosolized medication then is delivered through a patient interface, usually a mouthpiece or facemask.

Ultrasonic nebulizers – Ultrasonic nebulizers consist of a power unit and transducer, with or without an electric fan. Electrical energy from the power unit is converted to high-frequency (1.63 megahertz) ultrasonic waves by a piezoelectric element in the transducer. These ultrasonic waves are transmitted to the surface of the solution to create an aerosol. A fan is used to deliver the aerosol to the patient, or the aerosol is evacuated from the nebulization chamber by the inspiratory flow of the patient.

Small volume ultrasonic nebulizers are commercially available for delivery of inhaled bronchodilators; large volume ultrasonic nebulizers are used for sputum

induction. These devices can nebulize large volumes of liquid and, unlike jet nebulizers, do not require a source of driving gas.

Differences – Ultrasonic nebulizers generate a larger amount of aerosol and require less time to deliver a dose of medication than jet nebulizers. However, for most medications, the clinical efficacy of jet and ultrasonic nebulizers is similar. As an example, ultrasonic nebulization of albuterol is no more effective than jet nebulization in the treatment of children with acute asthma. Jet nebulizers are used more frequently than ultrasonic nebulizers in the United States.

There are some problems unique to ultrasonic nebulizers. Particle sizes may be larger with these devices, and the high-density aerosols generated have been associated with bronchospasm and increased airway resistance in some patients. In addition, ultrasonic nebulizers do not nebulize suspensions efficiently, and potentially could break down complex molecules, reducing their effect.

FACTORS AFFECTING JET NEBULIZER PERFORMANCE –

An effective nebulizer should deliver at least 50 percent of the total dose as respirable aerosol within 10 minutes. However, nebulizer performance can vary greatly based on a number of factors. Patients and parents should receive explicit instruction on the appropriate use of these devices.

Chamber design – Nebulizers vary widely in the ability to efficiently aerosolize medications and generate aerosol particles in the "respirable range," with total lung deposition of starting medication ranging from approximately 2 percent up to 20 percent or more with newer, more efficient nebulizers. The efficiency also varies as a function of age. As an example, the mean total lung deposition of albuterol delivered using an open-vent-assisted nebulizer (Pari Baby or Pari LC Star) expressed as a percentage of starting dose was 5.4 percent in children less than four years of age, and 11.1 percent in children four to nine years of age.

Driving gas – The fraction of particles in the respirable range also is altered by the flow rate of the driving air or oxygen, with flow rates of 8 liters per minute providing optimal mass median aerodynamic diameter (MMAD) of the aerosol particles, aerosol volumes, and nebulization times. Decreasing the driving flow rate from 8 L/min to 6 L/min may markedly reduce the output of respirable particles. However, many home compressors are not capable of delivering flow rates this high, resulting in a larger MMAD of the aerosol particles. In addition, when using a dry gas source to drive the nebulizer, as is generally done in the hospital setting, the set flow rate may not reflect the true flow exiting the nebulizer, which can be reduced by up to 2 L/min due to inadequate back pressure compensation of the flow meter. In either of these situations, the lowered flow rates will result in a larger MMAD and decreased pulmonary deposition of the aerosolized agent.

Finally, the density of the gas powering the nebulizer affects nebulizer performance. For example, the inhaled mass of albuterol is significantly reduced when a nebulizer is powered with a mixture of helium and oxygen (heliox).

Accordingly, the flow to the nebulizer should be doubled if it is powered with heliox. Heliox may improve aerosol delivery to the lower respiratory tract, because the decrease in density results in the creation of smaller particles; however, the clinical benefit of this approach is unclear.

Dead volume – Dead volume refers to the residual medication solution remaining in the nebulizer reservoir after therapy that is incapable of activating further nebulization, which can vary considerably between different nebulizer models.

During nebulization, the concentration of drug within this dead volume is increased by the evaporation of the solute, such as normal saline, which can lead to considerable drug wastage.

The amount of wasted drug can be reduced by adjusting the starting volume of nebulizer solution to at least 4 mL, an amount that generally can be administered within 10 minutes using flow rates of 8 LPM. Tapping on the nebulizer chamber during nebulization may further reduce dead volume.

Nebulization time – In most cases, the majority of nebulized dose is delivered during the first five minutes, and little additional benefit is gained by extending nebulization time beyond five to 10 minutes. Further, once sputtering begins, aerosol output drops dramatically and further nebulization is unproductive. Continuous nebulization is employed in the management of acute severe asthma in children and is discussed below.

Physical properties of the solution – The primary droplet size produced during nebulization is proportional to the viscosity and surface tension of the nebulized liquid. Warming the solution will reduce viscosity, improve nebulizer output, and shorten the nebulization time.

SELECTING A JET NEBULIZER –

As noted above, conventional jet nebulizers are highly inefficient because of output lost during exhalation during normal breathing, and because more than 90 percent of the primary droplets become trapped on the baffles or internal structures. In addition, conventional jet nebulizers produce a constant flow rate during aerosolization, leading to further drug wastage and inefficiency.

Open vent jet nebulizers – Open vent jet nebulizers incorporate an opening in the reservoir that allows the continuous entrainment of air during nebulization, resulting in increased airflow within the nebulizer chamber, smaller aerosol particle size, shorter nebulization times, and greater aerosol output during inspiration.

These increased flows can result in greater drug loss during exhalation. This can be partly overcome by using a breath-enhanced, open vent nebulizer (such as the Pari LC Plus and Ventstream) because these nebulizers entrain gas only during inspiration. Use of a breath-enhanced nebulizer may increase the delivered dose by as much as 20 to 50 percent. However, drug output from open vent nebulizers can vary several-fold depending upon the inspiratory flow rate of the patient.

Advantages and disadvantages of breath-enhanced, open vent nebulizers include:

- Production of smaller particles in aerosol
- Faster nebulization rates as compared with conventional nebulizers
- Increased aerosol delivery to the patient with less wastage
- Lower compressed airflow required
- Higher cost compared with conventional nebulizers
- Dependent upon patient's inspiratory flow rate and tidal volume for optimum function

These nebulizers have not been fully evaluated in infants and very young children, although they appear to be more efficient than the conventional nebulizers generally used in the management of this patient population.

Intermittent nebulizers – Intermittent nebulizers utilize a thumb control that allows the patient to manually cease gas flow to the nebulizer during exhalation,

which greatly decreases drug wastage. However, these systems require good hand-breath coordination and increase nebulization times up to fourfold .

Breath-actuated nebulizers – Breath-actuated nebulizers generate aerosols in coordination with inspiration and are capable of delivering higher drug doses, although with longer nebulization times . However, these devices are much more expensive than other nebulizers and are not widely used.

Nebulizers for specific medications – Specially constructed small-volume nebulizers, such as the Respigard II for aerosolized pentamidine, should be used when contamination of the ambient environment with the aerosolized drug needs to be avoided. The Respigard II is fitted with one-way valves and filters to minimize gross contamination of the environment.

A separate device was developed to allow the safe delivery of aerosolized ribavirin, which is potentially teratogenic. The Small-Particle Aerosol Generator (SPAG) was designed specifically to aerosolize ribavirin. It consists of a nebulizer and drying chamber that reduce the MMAD to about 1.3 μm , which optimizes drug delivery to distal airspaces. The SPAG is used with a scavenging system to minimize contamination of the ambient environment.

Other medications, including rhDNase (Hudson, Marquest, and Pari LC) and TOBI (Pari LC plus), should only be delivered using nebulizers specifically approved by the drug manufacturer for use with these agents.

USING A JET NEBULIZER – Patients and parents should receive explicit instruction on the appropriate use of jet nebulizers. In addition, the use of these devices in the home is complicated by several technical factors.

Home use – The use of jet nebulizers in the home requires a compressor to generate the driving airflow. However, commercial compressors vary widely in the flow rates they generate, and different nebulizer/compressor combinations may have marked differences in how efficiently they generate respirable output.

Compressors generating flow rates that are too low to drive a given nebulizer will result in negligible respirable output and ineffective therapy.

Only those nebulizer/compressor combinations that are known to deliver at least 50 percent of each ordered drug as respirable particles within 10 minutes should be prescribed. The standard compressor that has been used in many studies of nebulizer performance in the United States is the DeVilbiss Pulmoaide compressor, which has been specified for use when administering aerosolized tobramycin (TOBI). Unfortunately, there are no minimal standards for nebulizer/compressor performance in North America, although such standards do exist in Europe.

Infection control – Repeated use of disposable nebulizers may be complicated by bacterial contamination and nosocomial infection. Home nebulizers also are frequently contaminated with bacteria, but standardized guidelines for disinfecting home nebulizers are not available. At a minimum, home nebulizers should be cleaned by rinsing and air-dried between uses to prevent clogging of the Venturi, and to reduce microbial contamination. Many manufacturers recommend disinfecting nebulizers with an acetic acid or bleach solution, although even these measures may not provide adequate sterilization .

Although there is some potential for performance deterioration of disposable nebulizers with repeated use, this risk appears minimal if these units are properly maintained and rinsed between uses .

Allergen control – The reservoirs of home nebulizers also may be contaminated by indoor allergens. In one study, the reservoirs of five of 17 nebulizers collected from the homes of children with asthma were contaminated by at least one antigen

(cockroach, cat, dog, mouse). Proper cleaning of nebulizers, as described above, and storage of nebulizers in plastic bags may prevent contamination.

Continuous nebulization – In children with severe asthma exacerbations, beta agonists commonly are administered as a continuously nebulized aerosol. Multiple studies have demonstrated the efficacy and safety of this technique, even when high doses (eg, 20 mg/hr of albuterol) are used. Further, drug delivery over time by continuous nebulization appears to be similar to that with frequent intermittent nebulization, but potentially with a reduction in medical personnel time and costs of therapy. However, studies of continuous nebulization versus intermittent nebulization have been uncontrolled and lack objective data (ie, pulmonary function) to support the use of one method over the other.

Continuous nebulization requires a special delivery system to avoid the need for refilling the standard, small volume nebulizer every ten to 15 minutes . Several strategies have been employed for administering continuously nebulized aerosols.

- A small volume nebulizer may be fitted with an intravenous infusion pump that drips premixed bronchodilator solution into the nebulizer chamber. This is the preferred method at the author's institution.
- A large volume nebulizer (eg, the HEART™ nebulizer [Vortran Medical Technology Inc., Sacramento, CA]) that can generate around 30 mL/hr of aerosol can be used. Continuous aerosolized albuterol can be delivered effectively using a mixture of helium and oxygen (Heliox), although a higher driving flow rate (11 L/min) should be used. A small particle aerosol generator (SPAG-2 UNIT, 6000 series, ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA) with a nebulization mixture of 16 mL of 0.5 percent albuterol in 96 mL of sterile, preservative-free saline delivered by face mask at 6 L/min oxygen flow

Choix des allergènes pour les tests cutanés

Les tests cutanés sont fréquemment réalisés ; leur signification est utile surtout en cas de positivité, particulièrement lorsque le test est réalisé tôt (<3 ans)dans la vie. L'allergie respiratoire est déjà discutée précédemment dans la section de l'asthme.

Avant 2 ans	Après 2 ans
<p style="text-align: center;">Trophallergènes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lait de vache • Blanc d'œuf • Arachide • Morue • Soja • Blé • Jaune d'œuf • Noisette 	<p style="text-align: center;">Trophallergènes</p> <ul style="list-style-type: none"> • arachide • Lait de vache • Blanc d'œuf • Morue • Soja • Blé • blanc d'œuf • noisette
<p style="text-align: center;">Pneumallergènes</p> <ul style="list-style-type: none"> • dermatophagoïdes pteronyssinus • dermatophgoïdes farinae • chat • chien 	<p style="text-align: center;">Pneumallergènes</p> <ul style="list-style-type: none"> • dermatophagoïdes pteronyssinus • dermatophgoïdes farinae • chat, chien, cheval • pollens de graminées • pollens de betulacées ou autre arbre • alternaria • latex

Cette présentation est à cheval entre le système respiratoire et le système digestif.

Clinical manifestations of food allergy

INTRODUCTION – An adverse food reaction is a general term for any untoward response to the ingestion of a food. Adverse food reactions can be divided into food allergies, which are immunologically mediated, and all other reactions, which are non-immunologic.

Adverse food reactions are common and often assumed by patients to be allergic in nature. Between 20 and 30 percent of people report food allergy in themselves or their children, although true food allergy is present in only 6 to 8 percent of children under the age of five, and in 3 to 4 percent of adults .

Food allergy – Food allergies are adverse immune responses toward food proteins . The terms allergy and hypersensitivity are used interchangeably in this topic review. There are multiple types of food allergy, each with distinct clinical and pathophysiologic features.

Food allergies are broadly categorized into either IgE-mediated or non IgE-mediated processes. In addition, there is a group of eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract that have characteristics of both mechanisms.

Differential diagnosis – The differential diagnosis of adverse food reactions includes a variety of reactions resulting from non-immunologic reactions to food.

As a group, these reactions are far more common than food allergy. Examples include lactose intolerance, gastroesophageal reflux, and disorders resulting from anatomic and neurologic abnormalities, enzymatic deficiencies, metabolic diseases, toxins, gastrointestinal infections, and a host of other processes.

Adverse reactions to food additives are believed to be rare. This topic is reviewed in detail elsewhere. Migraine headache is another disorder that has not been linked to food allergy, although there are certain foods that can trigger migraines through non-allergic mechanisms due to their inherent chemical properties (eg, aromatic amine content).

This topic will review the clinical manifestations of the different categories of food allergies. Other aspects of food allergy are discussed separately.

IGE-MEDIATED REACTIONS – IgE-mediated food allergic reactions are rapid in onset (usually within minutes to two hours) and extra-gastrointestinal manifestations are common. Symptoms are believed to be caused by mediator release from tissue mast cells and circulating basophils.

Specific manifestations of IgE-mediated food hypersensitivity include urticaria and angioedema, rhinoconjunctivitis, gastrointestinal anaphylaxis, and generalized anaphylaxis. Two additional distinct presentations are the oral allergy syndrome and food-dependent, exercise-induced anaphylaxis.

Urticaria and angioedema – Acute urticaria and angioedema are probably the most common cutaneous manifestations of food hypersensitivity reactions, generally appearing within minutes of ingestion of the food allergen. The exact incidence of such events is unclear, although food allergy may account for 20 percent of cases of acute urticaria.

By comparison, food allergies underlying chronic urticaria and angioedema (defined as greater than six weeks of regular outbreaks) appear to be uncommon. Although up to 50 percent of adult patients with chronic urticaria perceive food associated

reactions, one study found that, at best, 10 percent of these individuals demonstrated signs or symptoms with placebo-controlled challenges.

Food can also cause acute contact urticaria. In this condition, urticaria develop only on skin that was in direct contact with the food. Raw meats, seafood, raw vegetables and fruits, milk, egg, mustard, rice, and beer are among the foods that have been implicated in this form of reaction .

Rhinoconjunctivitis – Conjunctival and nasal symptoms are common components of systemic food allergic reactions. However, isolated allergic rhinoconjunctivitis in response to foods is rare. Similarly, only a small minority of patients with asthma has symptoms triggered by food allergy.

These points are illustrated by a large study of 480 patients with a history of an adverse food reaction undergoing double-blind placebo-controlled oral food challenges (DBPCFC). Positive reactions were observed in 185 patients, 39 percent of whom had respiratory and ocular symptoms as part of their reactions . Symptoms included periorbital erythema, pruritus, and tearing; nasal congestion, pruritus, sneezing, and rhinorrhea; and coughing, voice changes, and wheezing. Isolated respiratory symptoms occurred in only 5 percent.

Adults working in the food processing and packing industries may develop occupational food allergies and present with rhinoconjunctivitis, with or without asthma.

Gastrointestinal anaphylaxis – Gastrointestinal anaphylaxis refers to IgE-mediated gastrointestinal symptoms: nausea, abdominal pain, abdominal cramping, vomiting, and/or diarrhea. Symptoms in other target organs are often associated. The onset of upper gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain) is generally minutes to two hours after ingestion of the offending food but lower gastrointestinal symptoms, such as diarrhea, can begin two to six hours after ingestion.

Generalized anaphylaxis – Food allergy has been estimated to account for up to one-half of all anaphylaxis treated in emergency department settings. Peanuts, tree nuts, fish, and shellfish cause more anaphylactic reactions than other foods. Patients may develop symptoms and signs related to the cutaneous, respiratory, and cardiovascular systems. This may culminate in hypotension, vascular collapse, cardiac dysrhythmias, or death. Anaphylaxis occasionally follows a biphasic course, with a recurrence of symptoms hours after the initial onset.

Risk factors associated with fatal, food-induced anaphylaxis include:

- Coexistent asthma
- Delay in the administration of epinephrine
- The adolescent/young adult age group
- Absence of skin symptoms

In a series of 13 children with fatal or near-fatal anaphylactic reactions to food, all were known to have food allergies and had accidentally ingested peanuts (four patients), nuts (six patients), eggs (one patient), or milk (two patients). Twelve of the 13 had asthma that was well-controlled. Six patients died, with only two receiving epinephrine within the first hour. By comparison, six of the seven survivors received epinephrine within 30 minutes. The correlation between absence of skin findings and fatal anaphylaxis has not been studied, although it is posited to result from the rapid development of hypotension, resulting in poor skin perfusion and minimal skin symptoms. An alternative explanation may be that patients lacking skin symptoms are not recognized as having anaphylaxis as quickly, leading to a delay in treatment and poorer outcome.

Oral allergy syndrome – The oral allergy syndrome, or pollen-food allergy syndrome, is considered a form of contact allergy that is seen in up to 50 percent of patients with allergic rhinitis to pollen. It is caused by the presence of heat-labile proteins (eg, profilins) within these foods that are cross reactive with allergenic pollen proteins. Symptoms may be more noticeable during the associated pollen season.

Symptoms are confined almost exclusively to the oropharynx, and include the immediate onset of pruritus, irritation, and mild swelling of the lips, tongue, palate, and throat upon ingestion of fresh, uncooked fruits and vegetables. As examples, a birch-allergic patient may develop itching of the lips or mouth upon eating apple, pear, cherry, carrot, celery, and potato, while a ragweed-allergic patient may react to melons and banana and a mugwort-allergic patient may react to celery or mustard.

Symptoms usually subside within minutes after ingestion ceases. However, progression to systemic symptoms is thought to occur in approximately 10 percent of patients, with anaphylaxis reported in 1 to 2 percent.

The symptoms are not typically elicited by cooked fruits and vegetables. Tree nuts and peanuts causing oral symptoms are best avoided, even in the roasted form, because of the frequency with which these foods cause more severe reactions.

Food dependent exercise-induced anaphylaxis – There have been increasingly more reports of patients with anaphylaxis that occurs only if the patient exercises or exerts themselves within two to four hours of ingestion of food. This is referred to as food dependent, exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). These reactions seem to be most prevalent in adolescents and young adults, although they can occur in middle aged patients as well.

Most patients react to one or two specific foods. Common causative foods include wheat, celery, and seafood. The food can be ingested in the absence of exercise without development of symptoms. Some patients react after eating any food prior to exercise. These patients also have no reactions in the absence of exertion.

Associated conditions –

The two principal examples of atopic diseases that are affected by food allergy are atopic dermatitis and asthma.

Atopic dermatitis – Atopic dermatitis is a chronic skin disorder that generally begins in early infancy and is characterized by a typical distribution, extreme pruritus, and chronically relapsing course; it is associated with asthma and allergic rhinitis. There also appears to be a significant association between atopic dermatitis and food hypersensitivity, with approximately 40 percent of infants and young children with moderate to severe atopic dermatitis demonstrating food allergies. The mechanisms underlying food-related exacerbations of atopic dermatitis involve both IgE-mediated and non-IgE mediated hypersensitivity. The following features characterize the relationship between atopic dermatitis and food :

- The elimination of suspected food allergens frequently improves symptoms of atopic dermatitis
- Repeated exposure to suspect foods commonly exacerbates skin symptoms
- Eliminating foods to which an infant has demonstrable allergy can partially prevent the development of atopic dermatitis

The following studies illustrate some of these relationships:

- In one well-designed report, 113 patients with marked atopic dermatitis underwent DBPCFC. Among the 101 positive food challenges observed in 63 children (56 percent), skin, gastrointestinal, and respiratory symptoms were observed in 84, 52, and 32 percent of such challenges, respectively. Some patients were subsequently placed on elimination diets based upon these tests, with most exhibiting significant clinical improvement in skin symptoms. Although egg, peanut, and milk were responsible for most such reactions, it was extremely difficult to predict those with food allergy based upon history and laboratory information alone.
- In a single center's experience evaluating over 2000 food challenges in 600 children with atopic dermatitis, approximately 40 percent of the DBPCFCs were positive. Nearly 75 percent of the positive tests included cutaneous manifestations, principally consisting of macular, morbilliform and/or pruritic rashes located in areas commonly affected by atopic dermatitis. Approximately 30 percent of positive tests consisted of skin rashes alone.

Asthma –

Isolated asthma, without gastrointestinal or dermatologic symptoms, is uncommonly a manifestation of food allergy. An exception is occupational asthma (sometimes with accompanying rhinitis) in food-industry workers. "Baker's asthma," caused by IgE-mediated allergy to inhaled wheat proteins, is an example. Patients with these conditions may not react to the food upon ingestion. More typically, however, asthma is seen as a component of more generalized, IgE-mediated reactions (ie, anaphylaxis).

Another relationship between food allergy and asthma is that food allergy is a risk factor for life-threatening asthma, as evidenced by a substantially higher rate of food allergy in children requiring intubation for asthma compared to a control group of asthmatic children.

NON-IGE-MEDIATED REACTIONS – Non-IgE-mediated food allergies present as more subacute and/or chronic symptoms, which are more commonly isolated to the gastrointestinal tract. Affected patients commonly present with a characteristic constellation of clinical and demographic features that are consistent with well described disorders.

These disorders principally include:

- Food protein-induced enterocolitis
- Food protein-induced proctitis and proctocolitis
- Celiac disease and dermatitis herpetiformis
- Food-induced pulmonary hemosiderosis (Heiner's syndrome)

Food protein-induced enterocolitis –

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) (or dietary protein-induced enterolitis syndrome) is an allergic syndrome that is believed to be cell-mediated, rather than IgE-mediated. It is diagnosed most commonly in infants, and represents the severe end of the spectrum of allergy-related gastrointestinal diseases in this age group. Older children and adults are affected less frequently.

FPIES most often develops in response to cow's milk or soy, although oat, rice, and poultry are other causative foods. It is typically seen in infants younger than nine months of age, with a higher incidence between one week and three months of age. These infants are usually receiving cow's milk- or soy-based formulas. FPIES in

exclusively breastfed infants is rare, developing instead when these infants begin to ingest foods directly.

Patients with FPIES who are regularly ingesting a causative food present with chronic gastrointestinal symptoms: vomiting, diarrhea, malabsorption, or melena. Symptoms of FPIES resolve upon elimination of the causative food, although this may take weeks. If the causative food is later reintroduced, there is a characteristic delayed onset (approximately two hours) of profuse vomiting, followed by return of the other symptoms. Children can require emergency treatment for hypotension, lethargy, or shock in this setting and laboratory studies may show acidosis, methemoglobinemia, and an increase in neutrophils. Because of the potential severity of symptoms upon reintroduction, food challenges must be approached with extreme caution in children with suspected resolution of FPIES. Such challenges should only be performed under supervision in a setting equipped to manage both allergic reactions and shock.

Most children with FPIES become tolerant of milk, soy, or other causative solid foods by the age of three years. However, persistent FPIES has been described. This disorder is discussed in more detail separately.

Adults present with a milder syndrome of nausea, protracted vomiting, and cramping several hours after ingestion. Shellfish is a common causative food in adults. This syndrome can be clinically identical to IgE-mediated gastrointestinal anaphylaxis, and testing to determine if food-specific IgE is present is usually necessary.

Food protein-induced proctitis – Food protein-induced proctitis usually presents in the first months of life with microscopic or gross blood in the stool. The severe illness and failure to thrive that is typical of FPIES is not observed in this disorder. Stools can appear normal and blood loss is usually mild, although anemia can be seen. The condition may present in infants who are exclusively breastfed, which is another characteristic of this condition that differs from FPIES.

Like FPIES, food protein-induced colitis is secondary to cell-mediated reactions to cow's milk and soybean protein, with rare other causative foods. Symptoms usually improve in days upon elimination of the causative food. This disorder is believed to subside after a period of allergen avoidance ranging from six months to two years, although there are no large series for analysis.

Celiac disease –

Celiac disease and dermatitis herpetiformis are discussed in detail elsewhere).

Food-induced pulmonary hemosiderosis – Food-induced pulmonary hemosiderosis (Heiner's syndrome) is a rare syndrome in infants that consists of recurrent pneumonia with pulmonary infiltrates, hemosiderosis, iron deficiency anemia, and failure to thrive. Cow's milk is the most common causative food, with pork and egg also being reported. Elimination of the offending food results in resolution.

The pathogenesis of Heiner's syndrome is unclear. Serum precipitins to cow's milk and peripheral eosinophilia are often seen, and deposits of immunoglobulins and C3 may be found on lung biopsy. Lymphocytes from patients show abnormal proliferative responses to milk proteins.

EOSINOPHILIC GASTROINTESTINAL DISORDERS –

The eosinophilic gastrointestinal disorders are characterized by symptoms of postprandial gastrointestinal dysfunction accompanied by eosinophilic infiltration of various segments of the intestinal tract on biopsy.

The pathophysiology of the eosinophilic gastrointestinal disorders is poorly understood. Many patients have evidence of allergic sensitivities to food and/or environmental allergens, but the causal role of these sensitivities is unclear. Eosinophilic esophagitis – Eosinophilic esophagitis (EE) should be suspected in patients of any age presenting with esophageal symptoms. Very young children may present with feeding disorders, whereas older children and adults present with dysphagia, vomiting, and abdominal pain. A history of food impaction is common. Failure to respond to antacids and antireflux therapies is an important aspect of the history.

Many patients with EE have other atopic diseases. In one series of 103 children with EE, rhinoconjunctivitis and wheezing were present in 57 and 37 percent, respectively, and possible food allergy, in 46 percent. In a retrospective review of 381 children with EE, the most commonly implicated foods were cow's milk, egg, soy, corn, wheat, and beef, and most patients with evidence of food sensitivity tested positive for multiple foods. Elimination of these foods or the use of elemental diets results in clinical and histologic improvement in most. However, the pathophysiologic relationship between this disorder and food and aeroallergens remains unclear.

Eosinophilic gastroenteritis – Eosinophilic gastroenteritis can present at any age with abdominal pain, nausea, diarrhea, malabsorption, and weight loss. In infants, it may present as outlet obstruction with post-prandial projectile vomiting. In adolescents and adults, it can mimic irritable bowel syndrome. Symptoms vary depending on the portion of the gastrointestinal tract that is involved. Approximately one-half of patients have allergic disease, such as defined food sensitivities, asthma, eczema, or rhinitis. However, in contrast to eosinophilic esophagitis, avoidance of implicated foods in those with an allergic food history has limited or no clinical benefit. This disorder is discussed in detail separately. .

SUMMARY

- Food allergies arise from abnormal immunologic reactions to food proteins. The differential diagnosis of food allergy consists of a host of non-immunologic food reactions and disorders
- IgE-mediated food allergy typically develops rapidly after food ingestion, ie, usually within minutes. Symptoms can affect multiple organ systems. Specific disorders include cutaneous reactions (urticaria, angioedema), rhinoconjunctivitis, gastrointestinal anaphylaxis, generalized anaphylaxis, the oral allergy syndrome, and food-dependent, exercise-induced anaphylaxis.
- Atopic dermatitis and asthma are atopic conditions in which food allergy may play a role in some patients, but is not the sole pathogenic process.
- Non-IgE-mediated food allergies present as more subacute and/or chronic symptoms, which are more commonly isolated to the gastrointestinal tract. Specific syndromes include food protein-induced enterocolitis, food protein-induced proctitis/proctocolitis, celiac disease, and food-induced pulmonary hemosiderosis (Heiner's syndrome).
- Eosinophilic esophagitis and gastroenteritis are conditions of gastrointestinal dysfunction associated with eosinophilic infiltration of the intestinal tract. A substantial subset of patients has demonstrable food and environmental sensitivities, although the causal relationship between these conditions is

unclear. Dietary elimination of specific foods and the use of elemental diets has proven useful in the treatment of eosinophilic esophagitis, although it does not help in eosinophilic gastroenteritis.

Non-Immunologic adverse food reactions

Gastrointestinal disorders
Structural abnormalities
Hiatal hernia
Pyloric stenosis
Tracheoesophageal fistula
Hirschsprung's disease
Carbohydrate malabsorption
Lactase deficiency
Sucrose-isomaltase deficiency
Pancreatic insufficiency (cystic fibrosis)
Gastroesophageal reflux
Peptic ulcer disease
Gallbladder disease
Toxic reactions
Seafood
Scromboid poisoning (fresh tuna and mackerel)
Ciguatera poisoning (grouper, snapper)
Saxitoxin (shellfish)
Other food poisoning
Clostridium botulinum
Staphylococcus aureus

Fungal toxins (aflatoxins, trichothecanes, ergot)

Intolerances
Pharmacologic agents
Caffeine
Theobromine (tea, chocolate)
Histamine-like compounds (fish, wine, sauerkraut)
Tryptamine (tomato, plum)
Tyramine (aged cheeses, pickled fish)
Serotonin (banana, tomato)
Phenylethylamine (chocolate)
Glycosidal alkaloid solanine (potatoes)
Alcohol
Flavorings and preservatives
Sodium metabisulfite
Monosodium glutamate
Neurological reactions
Auriculotemporal syndrome
Psychological reactions
Food phobias
Food aversions

Accidental contaminations

Pesticides

Antibiotics (if allergy present)

Adapted with permission from: Sampson, HA. Differential Diagnosis in adverse reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 1986; 78:212. Copyright © 1986 Elsevier Science, Inc.

Dietary triggers for migraine headache

Alcohol

Chocolate

Aged cheeses

Monosodium glutamate (MSG)

Aspartame (Nutrasweet)

Caffeine

Nuts

Nitrites, nitrates

Clinical manifestations of IgE-mediated reactions

Clinical features:

Skin: Pruritus, flushing, urticaria/angioedema

Eyes: Conjunctival injection, lacrimation, periorbital edema, pruritus

Respiratory tract: Nose/oropharynx (sneezing, rhinorrhea, nasal congestion, metallic taste), upper airway (hoarseness, stridor, sense of choking, laryngeal edema), lower airway (dyspnea, tachypnea, wheezing, cough, cyanosis)

Cardiovascular: Conduction disturbances, tachycardia, bradycardia (if severe), arrhythmias, hypotension, cardiac arrest

Gastrointestinal: Nausea/vomiting, abdominal cramping, bloating, diarrhea

Neurological: Sense of impending doom, syncope, dizziness, seizures

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE TOUX CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT

La toux est symptôme clinique déclenché par toute agression sur les voies aériennes supérieures, moyennes ou périphériques.

Elle est le plus souvent en rapport avec une infection banale mais peut aussi être le signe révélateur d'une pathologie beaucoup plus rare. Les causes des toux chroniques sont donc infinies chez l'enfant et il est impossible de les envisager en détail. Le but de cet article est avant tout de proposer une méthode d'approche diagnostique dans des situations cliniques et/ou radiologiques variées et classiques.

Force est de constater que la méconnaissance des arguments cliniques, la mauvaise interprétation des clichés simples et l'absence d'application de quelques règles élémentaires laissent échapper des diagnostics faciles conduisant à des bilans et à des traitements intempestifs chez des enfants considérés comme des "bronchiteux chroniques inexpliqués".

Les difficultés diagnostiques sont variables en fonction des situations radio-cliniques.

1. PRINCIPALES SITUATIONS RADIO-CLINIQUES

Le problème posé est celui du rôle précis du radiologiste en fonction des tableaux rencontrés. Parfois ce rôle est minime, parfois au contraire il devient fondamental.

1.1. Première situation : toux chronique cliniquement ciblée

Ce type de situation est relativement simple.

Il peut s'agir d'un enfant porteur d'une maladie déjà connue : mucoviscidose, déficit immunitaire dans le cadre d'un traitement antimitotique, asthme, bronchiolite oblitérante séquellaire d'une virose sévère de la petite enfance, etc...

Il peut s'agir aussi d'un enfant dont le contexte clinique est très évocateur. L'exemple le plus fréquent est celui des affections ORL réalisant les tableaux de rhino-trachéo-bronchites.

Le plus souvent les clichés simples suffisent à apporter les précisions qui permettront d'adapter le traitement. Le bilan radiologique n'est pas tant pratiqué à visée diagnostique que dans le cadre d'un bilan global s'adaptant à la pathologie en cause et essayant de préciser les éléments utiles aux cliniciens.

1.2. Deuxième situation : toux cliniquement isolée mais radiologiquement ciblée

L'analyse du cliché simple réalisé dans de bonnes conditions peut mettre en évidence :

- un foyer de bronchopneumopathie chronique (avec ou sans DDB).
- une compression trachéo-bronchique par une tumeur médiastinale ou une malformation vasculaire.
- une asymétrie de transparence et/ou de volume pulmonaire pouvant correspondre à des pathologies aussi variées qu'un emphysème obstructif ou qu'un petit poumon congénital.
- un syndrome interstitiel dont l'étiologie restera à préciser, etc...

Le rôle du radiologiste est ici important puisque c'est lui qui va affirmer le diagnostic que ne pouvait porter le clinicien. Le bilan complémentaire consistera donc à préciser les éléments indispensables au traitement.

En fonction de l'un des diagnostics évoqués le radiologiste, guidé par les radiographies simples, doit savoir proposer au clinicien les examens complémentaires adaptés.

Cette adaptation doit prendre en considération un certain nombre de facteurs. :

- l'âge de l'enfant
- l'agressivité de la technique utilisée
- l'absolue nécessité de l'examen tant sur le plan diagnostique que sur le plan des conséquences thérapeutiques.

C'est ainsi qu'une bronchopneumopathie chronique bien supportée dont le traitement reste purement médical ne justifie pas d'exploration complexe. Par contre, un foyer localisé de bronchopneumopathie chronique entraînant des troubles respiratoires graves est une bonne indication de scintigraphie pulmonaire suivie éventuellement d'une bronchographie à visée pré-opératoire.

Enfin, la découverte d'un petit poumon congénital est souvent fortuite chez un enfant asymptomatique. La pratique d'un bilan bronchographique et angiographique n'est justifié que s'il existe un tableau fonctionnel suffisamment important pour justifier une intervention chirurgicale. En tout état de cause, il est conseillé de repousser les explorations dans la mesure où les risques diminuent avec l'âge de l'enfant.

1.3. Troisième situation : toux chronique inexpliquée tant sur le plan de la clinique que sur le cliché simple.

Il s'agit de la situation la plus difficile où l'on rencontre le plus grand nombre de retards, voire d'erreurs diagnostiques.

La radiographie simple peut :

- soit être réellement normale
- soit être considérée à tort comme normale par défaut d'interprétation
- soit enfin être le siège d'images non spécifiques (simples épaissements péri bronchiques donnant une fausse explication de la toux chronique).

Contrairement aux deux premières situations, le rôle du radiologiste est ici fondamental et le bilan doit s'attacher à rechercher un diagnostic précis en essayant de limiter les investigations complémentaires. C'est dans cet état d'esprit que l'on est conduit à proposer deux types d'examens :

- les examens purement radiologiques
- les examens immuno hématologiques

Nous envisagerons successivement ces deux rubriques bien qu'elles s'intriquent souvent lors du bilan.

2. LES INVESTIGATIONS RADIOLOGIQUES

La majorité des problèmes peuvent être résolus par quatre examens qui outre leur efficacité diagnostique, présentent l'avantage d'être anodin.

2.1. La radiographie des sinus de la face

Au dessus de l'âge de deux ans, elle est indispensable si l'on se souvient que la sinusite est une cause très fréquente de toux chronique de l'enfant et que la relation atteinte des voies aériennes supérieures - bronchopathie, oriente sérieusement vers une maladie d'appareil ou vers une maladie générale particulièrement génétique (mucoviscidose, déficit immunitaire, allergie, maladie des cils bronchiques ...)

Au contraire, l'intégrité des sinus permet d'éliminer ce diagnostic et reporte l'intérêt de l'exploration vers une maladie locale.

Cette radiographie des sinus peut être complétée par une radiographie du cavum de profil précisant le volume des végétations et des amygdales.

2.2. La radiographie du thorax en expiration

Elle doit être réalisée systématiquement devant toute bronchopathie chronique inexplicée, même si la radiographie simple en inspiration ne montre pas de modification de volume ou de transparence pulmonaire. Elle peut mettre en évidence un éventuel trappage passé inaperçu lors du cliché inspiratoire signant ainsi l'origine obstructive bronchique du processus pathologique.

2.3. Le cliché filtré du médiastin

A notre avis, il doit être systématiquement pratiqué, même chez le plus jeune, devant une toux apparemment isolée. Il permet de visualiser des processus situés dans les gouttières para vertébrales et en projection rétro-cardiaque. Il permet aussi l'analyse fine des principales lignes médiastinales et de la trachée objectivant ainsi des anomalies compressives (petit kyste bronchogénique ou arc aortique anormal par exemple).

Actuellement, la technique de numérisation sur plaque phospho-luminescente est particulièrement intéressante car elle permet lors d'une seule prise, d'obtenir une

étude du parenchyme pulmonaire et une étude des structures médiastinales et osseuses (renforcement de contours ou masque flou).

2.4. Le transit oeso-gastrique

Il met en évidence des anomalies quelquefois passées inaperçues :

- un reflux gastro oesophagien avec ou sans malposition cardio tubérositaire, cause non négligeable de bronchite chronique inexpliquée même chez le grand enfant
- une compression extrinsèque par une lésion "enfouie" dans le médiastin (tumeur ou arc aortique anormal)
- une fistule oeso trachéale minime
- un trouble de la déglutition (la recherche d'une fausse route est une bonne indication de l'enregistrement magnétoscopique ou, mieux encore, de la fluorographie numérique à cadence rapide).
- un méga- oesophage ayant "échappé" au cliché standard.

3. LES EXAMENS BIOLOGIQUES

- L'hémogramme et la vitesse de sédimentation
- L'électrophorèse des protéines sériques peut dépister des déficits en albumine, alpha 1 globulines et gamma globulines, facteurs prédisposants de bronchopathies.
- Le dosage des immunoglobulines sériques A, M, G, identifie les déficits globaux ou sélectifs en anticorps
- Le déficit en alpha 1 antitrypsine est identifié par le dosage de cette protéine dans le sang et la détermination du phénotype P.I.
- Le dosage des IGE sériques cherche à apprécier le facteur allergologique éventuel
- Le test de la sueur, enfin, fait partie de tout bilan sérieux car la mucoviscidose peut se présenter longtemps sous un visage de bronchite banale. Le diagnostic n'est parfois porté que vers l'enfance ou l'adolescence.

Ces investigations représentent un minimum d'examens obligatoires relativement acceptables sur le plan économique ou sur le plan de l'agressivité. Elles doivent permettre soit d'apporter une solution étiologique, soit d'orienter le diagnostic et guider ainsi d'autres explorations plus complexes (TDM, IRM, angiographie...) qui, une nouvelle fois, ne seront pratiquées qu'en cas de nécessité absolue.

Rappelons que l'étiologie multi factorielle est relativement habituelle et justifie à elle seule la pratique de ce bilan minimum.

Ce chapitre fait donc bien apparaître la nécessité d'une adaptation radiologique aux différentes situations.

- Dans le premier cas, la radiologie ne fait qu'un bilan lésionnel d'une pathologie connue ou confirme un diagnostic relativement évident sur le plan clinique.
- Dans le deuxième cas, elle affirme d'emblée, un diagnostic peu évident sur le plan clinique.
- Dans le dernier cas enfin, elle recherche activement une cause inapparente au premier abord.

4. QUELQUES POINTS PARTICULIERS

4.1. Toux et foyer à répétition

La persistance d'un foyer parenchymateux ou sa répétition à chaque poussée de bronchopathie chronique doit systématiquement faire penser à un certain nombre de diagnostics.

Au niveau du sommet droit, il faut systématiquement évoquer l'hypothèse d'une malformation broncho-pulmonaire et en particulier, d'une bronche trachéale dont le diagnostic est parfois suspecté sur un cliché filtré.

Au niveau des bases pulmonaires, au contact de la coupole diaphragmatique, trois hypothèses doivent être discutées :

- une séquestration
- un corps étranger bronchique passé inaperçu
- plus exceptionnellement un kyste hydatique compliqué

4.2. Toux et cardiopathie

L'engorgement des vaisseaux pulmonaires ou une cardiomégalie sont des facteurs favorisant et aggravant les bronchopneumopathies.

L'augmentation des résistances par le flux péri-bronchique et l'obstruction intraluminaire par un transudat expliquent la possibilité de troubles ventilatoires périphériques.

La compression d'une bronche principale par une cavité cardiaque dilatée peut être responsable d'un emphysème obstructif ou au contraire d'une atelectasie lobaire.

La différenciation entre trouble mécanique pur, infection ou intrication des deux phénomènes est souvent difficile à préciser. Bien souvent les traitements d'épreuve sont les seuls moyens diagnostiques : régression sous digitaliques en faveur d'une cause mécanique ou régression sous antibiotiques en faveur d'une cause infectieuse.

4.3. Toux et atrésie de l'oesophage opérée

La dilatation du cul de sac supérieur provoque pendant la vie intra utérine un laminage de la trachée responsable d'une trachéo-malacie qui persistera après l'intervention chirurgicale.

La guérison progressive de la trachéo-malacie est souvent gênée dans les suites opératoires par les fausses routes en rapport avec une éventuelle sténose de l'anastomose et/ou un reflux gastro oesophagien souvent présent du fait du brachy-œsophage créé par la traction lors de l'intervention.

Il s'ensuit que la bronchopathie chronique par fausse route est habituelle chez ces enfants. Il faudra donc s'attacher à faire la part de ce qui revient à la simple trachéo malacie, au reflux gastro oesophagien ou à la sténose de l'anastomose, les trois facteurs pouvant être intriqués. C'est en général le transit oesophagien et l'étude dynamique de la trachée qui permettront de guider les indications thérapeutiques (dilatation et/ou anti reflux).

La reperméation d'une fistule oeso-trachéale et le trachéocèle post opératoire sont des complications plus rares.

4.4. Toux et situs inversus

L'association bronchopathie chronique-situs inversus doit faire systématiquement penser au syndrome des cils immobiles. Naturellement, il s'agit plutôt d'une "recette " que d'une règle absolue car cette maladie peut se rencontrer chez des sujets n'ayant pas de situs.

Il est cependant dommage de ne pas proposer ce diagnostic qui ne peut être confirmé que par bronchoscopie avec deux prélèvements. Le premier effectué par brosse montre l'immobilité ciliaire au microscope optique, le second fait par une pince biopsique permettra de préciser l'anomalie ultrastructurale en microscopie électronique.

5. EN CONCLUSION

La grande variété des causes de toux chronique explique l'importance que revêt une exploration radiologique bien conduite. Pour être efficace, l'imagerie doit s'appuyer sur un certain nombre d'éléments : une réflexion logique prenant en compte les informations cliniques et biologiques, une analyse attentive de clichés simples de très bonne qualité et la pratique de quelques examens complémentaires relativement anodins permettant de lever la plupart des pièges classiques.

Le traitement sera si possible causal et physiopathologique; les médicaments antitussives seront, autant que possible, évités.

Corps étranger des voies aériennes

Objectifs

1. Enumérer les circonstances cliniques qui doivent faire évoquer le diagnostic d'inhalation de corps étrangers.
2. Rédiger la demande d'examens radiographiques en cas de suspicion de corps étranger.
3. Décrire les aspects radiographiques observés en cas de corps étrangers intrabronchique.

Le corps étranger des voies aériennes chez l'enfant est un accident non exceptionnel à évoquer systématiquement, car la symptomatologie n'est pas univoque. Il peut être un accident grave exigeant un traitement d'urgence.

1 Diagnostic précoce

1.1 Syndrome de pénétration

Le diagnostic précoce peut être extrêmement facile lorsqu'est réalisé un syndrome dit de pénétration lors de l'inhalation du corps étranger :

- accès de suffocation brutale,
- dyspnée soudaine, avec angoisse, chez un enfant jusque là en bonne santé,
- quintes de toux explosives (qui, exceptionnellement, permettent l'expulsion du corps étranger),
- tirage, cornage, le tout pouvant aboutir à l'asphyxie.

Habituellement, ces symptômes s'atténuent progressivement, mais ce tableau peut passer inaperçu, survenant en l'absence des parents, ou être nié par l'enfant.

Il peut être moins spectaculaire : se limiter à quelques quintes de toux. Mais, même peu net, ce syndrome de pénétration est capital pour le diagnostic. C'est souligner l'importance de l'interrogatoire précis, détaillé, des parents, à la recherche :

- du moindre accès dyspnéique,
- et de la disparition d'un objet quelconque (fragments de jouets, épingles, barrettes, fléchettes de sarbacane, corps étrangers végétaux...).

1.2 Période de tolérance

En effet, après ce syndrome, survient la période de "tolérance" dont les signes varient avec la nature, et surtout le siège du corps étranger.

1.2.1 Corps étranger laryngé :

La symptomatologie est bruyante. Après un syndrome de pénétration dramatique qui a pu imposer la trachéotomie sans délai, le plus souvent les signes s'amendent avec persistance d'une dyspnée inspiratoire, d'une toux quinteuse plus ou moins aboyante, d'un tirage sus-sternal.

Le diagnostic sera affirmé par les examens radiologiques et la laryngoscopie directe. Un corps étranger situé dans le cou sera nettement mis en évidence par une radiographie de profil s'il est assez opaque.

Lorsqu'il est antérieur, il est très certainement dans le larynx.

Lorsqu'il est derrière les parties molles du larynx, il siège dans l'hypopharynx, voire dans l'oesophage cervical.

La laryngoscopie directe confirmera ce fait et permettra l'ablation instrumentale. Mais elle ne peut être faite que par un spécialiste entraîné, en prenant toutes les précautions nécessaires surtout s'il existe une dyspnée importante. On peut être amené à pratiquer une trachéotomie d'urgence.

1.2.2 Corps étrangers trachéaux :

La symptomatologie est caractérisée par un bruit de grelot ou de clapet intermittent dû à la mobilité du corps étranger.

Les accidents respiratoires paroxystiques peuvent être exagérés par le décubitus. L'enclavement dans la sous-glotte au cours d'une quinte de toux peut entraîner une apnée subite et la mort. C'est donc malgré l'amélioration secondaire une urgence thérapeutique.

La bronchoscopie permettra seule un diagnostic de certitude.

1.2.3 Corps étrangers bronchiques :

Ce sont les plus fréquents, avec une prédominance pour la bronche souche droite plus verticale, dans le prolongement de la trachée.

Le degré d'obstruction détermine la symptomatologie.

Interviennent donc :

- le calibre des bronches,
- le volume du corps étranger,
- sa nature : on oppose les corps étrangers organiques septiques (végétaux haricot, petit pois, cacahuète) susceptibles de se gonfler, de se fragmenter, aux corps non organiques, métalliques ou non, souvent mieux tolérés.

La radiographie du thorax permet d'évoquer ce diagnostic devant :

- le corps étranger, parfois opaque par lui-même,
- ou les effets qu'il entraîne :
 - syndrome d'atélectasie par obstruction complète,
 - emphysème par obstruction expiratoire à soupape pouvant se compliquer de pneumothorax, ou de pneumomédiastin,
 - association : atélectasie d'un lobe, emphysème d'un autre lobe.

Les clichés doivent être pris en inspiration et en expiration profondes.

Une hyperclarté expiratoire témoigne d'une zone où l'air est "piégé" en aval de l'obstruction.

L'interrogatoire doit s'acharner à retrouver un épisode dyspnéique plus ou moins intense, passé inaperçu ou oublié, car l'absence de toute symptomatologie fonctionnelle, quelques minutes ou quelques heures après l'épisode initial, est insuffisante pour écarter l'éventualité du corps étranger. Dans le doute, la bronchoscopie est indispensable pour affirmer le diagnostic et permettre l'extraction.

2 Diagnostic tardif

L'épisode initial est totalement ignoré s'il s'agit d'un nourrisson laissé sans surveillance. D'autre fois il n'a pas retenu l'attention du sujet ou de son entourage. Plusieurs jours ou semaines après l'inhalation du corps étranger se sont écoulés.

Divers tableaux peuvent alors être observés :

- bronchite avec toux grasse,
- expectoration muco-purulente,
- asthme bâtarde,
- le plus souvent bronchorrhée chronique avec fièvre et toux rebelle,

- abcès pulmonaire,
- rarement, réaction pleurale séro-fibrineuse ou purulente.

Le caractère tenace ou récidivant de telles manifestations doit faire pratiquer des radiographies pulmonaires qui objectiveront des images anormales, des troubles de la ventilation encore variables ou pérennisés.

Il est nécessaire devant ces tableaux de rechercher systématiquement la notion d'un syndrome de pénétration, en bref de penser au corps étranger. La bronchoscopie au moindre doute est alors nécessaire pour le déceler. Seule son ablation peut mettre un terme au syndrome clinique chronique pour lequel est vu le sujet.

Chez l'enfant et le nourrisson, peut être réalisé un tableau de trachéobronchite sévère : état général grave, fièvre à 40°, polypnée, faciès toxique, râles fins disséminés dans les deux champs. Cette symptomatologie est particulière aux corps étrangers organiques. Son pronostic est sévère.

3 Traitement

3.1 Traitement préventif

La prévention est essentielle : beaucoup de ces accidents peuvent être évités, notamment :

- si les objets ou jouets de petite taille restent hors de portée des enfants.
- si les jouets ne comportent pas de petits éléments mal fixés
- si l'on ne donne pas à mastiquer de bonbons aux sujets trop jeunes.

3.2 Traitement curatif

Le traitement consiste essentiellement en l'extraction par manoeuvres endoscopiques.

3.2.1 Rarement le sujet est en asphyxie

C'est surtout le cas des corps étrangers du larynx et de la trachée. Certes on peut faciliter l'expulsion du corps étranger en tenant l'enfant par les pieds, en le secouant et en frappant dans le dos, éventualité heureuse, mais exceptionnelle. Mais c'est une manoeuvre dangereuse car elle peut enclaver le corps étranger. Il peut s'agir d'une extrême urgence : la trachéotomie est alors nécessaire pour rétablir sans délai une respiratoire normale.

L'ablation du corps étranger ne sera pratiquée que secondairement en dehors de toute gêne respiratoire, par laryngoscopie directe.

3.2.2 Habituellement, siégeant dans les bronches

Le corps étranger, est relativement bien supporté et son extraction n'est pas une urgence.

Mieux vaut, en effet, attendre quelques heures et se mettre dans les meilleures conditions possibles d'extraction.

Ce délai permet :

- d'intervenir chez un sujet à jeun, évitant les vomissements,
- de préparer le malade par des calmants et des antispasmodiques,
- de réunir le matériel et personnel qualifié.

Dans la grande majorité des cas, l'extraction peut se faire par les voies naturelles, par laryngoscopie pour les corps étrangers laryngés, par bronchoscopie pour les corps étrangers trachéaux et bronchiques.

Rarement on doit avoir recours à une bronchotomie, rendue nécessaire par des corps étrangers enclavés.

3.2.3 Soins post-opératoires

Le sujet devra être gardé en observation durant quelques jours. Si l'intervention a été facile, non traumatisante, les soins post-opératoires seront réduits au minimum. Sinon, il faudra maintenir l'enfant au calme, prescrire des antibiotiques et, si besoin, des corticoïdes.

Les suites sont en général simples : les symptômes fonctionnels disparaissent. La voix peut être modifiée pendant quelques jours par irritation du larynx par le passage du bronchoscope.

Les complications sont rares :

- inondation bronchique du jeune enfant,
- infection pulmonaire,
- emphysème médiastinal et sous-cutané,
- impossibilité d'extraire le corps étranger.

En fait, l'énumération de toutes ces complications possibles et des difficultés que l'on peut rencontrer ne doit pas faire perdre de vue, que dans la plupart des cas, le corps étranger peut être extrait et l'enfant vite guéri.

Le plus important est de penser au corps étranger, d'en chercher les signes et de pratiquer une laryngoscopie ou une bronchoscopie.

La Primo-infection tuberculeuse

Objectifs

1. Décrire la technique d'exploration de l'allergie tuberculique par bague et intra-dermo réaction, et donner les critères d'interprétation.
2. Indiquer les circonstances épidémiologiques et cliniques dans lesquelles on doit évoquer le diagnostic de primo-infection tuberculeuse.
3. Décrire les aspects radiologiques de P.I.T de l'enfant non compliquée (virage récent et isolé).
4. Citer les complications locales liées à l'évolution de l'adénopathie trachéobronchique tuberculeuse.
5. Enumérer les éléments du pronostic d'une P.I.T.
6. écrire les principes du traitement et de la surveillance d'une primo-infection de l'enfant.
7. Citer les indications de la corticothérapie dans le traitement de la tuberculose de l'enfant.
8. Prescrire la conduite à tenir vis-à-vis de l'entourage d'un enfant présentant une primo-infection tuberculeuse.
9. Donner les indications de la chimioprophylaxie.

On désigne sous le nom de primo-infection tuberculeuse, l'ensemble des manifestations qui accompagnent ou suivent la pénétration de mycobactérium tuberculosis (bacille de Koch), dans un organisme humain.

Elle n'est que le début d'une maladie qui peut se manifester pendant toute la vie, d'où la dénomination de tuberculose initiale.

La contamination est avant tout inter-humaine, le plus souvent familiale. Le recul de l'infection est dû à la pratique, rendue obligatoire, en France, de la vaccination par le BCG et l'amélioration des conditions socio-économiques. Néanmoins, il apparaît toujours des cas isolés ou des foyers d'épidémie, autour d'un sujet contagieux.

1 Signes de la tuberculose initiale

Il faut distinguer deux formes : latente et patente.

1.1 Tuberculose initiale de forme latente :

Le seul symptôme est le virage des réactions cutanées à la tuberculine qui, de négatives deviennent positives, traduisant ainsi l'apparition de l'allergie tuberculique. Cette découverte est toujours le fait d'une recherche systématique. Un examen clinique, minutieux et complet, ne découvre aucun signe général, fonctionnel ou physique, aucun signe radiologique ou bactériologique.

On ne peut parler de tuberculose latente que dans ces conditions précises et après

des examens répétés qui ne révèlent rien.

Le diagnostic de tuberculose initiale reposant uniquement sur l'apparition de l'allergie tuberculinique, il est capital de savoir la rechercher.

Recherche de l'allergie tuberculinique :

Plusieurs tests sont utilisés : qualitatifs ou quantitatifs.

1.1.1 Test qualitatif :

D'utilisation simple et pratique, ils ne peuvent donner une idée de l'intensité de l'allergie.

La réaction transdermique : réalisée par la bague Mérieux ou Monotest.

Technique : la tuberculine est déposée sur un chaton de matière plastique muni de piquants. Il suffit d'appliquer ceux-ci contre la peau et de les maintenir au contact pendant quelques instants.

Lecture : au 4ème jour.

- négative : aucune réaction locale,
- positive : érythème + induration supérieure à 2 mm.

1.1.2 Les tests quantitatifs

L'intra-dermo réaction de Mantoux :

Cette méthode est très précise. Elle permet de faire pénétrer dans l'épaisseur du derme une quantité mesurable de tuberculine. En pédiatrie, on utilisera des solutions de tuberculine contenant 10 unités de tuberculine dans 1/10ème de ml à injecter. Des solutions trop fortes (à 50 unités) sont à déconseiller, car elles donnent de fausses réactions positives : réactions croisées avec d'autres mycobactéries atypiques, pouvant donc n'être pas spécifiques.

Technique : il faut employer une seringue étanche, graduée en centièmes de millilitre et une aiguille courte et fine à biseau court, parfaitement adaptée à la seringue.

L'aiguille est introduite tangentiellement à la peau, biseau en haut. Dès que le biseau a disparu, on pousse doucement l'injection qui doit être strictement intra-dermique. Il apparaît une petite papule. La distension des pores de la peau provoque le phénomène de peau d'orange. Cette constatation permet d'assurer que l'injection est bien intradermique. Le volume de la solution injectée doit toujours être de 1/10ème de ml.

Lecture : 3 jours après l'injection (72ème heure). Lorsqu'elle est positive, il y a rougeur et induration au point d'injection. L'élément essentiel est l'induration perçue au doigt. Cette induration doit être mesurée pour pouvoir être comparée ultérieurement à d'autres intra-dermo. Elle est dite positive lorsque la taille de l'induration atteint ou dépasse 10 mm.

Conclusion

Seule l'intra-dermo-réaction faite dans ces conditions permet d'obtenir une induration mesurable au millimètre comparable d'un examen à l'autre et d'un malade à l'autre sans tenir compte de la réaction érythémateuse qui n'est pas

spécifique. Cette réaction est forte chez les sujets tuberculés, faible chez ceux qui sont infectés par une mycobactérie atypique ou chez les sujets qui ont eu une vaccination antérieure par le BCG souvent ancienne et oubliée.

1.2 Tuberculose initiale de forme patente

En plus du virage des réactions cutanées à la tuberculine, elle s'accompagne de signes cliniques, radiologiques, bactériologiques, isolés ou associés.

1.2.1 Manifestations générales

1.2.1.1 Formes discrètes :

Ce sont les plus fréquentes : l'enfant est fatigué, anorectique ; il maigrit, travaille mal avec souvent un clocher fébrile vespéral. Ces signes deviennent alarmants par leur persistance et incitent à la recherche de la réaction tuberculique. Seule est à retenir la notion de virage récent.

1.2.1.2 Formes bruyantes :

La typhobacillose . Le début est brusque. Chez un enfant en pleine santé, la fièvre s'élève rapidement à 39 ou 40°, avec céphalées, anorexie. La langue est propre, il existe une discrète splénomégalie.

Tout état fébrile prolongé avec conservation de l'état général doit faire évoquer une fièvre d'invasion tuberculeuse.

1.2.1.3 Erythème noueux :

Eruption longtemps considérée comme spécifique de la tuberculose, on sait qu'elle relève maintenant d'autres étiologies. Néanmoins, son apparition doit toujours comporter une étude de l'allergie tuberculique.

Les éléments sont des nouures enchassées dans le derme, rouges ou rosées, douloureuses à la pression, peu nombreuses, évoluant par poussées qui se succèdent à un ou deux jours d'intervalle. Elles siègent à la face d'extension des membres, face antérieure du tibia surtout, parfois face postérieure de l'avant bras. Ces nouures, de tailles variées, deviennent en quelques jours moins sensibles, prennent une teinte violacée. Elles disparaissent en deux ou trois semaines.

1.2.1.4 Kérato-conjonctivite phlycténulaire :

Elle peut être isolée ou accompagner un érythème noueux. Elle réalise un tableau de conjonctivite unilatérale avec gêne oculaire, photophobie, larmoiements. Le pronostic est bon, la guérison sans séquelles.

2 Examens complémentaires

Quel que soit le tableau clinique réalisé, même en cas d'examen systématique de l'enfant, divers examens biologiques seront demandés.

2.1 Les examens courants de laboratoire

Hémogramme, vitesse de sédimentation globulaire (accélérée)... n'apportent rien de valablement positif pour le diagnostic.

2.2 Recherche de l'allergie tuberculique

Il en est autrement de la recherche de l'allergie tuberculique (cf. plus haut : forme latente)

2.3 Recherche du bacille de Koch

De même, la recherche du bacille de Koch est indispensable pour permettre d'affirmer le diagnostic et guider la thérapeutique en cas de résistance aux antibiotiques. Elle se fera :

2.3.1 Par tubage gastrique :

Sur un enfant à jeun : examen répété pendant plusieurs jours (au moins 3 jours de suite) et à renouveler si négativité le mois suivant. Le prélèvement sera examiné directement sur lame, cultivé en milieux spéciaux et inoculé au cobaye. Dans la série de GERBEAU, chez 16,8 % des malades, ces prélèvements se sont révélés positifs.

Malgré ce petit nombre de résultats positifs, cette recherche est indispensable.

2.3.2 Par examen et inoculation de l'expectoration

Dans les rares cas où elle existe. Chez les grands enfants, la production d'une expectoration peut être provoquée par inhalation de sérum salé hypertonique.

2.3.3 Par prélèvement endoscopique

Quand l'examen est réalisé.

2.4 Signes radiographiques pulmonaires

2.4.1 Le processus infectieux

La contamination par voie aérienne étant la plus fréquente, les bacilles inhalés se localisent habituellement en un point du poumon, s'y multiplient, créant le nodule primaire, ou chancre d'inoculation, le plus souvent de petite dimension et volontiers arrondi.

L'infection s'étend par les voies lymphatiques. Les ganglions satellites du territoire atteint sont alors envahis, augmentent de volume. Ils peuvent se fistuler et se vider par l'orifice de fistulisation. Ils siègent aux carrefours des axes bronchovasculaires prenant contact avec les vaisseaux, les nerfs et la paroi bronchique. L'inflammation péri-ganglionnaire atteint l'exo puis l'endobronche, comprimant les éléments péri-bronchiques. Les bronches peuvent être ainsi déplacées ou écrasées. L'obstruction bronchique est due pour une part à ce mécanisme d'écrasement, pour une autre part, à l'inflammation péri-ganglionnaire ayant gagné l'endobronche. Ces étapes évolutives expliquent les images radiologiques.

2.4.2 Les images radiologiques

Elles sont faites de 3 éléments : adénopathies médiastinales, lésion parenchymateuse, atélectasie ou emphysème.

2.4.2.1 Les lésions parenchymateuses :

Il s'agit généralement d'un nodule unique, le chancre arrondi ou ovalaire, dont le diamètre va de 5 à 20 mm. Les nodules multiples sont exceptionnels. Ils siègent le plus souvent au sommet. Sous traitement précoce, dans 50 % des cas le nodule disparaît en moins de 4 mois, dans 40 % des cas, il devient dense et se calcifie, la calcification commençant entre le 6ème et le 8ème mois de l'évolution.

2.4.2.2 Les adénopathies :

Les adénopathies médiastinales se traduisent par des opacités arrondies à bord convexe en dehors, débordant les limites du hile. Elles peuvent être multiples, uni ou bilatérales, s'étendant sur une partie ou sur toute la hauteur du médiastin. Leurs contours sont polycycliques. Le ganglion latéro-trachéal droit a une importance particulière parce qu'il draine tous les lymphatiques du poumon droit et du lobe inférieur gauche. D'autre part, il peut s'ouvrir dans la trachée et provoquer chez le nourrisson la mort subite par inondation trachéo-bronchique. Ces adénopathies persistent souvent, diminuant de volume en se sclérosant, elles peuvent se calcifier ou même disparaître. Bien souvent, dans les formes évolutives, au cours des premiers mois, même sous thérapeutique, ces adénopathies s'étendent, se fistulisent et se compliquent de troubles de la ventilation.

2.4.2.3 Les opacités systématisées :

Elles apparaissent dans 20 à 40 % des observations et dans les trois premiers mois de l'évolution ; mais elles peuvent survenir jusqu'au 12ème mois après le début de la maladie. Il s'agit d'opacités objectivant un trouble de ventilation dont la topographie segmentaire ou lobaire souvent nettement accusée indique le territoire bronchique atteint.

Ces opacités systématisées sont d'autant plus fréquentes que les enfants sont plus jeunes. Elles apparaissent brusquement d'un examen radiologique à l'autre. Leur évolution est toujours la même en l'absence de traitement. Elles persistent sans se modifier pendant plusieurs semaines ou mois, puis se rétractent progressivement devenant plus étroites, plus denses et s'amenuisent quelquefois de plus en plus, ne persistent que sous l'aspect d'une opacité allongée, fine.

2.4.2.4 L'emphysème bulleux par compression et mécanisme de soupape est plus rare.

Des images superposables sont obtenues par tomodynamométrie avec souvent plus de précision.

3 Enquête étiologique

Le contamineur doit être soigneusement recherché par l'interrogatoire et l'examen systématique de tout l'entourage de l'enfant.

Lorsqu'il s'agit d'un enfant de moins de trois ans et en particulier d'un nourrisson ou lorsque plusieurs sujets de la fratrie sont atteints, l'origine est en règle familiale. Lorsque l'enfant est d'âge scolaire, l'enquête doit être plus élargie.

Si le contagion est mis en évidence, il importe d'en préciser la date, l'importance et la durée.

4 Evolution

L'évolution de la primo-infection ne se conçoit plus maintenant que traitée.

4.1 Formes latentes

Le pronostic spontané est meilleur que celui des formes patentes. Mais le pourcentage de complications n'est pas nul. Dans le délai de 5 ans (relativement court en matière de tuberculose) on observe, suivant l'âge, de 1 à 6 % de complications méningées, miliaires, pulmonaires ou pleurales. La connaissance de

ces faits impose le traitement systématique de cette forme latente.

On sera alors en droit de penser que la primo-infection ne sera marquée que par le virage des réactions tuberculiques si la surveillance clinique et radiologique ne découvre aucune lésion organique pendant au moins un an.

4.2 Formes patentés

Malgré le traitement peuvent apparaître deux types de complications :

4.2.1 Les opacités systématisées :

Quel que soit le mécanisme (compression de la bronche, granulome endobronchique et oedème de l'endobronche) ces opacités systématisées pouvant avoir une conséquence, une dilatation des bronches ultérieures. C'est dire qu'il importe de les découvrir le plus précocément possible afin de lever l'obstacle, soit par bronchoscopie (ablation du granulome) soit par un traitement par les corticoïdes. La persistance d'une atélectasie, pendant plus de trois semaines, entraîne habituellement l'apparition de bronchectasies dans les mois qui suivent. C'est pourquoi, ces enfants traités seront suivis systématiquement par une radiographie de face et profil du thorax, tous les trois mois pendant les six premiers mois au moins de l'évolution.

4.2.2 Les fistulisations

- Fréquence : 13 à 25 % selon les statistiques.

- Date de la fistulisation : précoce dans plus de la moitié des cas. Cependant 20 % des fistulisations peuvent se produire entre le 5ème et le 8ème mois du traitement.

- Signes cliniques : la fistulisation peut être totalement latente et découverte lors d'une endoscopie systématique. Une toux coqueluchoïde est loin d'être exceptionnelle. Elle est sèche ou productive, tenace.

Cet accident peut s'accompagner ou être précédé de fièvre (dans 70 % des cas), d'amaigrissement ou de stagnation pondérale.

Quant aux signes physiques, ils sont extrêmement discrets.

- Toute modification brusque de l'image radiologique constitue une indication à l'endoscopie.

On retrouve un infiltrat tâcheté (dissémination bronchogène) une opacité systématisée ou une image claire au sein d'un ganglion (caverne ganglionnaire).

- L'examen bactériologique est l'examen essentiel du diagnostic. Il découvre des BK dans le liquide gastrique, alors que jusque là les examens étaient négatifs.

- La bronchoscopie met en évidence :

- soit un bombement de la paroi ;
- soit une hernie inflammatoire du ganglion de la bronche ;
- soit une fistulisation avec émission d'un caséum épais, blanc ou jaunâtre que l'on prélèvera ;
- soit un granulome inflammatoire au pourtour de la fistule.

Quant aux autres complications d'ordre général : dissémination hémotogène , elles ne se voient plus actuellement avec le traitement.

5 Formes cliniques particulières

5.1 Méningite tuberculeuse

La méningite tuberculeuse, si elle est devenue moins fréquente, reste encore exceptionnellement grave, du fait de la difficulté diagnostique et du retard apporté à la mise en oeuvre du traitement.

Elle frappe dans la majorité des cas, dans le semestre ou l'année qui suit le contact

infectant et surtout l'enfant entre 2 et 6 ans. La contamination paraît se faire à partir de foyers encéphaliques juxta-méningés apparus au moment d'une dissémination hématogène.

Une phase prodromique est marquée par des signes variés : troubles du caractère, altération de l'état général, état subfébrile, crises convulsives isolées. Tous ces faits, alors que l'examen clinique semble n'apporter aucune étiologie, doivent conduire à explorer l'allergie tuberculinique et si celle-ci est positive, pratiquer une ponction lombaire.

Le tableau se complète par la suite. La fièvre, seul signe constant, dépasse habituellement 38° : elle s'accompagne de vomissements, peu nombreux, transitoires, d'asthénie, de troubles du caractère et de la conscience allant de la simple obnubilation au coma.

Des douleurs abdominales sont fréquentes, faisant poser le diagnostic d'appendicite. Les otalgies ne sont pas rares. Une atteinte des paires crâniennes peut apparaître.

Devant une incertitude étiologique, il ne doit jamais être prescrit à un enfant en état fébrile un antibiotique d'action antituberculeuse. Dans la crainte d'une méningite tuberculeuse, il faut alors procéder de la manière suivante :

- recherche de l'allergie : l'intra-dermo-réaction est le plus souvent franchement positive, mais exceptionnellement elle est négative, ce qui n'élimine pas le diagnostic.

- radiographie du thorax : montre souvent des séquelles d'une primo-infection, parfois miliaire, quelquefois rien.

- examen du fond d'oeil : montre souvent un flou papillaire et une fois sur trois des tubercules choroïdiens.

- une ponction lombaire : le liquide est clair ou opalescent avec :

- hyperleucocytose de 30 à 500 éléments, à prédominance lymphocytaire,
- hyperalbuminorachie de 0,60 à 2,5 g/l et plus,
- glycorachie basse, inférieure à 0,30 g/l,
- abaissement du taux des chlorures, inférieur à 6,5 g/l,
- élévation de l'acide lactique supérieure à 300 mg/l.

Toute méningite lymphocytaire avec hypoglycorachie doit faire rechercher une méningite tuberculeuse qui est possible même en l'absence d'éléments de primo-infection évidente.

- On doit rechercher le BK (coloration de Ziehl, immunofluorescence, ensemencement, inoculation). L'identification du BK par biologie moléculaire est un moyen rapide d'identification.

- Vitesse de sédimentation, souvent accélérée.

- E.E.G. divers aspects (ondes lentes plus ou moins généralisées, signe de souffrance globale, tracé anarchique de mauvais pronostic).

5.2 Formes du nourrisson

- Début progressif avec état fébrile et toux,

- Ou brutal et rapide de miliaire \pm généralisée, ou de méningite,

- Adénopathies médiastinales ou péribronchiques souvent multiples et

volumineuses,

- Gravité du pronostic.

6 Traitement

6.1 Traitement préventif

C'est la vaccination par le BCG. Celle-ci est souhaitable dès les premiers jours de la vie. Sinon, elle doit être faite dès la prise en charge d'un enfant, après avoir vérifié que la cuti était négative. Elle peut être réalisée par injection de 0,1 ml de suspension BCG strictement intra-dermique. En fait, on utilise le plus LA MULTIPUNCTURE (Monovax)

Il est essentiel de vérifier dans les trois mois qui suivent si les réactions tuberculiques sont devenues positives et de le porter sur le carnet de santé. L'état de cette allergie tuberculique sera vérifié systématiquement tous les ans jusqu'à trois ans, puis tous les deux ans.

En cas de réaction devenue négative, la revaccination au BCG est indiquée.

Complications de la vaccination :

- Complications générales : aucune.
- Complications locales : l'adénite à BCG ; elle est le plus souvent due à une faute technique et injection sous-cutanée. Elle n'entraîne aucun retentissement général, mais du fait de sa fistulisation peut durer plusieurs semaines ou mois.

Traitement :

Lorsque le ganglion est proche de la fistulisation, ponction à l'opposé du point déclive avec un vaccinostyl et lavage intra-cavitaire du ganglion avec une solution de TRECATOR. Cette ponction et ce lavage seront à refaire 3 à 4 jours plus tard. Habituellement après 2 à 3 ponctions, la guérison est obtenue.

6.2 Traitement curatif

6.2.1 Les différents anti-tuberculeux utilisés :

Le traitement anti-tuberculeux est donné en prise, le matin à jeun. Compte tenu des propriétés microbiologiques du BK, il serait préférable de laisser un délai d'une heure entre la prise médicamenteuse et le petit-déjeuner, ce qui en pratique quotidienne n'est pas toujours aisé à obtenir.

- La Rifampicine : actif sur les BK intra-cellulaires et extra-cellulaires, c'est un inducteur enzymatique hépatique qui n'a pas de toxicité directe. Il est utilisé à la dose de 10 à 15 mg/kg avant 2 ans et 10 mg/kg au delà de 2 ans. Les complications sont rares :

- accidents immuno-allergiques,
- érythème,
- prurit,
- douleurs abdominales,
- myalgies,
- des chocs anaphylactiques ont été décrits, ainsi que d'exceptionnelles anémies hémolytiques.

- L'Isoniazide-INH est également un produit très actif mais pour lequel il existe beaucoup plus de souches résistantes. Sa posologie est de 15 mg/kg avant 2 ans, 10 mg/kg au-delà de 2 ans. Il peut avoir une toxicité hépatique qui se traduit par une cytolysse particulièrement s'il est associé avec la Rifampicine du fait de son action d'induction enzymatique, la surveillance notera alors une élévation des transaminases ; il est beaucoup plus rare d'observer la survenue d'un ictère.

La posologie doit être réduite lorsque le taux des transaminases approche dix fois les valeurs normales. Il est préférable avant le traitement de réaliser un test d'acétylation qui consiste à rechercher la dose ajustée d'INH qui permet d'obtenir un taux sérique minimum efficace d'1 à 2 ug/ml 3 heures après la prise. Les adjuvants vitaminiques ne sont pas indispensables chez l'enfant. Les pansements gastriques modifient l'absorption de l'INH.

- L'Ethambutol est considérablement moins actif que l'INH, il est bactériostatique et a l'inconvénient de posséder une zone toxique proche de la zone thérapeutique. Il doit être utilisé à la dose de 20 à 25 mg/kg. Chez le grand enfant une surveillance de la vision des couleurs est nécessaire pour détecter la survenue (relativement rare) d'une névrite rétro-bulbaire.

- Le Pyrazinamide : c'est le plus puissant des anti-tuberculeux, il était beaucoup moins utilisé les deux dernières décennies car considéré comme très hépatotoxique. Il permet de raccourcir la durée totale du traitement. Des complications à type de cytolysse hépatique traduite par une élévation des transaminases, d'hyperuricémie ou d'arthralgies sont très peu fréquentes chez l'enfant mais impliquent l'existence de contrôles biologiques réguliers. La posologie est de 20 à 30 mg/kg.

- Streptomycine :

- Action bactériostatique certaine ;
- Mauvaise diffusion dans le LCR ;
- Nourrissons : 5 cg/kg/j, I. M. ;
- Grand enfant : 3 cg/kg/j, I. M. ;
- Crainte de surdité d'apparition souvent rapide et évolutive ;
- Ne pas employer plus de 2 mois.

- Acide para amino salicylique ou P.A.S. :

- Faible action bactériostatique ;
- Quelquefois troubles digestifs mineurs ;
- 0,30g/kg/j per os ou I. V. ;
- Ne pas dépasser 12 g/j.

- Les corticoïdes sont rarement utilisés en association avec les anti-tuberculeux, cependant leur usage peut être nécessaire en cas de troubles de ventilation de survenue récente, lors de la présence d'une adénopathie compressive ou d'une sténose inflammatoire bronchique. Cette association a également été utilisée lorsque l'on a observé des granulomes endobronchiques, ceci suppose bien entendu qu'une endoscopie bronchique ait été réalisée.

Il est nécessaire d'être prudent chez le nourrisson où l'existence d'une adénopathie latéro-trachéale compressive, en regard de laquelle la muqueuse de la trachée est fragile, contre-indique l'indication des corticoïdes qui majorent le risque de fistulisation.

Une pleurésie séro-fibrineuse implique également une association avec un traitement par corticoïdes, l'assèchement plus rapide réduit le risque de pachypleurite.

La posologie est d'1 à 2 mg/kg/jour pendant quinze jours à un mois avec ensuite un arrêt progressif.

Actuellement, on n'utilise quasiment plus la streptomycine ni l'acide para-amino salicylique ou P.A.S., mais ces deux médicaments sont encore employés dans certains pays en raison de leur moindre coût.

6.2.2 Les indications

La primo-infection tuberculeuse de l'enfant, même dans sa forme latente, doit être traitée pour écarter le risque de survenue ultérieurement d'une tuberculose malade.

6.2.2.1 Indication du traitement des primo-infections tuberculeuses latentes : (virage simple)

Ces primo-infections doivent être traitées même si elles ne sont pas récentes car une évolution vers une tuberculose pulmonaire n'est pas rare.

Le traitement doit comporter une bi-chimiothérapie (INH, Rifampicine) pendant six mois. Ce traitement évite les risques de résistance apparaissant lors des monothérapies.

6.2.2.2 Traitement des primo-infections tuberculeuses patentes :

Deux schémas sont encore utilisés :

1. Un traitement de neuf mois associant INH-Rifampicine-Ethambutol pendant trois mois, puis une double chimiothérapie par INH-Rifampicine pendant six mois ; on a au préalable vérifié la sensibilité du BK à l'INH.

2. Un schéma de traitement d'une durée de six mois comportant quatre anti-tuberculeux INH-Rifampicine-Pyrazinamide-Ethambutol pendant deux mois, puis relais par une double chimiothérapie par INH-Rifampicine pendant quatre mois. Le taux de rechute après arrêt du traitement est très faible. La poursuite du traitement au-delà des périodes indiquées est parfois nécessaire en cas d'absence de guérison radiologique.

6.2.2.3 Indication du traitement d'un nourrisson de parents bacillifères :

Si les intradermo-réactions sont négatives et les radios de thorax normales, l'enfant sera surveillé s'il a plus de 2 ans. Chez l'enfant de moins de 2 ans, il est préférable d'envisager une chimio-prévention par INH-Rifampicine ; si aucun signe clinique, radiologique et si les réactions cutanées tuberculiques restent négatives, le traitement peut être interrompu après trois mois et l'enfant sera alors vacciné.

6.2.3 Cas particuliers

- Atelectasie par compression bronchique ganglionnaire : corticothérapie sauf dans le cas d'adénopathies latéro-trachéales droites où le risque de rupture intra-trachéale est à redouter (intervention chirurgicale en cas de compression trachéale et de risque de fistulisation).

- Méningite tuberculeuse. Traitement de 9 mois à 1 an avec 4 antibiotiques durant 2 mois puis 2 antibiotiques (idem formes patentes).

Il faut toujours adapter le traitement en fonction de l'antibiogramme.

Les études faites depuis plusieurs années ont montré que le traitement systématique (durée 9 mois minimum, 18 mois maximum) de la primo-infection

tuberculeuse, en a fait disparaître les complications générales et a atténué de façon très importante le risque évolutif ultérieur de maladie tuberculeuse dans ses diverses manifestations.

General principles of the treatment of tuberculosis (John Bass)

INTRODUCTION – Current therapy of tuberculosis follows several basic principles:

- Successful treatment requires more than one drug to which the organisms are susceptible
- Drugs must be taken in appropriate doses
- Drugs must be taken regularly
- Therapy must continue for a sufficient period of time

An overview of the therapy of tuberculosis in low-incidence, high-income areas of the world, as well as features of specific antituberculous drugs will be provided here. Issues related to preventive ("prophylactic") therapy for tuberculosis (ie, treatment in patients who are tuberculin skin test positive but have no active disease, latent tuberculosis infection) are discussed separately. Specific issues related to tuberculosis in HIV-infected patients are also discussed in more detail separately.

The American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control (CDC), and Infectious Disease Society of America (IDSA) statement on the treatment of tuberculosis, as well as other ATS guidelines, can be accessed through the ATS web site at.

CLINICAL STUDIES – Clinical trials for the treatment of patients with tuberculosis were initiated in the 1940s when streptomycin became available. As more antimicrobial agents with activity against *M. tuberculosis* were identified and developed and the failure of treatment using single agents was recognized, multidrug regimens were devised. The treatment regimens currently in use were developed based on a large number of clinical studies, some randomized, conducted worldwide. The following illustrate the range of trials and findings with modern therapy:

- A treatment trial compared six and nine month regimens of streptomycin (SM), INH, and pyrazinamide (PZA) given daily, three times a week, or twice a week in 404 Chinese patients with pulmonary tuberculosis . In patients with drug susceptible isolates, the rate of treatment failure at six months was four, one, and zero percent with twice a week, three times a week, or daily therapy. However, by 30 months, the relapse rate for patients treated for six months was 21 percent compared to 6 percent for those treated for nine months.
- A treatment trial in 696 patients with pulmonary TB compared six, nine, or twelve months of rifampin (RIF) plus INH, with ethambutol (EMB) or SM added for the first two months. Relapse rates approximately two years after treatment were five, zero, and one percent, respectively. Treatment with RIF plus INH for nine months, supplemented by EMB for the first two months became the standard chemotherapy for pulmonary TB in Britain in 1976.
- A treatment trial in 1386 Chinese patients with pulmonary TB randomly assigned patients to different six month regimens all given INH and RIF three times weekly, and some groups receiving either PZA or SM for variable times. The relapse rates ranged from one to six percent and were not significantly different with the different durations of PZA or with or without SM.

- A randomized treatment trial of 1451 patients with pulmonary TB compared six months of INH and RIF with PZA added for the first two months with nine months of INH and RIF. All drugs were self-administered daily. Patients in the six month compared to nine month regimen were more likely to complete therapy (61 compared with 51 percent) and had similar relapse rates two years after completing therapy (3.5 compared to 2.8 percent). This study found that a short course (six month) regimen had equally efficacy to the standard nine month regimen.
- A meta-analysis of seven randomized trials (4100 patients) of tuberculosis treatment compared the efficacy of regimens lasting <six months (range two to five months) with longer regimens. Relapse rates were consistently higher after short duration treatment regimens (one to nine percent with one trial 18 percent) compared to longer regimens (zero to seven percent), although the differences were small.

RECOMMENDED REGIMENS – Based on a number of clinical trials, the ATS/CDC/IDSA recommend four regimens for treating patients with tuberculosis caused by drug-susceptible organisms. These regimens are applicable to most patients with tuberculosis, although modifications are made for specific populations.

Each regimen has an initial phase of two months followed by a choice of several options for the continuation phase of either four or seven months. Similar recommendations were published in 2004 by the Medical Letter. We generally agree with these guidelines. The choice of treatment in the initial phase is empiric as susceptibility data is usually not available or only available at the end of the initial phase of treatment. Susceptibility data should be available at the beginning of the continuation phase and should be used to direct therapy if drug-resistance is identified.

Initial phase – The initial drug regimen is based on knowledge of the likely drug susceptibility. Four drugs are used in the initial phase of treatment when the total duration of treatment is six months, because of the high incidence of isoniazid-resistant organisms in most communities. Thus, the treatment regimen for most adults with previously untreated tuberculosis should consist of a two month initial phase of isoniazid (INH), rifampin (RIF), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (EMB).

A randomized treatment trial of 336 patients with pulmonary tuberculosis compared moxifloxacin to EMB, both in combination with INH, RIF, and PZA. Moxifloxacin (400 mg) was equivalent to EMB in ability to sterilize two month sputum cultures (71 percent for each group were negative). However, at four weeks, patients treated with moxifloxacin more often had a negative culture (37 versus 26 percent negative cultures with EMB). This study supports the further evaluation of moxifloxacin as alternative therapy in combination regimens for drug-susceptible tuberculosis.

These regimens are intended to decrease the secondary development of resistance to RIF in populations having a high rate of primary resistance to INH (4 percent or more). Treatment of tuberculosis with organisms resistant to both INH and RIF (termed multidrug-resistant tuberculosis [MDR-TB]) is difficult and is discussed separately. The initial phase of treatment may be given:

- Daily , regimens 1 and 4)
- Daily for two weeks, then twice weekly for six weeks, regimen 2)
- Three times weekly for eight weeks, regimen 3)

The second regimen, option 2a in the table, is frequently used by public health departments, because the twice weekly dosing schedule enables DOT to be given more easily.

For patients receiving daily therapy in the initial phase, EMB can be discontinued if susceptibility results indicate the isolate is sensitive to INH and RIF.

Continuation phase – The continuation phase of treatment is given for either four or seven months and consists, in most cases, of INH and RIF alone. Most patients will be treated with the four month continuation phase (total duration of treatment six months).

Candidates for nine month regimens – The continuation phase of treatment should be extended to seven months (nine months total duration) in the following groups :

- Patients with cavitary pulmonary TB caused by drug-susceptible organisms when the sputum culture remains positive at two months of treatment
- Patients who did not receive PZA during the initial phase of treatment
- Patients being treated with once weekly INH and rifapentine (not recommended in the United States) when the sputum culture at the completion of the initial phase of treatment (two months) remains positive

Combination drug regimens – Fixed drug combinations containing isoniazid (INH) and rifampin (RIF) [rifampin and isoniazid], and INH, RIF, and pyrazinamide (PZA) are available. These combinations decrease the likelihood of inappropriate ingestion of a single drug and may decrease the development of drug resistance during therapy.

DIRECTLY OBSERVED THERAPY – We agree with the ATS/CDC/IDSA guidelines that recommend directly observed therapy (DOT) as the best way to assure completion of appropriate therapy. This is usually best accomplished in cooperation with local public health departments. One report from Texas, for example, compared 407 episodes of tuberculosis between 1980 and 1986 treated with standard therapy to 581 episodes between 1986 and 1992 treated with DOT. Despite higher rates of tuberculosis, intravenous drug use, and homelessness in the later period, the following benefits were noted with DOT:

- A lower rate of primary drug resistance – 6.7 versus 13 percent
- A lower rate of acquired drug resistance – 2.1 versus 14 percent
- A lower relapse rate – 5.5 versus 20.9 percent
- Fewer relapses with resistant organisms – 0.9 versus 6.2 percent

A retrospective study of all 1154 cases of tuberculosis in Toronto reported between July 1999 and June 2002 identified that DOT (hazard ratio [HR], 0.22, 95% CI, 0.13-0.39) positively influenced survival of patients with active tuberculosis .

MANAGEMENT IN SPECIAL CIRCUMSTANCES

Drug intolerance – For patients who cannot tolerate rifampin, alternative regimens include 9 to 12 months of INH, EMB, and PZA, with or without a fluoroquinolone (usually levofloxacin [500 to 1000 mg oral or intravenous once daily] or moxifloxacin [400 mg oral or intravenous once daily] or 18 months of INH and EMB . Patients who cannot take PZA in the initial phase of treatment (first two months) should receive continuation therapy with INH and RIF for a total of seven months .

HIV infection – HIV infection is common in patients with tuberculosis. All persons suspected of having active tuberculosis who are not known to be HIV-positive should undergo HIV counseling and testing. , section on Tuberculosis and the HIV epidemic).

Persons with tuberculosis and HIV infection generally respond well to therapy if the diagnosis is made promptly and standard therapy instituted, with a low rate of relapse. Because of the rapid development of clinical tuberculosis in HIV-infected persons who are exposed to patients with active tuberculosis, persons with pulmonary tuberculosis should be isolated from other HIV-infected persons until cultures are negative. These issues are discussed in detail separately.

Children – The regimens recommended for adults are also the regimens of choice for infants, children, and adolescents with tuberculosis; with the exception that ethambutol is not used routinely in children when visual acuity cannot be monitored. However, when clinical or epidemiologic circumstances suggest an increased probability of INH resistance, EMB can be used safely at a dose of 15 to 20 mg/kg per day, even in children too young for routine eye testing .

Pregnant women – Pregnant women should be treated for tuberculosis with a regimen consisting of INH, RIF, and EMB . The danger of active tuberculosis infection poses a greater risk to the fetus than do adverse drug effects. Although all of these drugs cross the placenta, they do not appear to have teratogenic effects. Although detailed teratogenicity data are not available, PZA can probably be used safely during pregnancy and is recommended by the World Health Organization (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). If PZA is not included in the initial treatment regimen, the minimum duration of therapy is nine months.

Streptomycin, capreomycin, and p-aminosalicylic acid are antituberculosis drugs documented to have harmful effects on the human fetus (congenital deafness, nephrotoxicity and possible teratogenicity) and should not be used.

Breastfeeding should not be discouraged for women being treated with first-line antituberculosis agents because the small concentrations of these drugs in breast milk do not produce toxicity in the nursing newborn. Conversely, drugs in breast milk should not be considered to be effective treatment for tuberculosis in a nursing infant. Pyridoxine supplementation (25 mg per day) is recommended for all women taking INH who are either pregnant or breastfeeding .

Patients with diabetes – Several surveys conducted prior to 1960 demonstrated that the incidence of TB was approximately two- to four-fold higher in diabetic patients than in those without underlying diabetes. Eight of ten countries with the highest incidence of diabetes worldwide are also classified as endemic for TB. Despite the marked intersection of these two epidemics, there are few data regarding the effect that underlying diabetes may have on treatment efficacy for TB infection.

This issue was addressed in a study of 737 patients with pulmonary TB conducted in Indonesia from 2000 to 2005 in which clinical characteristics and outcome were compared between patients with and without underlying diabetes. After six months of treatment, the odds of having a positive sputum culture for *M. tuberculosis* was seven-fold higher in diabetic patients compared to patients without diabetes. The severity of disease at presentation was comparable in both groups. Whether better glycemic control could improve sputum sterilization in diabetic patients is unknown.

Multidrug-resistant tuberculosis – Initial drug regimens need to be modified in areas with a known high prevalence of MDR-TB and in treatment of patients with known MDR-TB.

The initial therapy of tuberculosis in areas with a known high prevalence of MDR-TB should include the standard recommendations plus whatever additional drugs are necessary to assure that at least four drugs effective against the most prevalent drug-resistant strains are included in the regimen).

Patients undergoing deportation –

The Division of Immigration Health Services (DIHS) provides medical care to undocumented persons who are detained by US immigration officials. Detainees in custody are screened for active TB and if medically indicated, therapy is initiated. These patients are allowed to travel only after they are known to be noninfectious. A joint effort between DIHS and Honduras in 2006 coordinated TB therapy for 55 patients due to medication shortages in Honduras; this collaboration allowed for an uninterrupted course of treatment .

MAJOR ANTITUBERCULOUS DRUGS –

The major drugs used to treat tuberculosis, along with the appropriate doses, are listed in the following table :

Isoniazid –

INH is an almost ideal drug for tuberculosis. It is bactericidal, easily tolerated orally in a single daily dose, inexpensive, and has relatively low toxicity. The major toxicity is hepatitis, which is age-dependent; it is very rare in persons younger than 20 years of age, and the incidence rises to 2.3 percent in individuals between the ages of 50 and 64. Toxicity is increased by daily alcohol use. Peripheral neuropathy also occurs, but is uncommon, and can be minimized by using pyridoxine. The risk of neuropathy is increased in persons with conditions that may be associated with neuropathy such as nutritional deficiency, diabetes, HIV infection, renal failure, and alcoholism, as well as for pregnant and breastfeeding women. Pyridoxine supplementation (25 to 50 mg per day in adults and 1 to 2 mg/kg per day in children) is recommended for high-risk patients with these conditions to help prevent this neuropathy .

Rifampin –

RIF is also bactericidal for *M. tuberculosis*; it is given as a single daily oral dose and is well tolerated. Hepatic toxicity is less common than with INH. One potential problem is that rifampin induces hepatic microsomal enzymes and may increase hepatic clearance and decrease the effectiveness of a number of drugs. Rifampin is excreted as a red-orange compound in urine, tears, sweat, and stool, and may discolor these fluids and permanently stain contact lenses.

The other rifamycins used to treat tuberculosis, including rifapentine and rifabutin, are used less frequently or only in special populations and are discussed separately.

Pyrazinamide –

PZA is bactericidal for *M. tuberculosis* at an acid pH (eg, inside cells). It is effective orally as a single daily dose, although gastrointestinal intolerance is fairly common. The major toxicity is hepatic injury, similar to that seen with INH and RIF.

Treatment of latent tuberculosis infection with a two month course of RIF/PZA has

been associated with severe hepatic toxicity and is no longer recommended. Hyperuricemia is a frequent laboratory consequence of PZA use due to decreased renal excretion.

Ethambutol –

Ethambutol (EMB) may have some bactericidal effect, but is probably mostly bacteriostatic at the doses that are commonly used. It is given as a single daily oral dose, and is usually well tolerated. The major toxicity is optic neuritis, which is uncommon at a dose of 15 mg/kg.

Second-line drugs – A number of other drugs are used to treat tuberculosis when the major drugs are not tolerated or when drug resistance is present. These drugs are less effective and more toxic than the major antituberculous drugs, and should be used only by medical personnel who have experience in treating such patients with these agents.

MONITORING – Treatment of patients with tuberculosis requires consistent and careful monitoring for adverse drug effects and for signs of clinical response to therapy.

Baseline and follow-up studies – Based on ATS/CDC/IDSA recommendations and clinical experience, patients receiving combination antituberculous therapy with first-line drugs should undergo baseline measurement of hepatic enzymes (AST, bilirubin, alkaline phosphatase), platelet count, and serum creatinine prior to the initiation of therapy. Testing of visual acuity and red-green color discrimination should be obtained when treatment includes EMB.

Repeated monthly measurements should be obtained in the following settings:

- The baseline results are abnormal
- A drug reaction is suspected
- HIV infection
- Liver disease (eg, hepatitis B or C, alcohol abuse)
- Women who are pregnant or in the first three months postpartum
- Patients receiving combination therapy with pyrazinamide

In addition to patients with hepatitis B liver disease, a retrospective case-control study from Korea found that hepatitis B (HB) carriers (ie, HB surface antigen-positive, HB e antigen-negative, and HB e antibody-positive) with normal baseline transaminase levels more commonly developed hepatotoxicity during antituberculous treatment than did HB-negative control patients (34 versus 20 percent for elevated liver enzymes; eight versus two percent for moderate-to-severe drug-induced hepatotoxicity). These findings suggest that HB serology should be ordered before initiation of antituberculous therapy, even if transaminase levels are normal. Although this may be prudent in countries endemic for hepatitis B, patients with normal liver function tests in the United States are not routinely screened for hepatitis B.

All patients need to be educated about the symptoms of possible hepatic toxicity, such as unexplained anorexia, nausea, vomiting, dark urine, icterus, rash, pruritus, persistent fatigue, weakness or fever lasting three or more days, abdominal discomfort (particularly right upper quadrant discomfort), or easy bruising or bleeding. Arthralgias also can occur.

Patients should be directly questioned at monthly visits for these symptoms. In addition, they should report immediately any signs or symptoms that occur in the

interval between the monthly visits. All patients with such complaints should be fully evaluated clinically, including serum testing for hepatic injury.

At each monthly visit, patients taking EMB should be questioned about possible visual disturbances including blurred vision or scotomata. Monthly testing of visual acuity and color discrimination is recommended for patients taking doses that, on a milligram per kilogram basis, are greater than those listed in the table and for patients receiving the drug for longer than two months.

In general, treatment of tuberculosis should be discontinued if a patient's transaminase level exceeds three times the upper limit of normal when associated with symptoms, or five times the upper limit of normal if the patient is asymptomatic. Hepatotoxicity may be caused by INH, RIF, or PZA. There are no clinical studies to guide reintroduction of antimicrobial therapy. Once the AST level decreases to less than two times the upper limit of normal and symptoms resolve, we typically restart first-line agents in a sequential manner. Experts differ on the order of drugs reintroduced, options include:

- To restart treatment with a fluoroquinolone (eg, levofloxacin, moxifloxacin, or gatifloxacin) and EMB first and monitor liver function tests every two to three days. If liver function tests remain in the normal range then add back sequentially INH, RIF and then PZA while continuing to monitor liver function tests.
- To restart treatment with RIF and EMB. If liver function tests remain in the normal range then add back INH followed by PZA while continuing to monitor liver function tests.

Response to treatment – In 2003, overall reported treatment success for tuberculosis worldwide was 82 percent, with much variation among regions. The highest success rates were reported in the Western Pacific region (89 percent) and lowest rates in African countries with high and low HIV infection rates (71 and 74 percent, respectively), in established market economies (77 percent), and in Eastern Europe (75 percent).

Patients being treated for pulmonary tuberculosis should submit a sputum specimen for microscopic examination and culture at a minimum of monthly intervals until two consecutive specimens are negative on culture. More frequent AFB smears may be useful to assess the early response to treatment and to provide an indication of infectivity.

For patients with extrapulmonary tuberculosis, the frequency and kinds of evaluations will depend upon the site involved. (See appropriate topic reviews).

RECURRENT TB – Tuberculosis recurs following treatment in up to seven percent of patients infected with drug-susceptible organisms that are treated with contemporary (six-month) short course chemotherapy and followed for at least one year. Recurrence of tuberculosis after treatment is due to either relapse of infection with the same strain or exogenous reinfection with a new strain of *M. tuberculosis*.

Relapse or reinfection – The proportion of recurrent tuberculosis cases attributable to relapse or reinfection can be determined by molecular typing of initial and follow-up *M. tuberculosis* isolates. Such an analysis was performed in separate studies from North America (an area with low rates of tuberculosis) and from South Africa (a country with a high incidence of tuberculosis) with different results.

- In a retrospective study of 75 adults from the United States and Canada with recurrent infection following treatment of drug-susceptible pulmonary

tuberculosis, the genotypes of 72 paired isolates (96 percent) were identical (indicating relapse) and three were different (indicating reinfection).

- A prospective cohort study in South African mineworkers identified 65 patients with recurrent infection following treatment for pulmonary tuberculosis. Thirty-nine paired isolates were available for DNA fingerprint analysis; 25 pairs were identical (indicating relapse, 64 percent) and 14 were different (indicating reinfection, 36 percent).

Thus, in a setting with a high incidence of tuberculosis, exogenous reinfection is much more likely to account for recurrent disease than in countries with low rates of tuberculosis where recurrent disease is rarely due to reinfection (36 compared to 4 percent).

Risk factors – Several studies have identified treatment-related and host-related risk factors for recurrent tuberculosis following treatment .

Duration of therapy – A meta-analysis of 47 prospective studies evaluated the effect of the duration of initial treatment on recurrence. Multivariate regression revealed that the recurrence rate for HIV-negative persons increased with decreasing duration of therapy: it was 1.4 cases per 100 person-years for recipients of ≥ 7 months of therapy and 2.0 and 4.0 cases per 100 person-years for recipients of five to six and two to three months of therapy, respectively, at a median follow-up duration of 34 months. This trend was highly significant. The recurrences at the three durations of therapy were significantly higher in HIV-infected patients.

HIV infection – A separate question is whether HIV infection increases the rate of recurrent disease. This issue has been addressed in the above meta-analysis and in cohort studies. In the meta-analysis, HIV-infected patients were significantly more likely to have recurrent disease (7.0 compared to 4.2 percent). However, the meta-analysis is limited by the inclusion of studies of varying quality and in populations from countries where the incidence of tuberculosis and HIV infection is extremely variable.

Other risk factors – The extent of clinical disease and the dosing regimen also correlate with risk of bacteriologic relapse:

- A case control study compared 113 HIV-negative persons with recurrent disease within 30 months following treatment of pulmonary tuberculosis to 226 control subjects in whom recurrent disease did not occur. The duration of therapy was not evaluated. Three factors significantly increased the risk of recurrence: thrice weekly treatment in comparison with daily treatment (odds ratio [OR] 3.9), more extensive disease with cavitation at diagnosis (OR 1.8), and extrapulmonary disease (OR 3.2).
- A systematic review was performed of 5200 patients with pulmonary TB, including 200 cases of bacteriologic relapse, to examine the role of dosing regimens as a risk factor for recurrent disease. A logistic risk model demonstrated a significant relationship between dosing schedules and relapse, with the following odds ratios: 1.6 for daily initial phase (IP) plus thrice-weekly continuation phase (CP), 2.8 for daily IP plus twice-weekly CP, 2.8 for thrice-weekly therapy, 5.0 for daily IP plus one-weekly rifapentine, and 7.1 for thrice -weekly IP plus one-weekly rifapentine.

Furthermore, in the presence of cavitation, only six-month daily or daily IP plus thrice-weekly CP attained relapse risks below five percent; relapse rates reached six percent when the two-month sputum culture was also positive. These data strengthen the association between relapse rates and the total dosage of drugs,

particularly when the burden of disease is high; pharmacokinetics may explain such failures .

In addition, patients who have had active tuberculosis may be at an increased risk of again developing active tuberculosis when reinfected. This is contrary to a long-standing hypothesis that tuberculosis infection with one strain will protect, at least partially, against subsequent reinfection disease with another strain. The increased susceptibility of patients with previously treated tuberculosis to reinfection was illustrated in a prospective observational study of 612 patients with tuberculosis who were followed for a median time of 5.2 years. Recurrent tuberculosis after successful treatment occurred in 61 of 447 patients (14 percent). The rate of tuberculosis likely due to reinfection was 2.2 per 100 person-years; approximately four times the age-adjusted incidence rate of new tuberculosis in the community (0.5 per 100 person-years).

Management of treatment failure (relapse) – There are no randomized or controlled studies to determine the optimal approach to patients with treatment failure. Drug regimens are based on the susceptibility pattern of the organism identified during relapse, the history of prior treatment, and clinical experience. Thus, in patients who become culture positive following completion of therapy, it is imperative that the clinical diagnosis is established and the *M. tuberculosis* isolate obtained for susceptibility testing. Although in many cases, the isolate may remain fully susceptible, the risk that acquired drug resistance has emerged is substantial, particularly in patients who did not receive treatment by DOT. Empiric treatment of patients with relapse should be individualized and is dependent upon the prior treatment regimen and the severity of disease. In most cases, particularly those patients who were treated with DOT, the standard four drug regimen should be initiated. However, for patients with life-threatening tuberculosis (eg, meningitis or miliary disease) and patients who had irregular treatment, at least three additional drugs from different drug classes to which the patient has not been exposed should be included in the empiric treatment regimen. Possible agents include:

- A fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin)
- An injectable agent (streptomycin, amikacin, kanamycin, or capreomycin)
- An oral agent (eg, para-aminosalicylic acid [PAS], cycloserine, or ethionamide)

Once drug susceptibility results are available, the treatment regimen can be adjusted according to the susceptibility results.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

Treatment

- Current therapy of tuberculosis follows several basic principles:
 - Successful treatment requires the use of more than one drug to which the organisms are susceptible
 - Drugs must be taken in appropriate doses
 - Drugs must be taken regularly
 - Therapy must continue for a sufficient period of time
- Based on a number of clinical trials, successful treatment of tuberculosis requires at least two effective drugs. Because of the increased incidence of drug resistance in the community, we are in agreement with the

ATS/CDC/IDSA guidelines and recommend that initial therapy of tuberculosis include four drugs (Grade 1B). The preferred regimen for most patients is regimen 1, with a duration of therapy for most patients of six months. Each of the tuberculosis treatment regimens have an initial treatment phase of two months followed by a choice of several options for the continuation phase of either four or seven months.

- We agree with the ATS/CDC/IDSA guidelines that suggest directly observed therapy (DOT) as the best way to assure completion of appropriate therapy.
- We suggest treatment for patients who cannot tolerate rifampin, with an alternative regimen. Typical alternative regimens are nine to 12 months of INH, EMB, and PZA, with or without a fluoroquinolone (usually levofloxacin [500 to 1000 mg oral or intravenous once daily] or moxifloxacin [400 mg oral or intravenous once daily]) or 18 months of INH and EMB.
- When visual acuity cannot be monitored in children, we recommend children receive a three drug regimen not including EMB (Grade 1B). If there are concerns about INH and/or RIF resistance, EMB can be used at a dose of 15 to 20 mg/kg per day.
- We suggest that pregnant women be treated with a regimen of INH, RIF, and EMB (Grade 2C).

Follow-up

- Patients receiving combination antituberculous therapy with first-line drugs should undergo baseline measurement of hepatic enzymes (AST, bilirubin, alkaline phosphatase), platelet count, and serum creatinine prior to the initiation of therapy. Testing of visual acuity and red-green color discrimination should be obtained when treatment includes EMB.
- In general, treatment of tuberculosis should be discontinued if a patient's transaminase level exceeds three times the upper limit of normal when associated with symptoms, or five times the upper limit of normal if the patient is asymptomatic.
- Patients being treated for pulmonary tuberculosis should submit a sputum specimen for microscopic examination and culture at a minimum of monthly intervals until two consecutive specimens are negative on culture.

Recurrent tuberculosis

- Recurrence of tuberculosis after treatment is due to either relapse of infection with the same strain or exogenous reinfection with a new strain of *M. tuberculosis*. In a setting with a high incidence of tuberculosis, exogenous reinfection is much more likely to account for recurrent disease than in countries with low rates of tuberculosis where recurrent disease is rarely due to reinfection.
- There are no randomized or controlled studies to determine the optimal approach to patients with treatment failure. Drug regimens should be individualized and based on the susceptibility pattern of the organism identified during relapse and the history of prior treatment.

Drug regimens for culture-positive tuberculosis caused by drug-susceptible organisms

Initial phase	Continuation phase	Rating*
Regimen	Regimen	Rating*
D Interval and doses , minimal duration	D Interval and doses , minimal duration	H I V - HIV+
1 I N H R I F P Z A E M B	1a N Seven days per week H for 126 doses (18 wk) / or 5 d/wk for 90 R doses (18 wk)	AA
1 I N H R I F P Z A E M B	1b N H Twice weekly for 36 / doses (18 wk)	AA§
1 I N H R I F P Z A E M B	1c¶ N H Once weekly for 18 / doses (18 wk)	BE
2 I N H R I F P Z A E M B I N H R I F P Z A E M B	2a N H Twice weekly for 36 / doses (18 wk)	ABS
2 I N H R I F P Z A E M B I N H R I F P Z A E M B	2b¶ N H Once weekly for 18 doses R (18 wk)	BE
3 I N H R I F P Z A E M B	3a N H Three times weekly for / 54 doses (18 wk)	BB

			I	
			N Seven days per week	
			H for 217 doses (31 wk)	273-195 (39 ^{CC})
		4a	/ or 5 d/wk for 155	wk)
			R doses (31 wk)	
4			IF	
			I	
			N	
			H Twice weekly for 62	118-102 (39 ^{CC})
		4b	/ doses (31 wk)	wk)
			R	
			IF	

EMB: ethambutol; INH: isoniazid; PZA: pyrazinamide; RIF: rifampin; RPT: rifapentine.

* Definitions of ratings: A: preferred; B: acceptable alternative; C: offer when A and B cannot be given; E: should never be given.

When DOT is used, drugs may be given 5 days/week and the necessary number of doses adjusted accordingly. Although there are no studies that compare five with seven daily doses, extensive experience indicated this would be an effective practice.

Patients with cavitation on initial chest radiograph and positive cultures at completion of 2 months of therapy should receive a 7-month (31-week; either 217 doses [daily] or 62 doses [twice weekly]) continuation phase.

Five-day-a-week administration is always given by DOT. Rating for 5 day/week regimens is A.

§ Not recommended for HIV-infected patients with CD4+ cell counts < 100 cells/ml.

¥ Options 1c and 2b should be used only in HIV-negative patients who have negative sputum smears at the time of completion of 2 months of therapy and who do not have cavitation on the initial chest radiograph (see text). For patients started on this regimen and found to have a positive culture from the two month specimen, treatment should be extended an extra three months.

Data from Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.

Antituberculosis drug A

Doses* of antituberculosis drugs for adults and children

Drug	Preparation	Adults Dose Frequency	1X/wk	2X/wk	3X/wk
First line drugs					
Isoniazid	Tablets (50mg, 100 mg, 300 mg); elixir (50 mg/5ml) solution (100 mg/ml) for intravenous or intramuscular injection	Adults 5 mg/kg (300 mg)	15 mg/kg (900 mg)	15 mg/kg (900 mg)	15 mg/kg (900 mg)
		Children 10-15 mg/kg (300 mg)		20-30 mg/kg (900 - mg)	

Rifampin	Capsule (150 mg, 300 mg); powder may be suspended for oral administration; aqueous solution for intravenous injection.	Adults 10 mg/kg (600 mg) Children 10-20 mg/kg (600 mg)	-	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Rifabutin	Capsule (150 mg)	Adults 5 mg/kg (300 mg) Children Appropriate dosing for children is unknown	-	5 mg/kg (300 mg)	5 mg/kg (300 mg)
Rifapentine	Tablet (150 mg, film coated)	Adults - Children The drug is not approved for use in children	Appropriate dosing for children is unknown 10 mg/kg (continuation phase) (600mg) The drug is not approved for use in children	-	-
Pyrazinamide	Tablet (500 mg, scored)	Adults See table 4 Children 15-30 mg/kg (2.0 g)	-	See table 4	See table 4
Ethambutol	Tablet (100 mg; 400 mg)	Adults See table 5 Children 15-20 mg/kg (1.0 g)	-	See table 5	See table 5
Second line drugs					
Cycloserine	Capsule (250 mg)	Adults 10-15 mg/kg (1.0 g in two doses) usually 500-750 mg/d in two doses	There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration

Drug	Preparation	Children (max)	Adults (max)	1X/wk	2X/wk	3X/wk
Ethionamide	Tablet (250 mg)	15-20 mg/kg (1.0 g/d)	15-20 mg/kg (1.0 g/d) usually 500-750 mg/d in a single daily dose or two divided doses	There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration

Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.
Antituberculosis drug B

Doses* of antituberculosis drugs for adults and children (continued)

Drug	Preparation	Children (max)	Adults (max)	1X/wk	2X/wk	3X/wk
Ethionamide (continued)		15-20 mg/kg (1.0 g/d)		There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration
Streptomycin	Aqueous solution (1-g vials) for intravenous or intramuscular administration	20-40 mg/kg (1 g)			20 mg/kg	
Amikacin	Aqueous solution (500 mg and 1-g vials) for intravenous and intramuscular administration	15-30 mg/kg (1 g)			15-30 mg/kg	

		Adults (max)			
Capreomycin	Aqueous solution (1-g vials) for intravenous or intramuscular administration	Children (max)	15-30 mg/kg (1 g) as a single daily dose	15-30 mg/kg	
					There are no data to support intermittent administration
		Adults	8-12 g/d in two or three doses		There are no data to support intermittent administration
p-aminosalicylic acid (PAS)	Granules (4-g packets) can be mixed with food; tablets (500 mg) are still available in some countries but not in the United States; a solution for intravenous administration is available in Europe	Children (max)	200-300 mg/kg in two to four doses (10 g)		There are no data to support intermittent administration
					There are no data to support intermittent administration
Levofloxacin	Tablets (250 mg, 500 mg, 750 mg); aqueous solution (500-ml vials) for intravenous injection	Adults	500-1,000 mg daily		There are no data to support intermittent administration
		Children	**	**	**
					There are no data to support intermittent administration
Moxifloxacin	Tablets (400 mg); aqueous solution (400 mg/250 ml) for intravenous injection	Adults	400 mg daily		There are no data to support intermittent administration
		Children			□.
Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.					
Doses* of antituberculosis drugs for adults and children (continued)					
Drug	Preparation	Adults/c hildren	Daily 1X/wk	2X/wk	3X/wk

Tablets (400 mg); Aqueous solution floxacin (200/20 ml; 400 mg/40 ml) for intravenous injection	400 mg daily	There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration
	Children			

* Doses per weight is based on ideal body weight. Children weighing more than 40 kg should be dosed as adults.

For purposes of this document adult dosing begins at age 15 years.

Dose may need to be adjusted when there is a concomitant use of protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.

The drug can likely be used safely in older children but should be used with caution in children less than 5 years of age, in whom visual acuity cannot be monitored. In younger children EMB at the dose of 15 mg/kg per day can be used if there is suspected or proven resistance to INH or RIF.

§ It should be noted that, although this is the dose recommended generally, most clinicians with experience using cycloserine indicate that it is unusual for patients to be able to tolerate this amount. Serum concentration measurements are often useful in determining the optimal dose for a given patient.

¥ The single daily dose can be given at bedtime or with the main meal.

Dose: 15 mg/kg per day (1g), and 10 mg/kg in persons more than 50 years of age (750 mg). Usual dose: 750-1,000 mg administered intramuscularly or intravenously, given as a single dose 5-7 days/week and reduced to two or three times per week after the first 2-4 months or after culture conversion, depending on the efficacy of the other drugs in the regimen.

** The long-term (more than several weeks) use of levofloxacin in children and adolescents has not been approved because of concerns about effects on bone and cartilage growth. However most experts agree that the drug should be considered for children with tuberculosis caused by organisms resistant to both INH and RIF. The optimal dose is not known.

The long-term (more than several weeks) use of moxifloxacin in children and adolescents has not been approved because of concerns about effects on bone and cartilage growth. The optimal dose is not known.

The long-term (more than several weeks) use of gatifloxacin in children and adolescents has not been approved because of concerns about effects on bone and cartilage growth. The optimal dose is not known.

Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.

Suggested ethambutol doses, using whole tablets, for adults weighing 40 to 90 kilograms

	Weight, kg*		
	40-55	56-75	76-90
Daily, mg (mg/kg)	800 (14.5-20.0)	1,200 (16.0-21.4)	1,600 (22.2-26.3)
Thrice weekly, mg (mg/kg)	1,200 (21.8-30.0)	2,000 (26.7-35.7)	2,400 (33.3-39.5)
Twice weekly, mg (mg/kg)	2,000 (36.4-50)	2,800 (37.3-50.0)	4,000 (44.4-52.6)

* Based on estimated lean body weight.

Maximum dose regardless of weight.

Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.

Grade 1B recommendation

A Grade 1B recommendation is a strong recommendation, and applies to most patients. Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and

compelling rationale for an alternative approach is present.

Explanation:

A Grade 1 recommendation is a strong recommendation. It means that we believe that if you follow the recommendation, you will be doing more good than harm for most, if not all of your patients.

Grade B means that the best estimates of the critical benefits and risks come from randomized, controlled trials with important limitations (eg, inconsistent results, methodologic flaws, imprecise results, extrapolation from a different population or setting) or very strong evidence of some other form. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimates of benefit and risk, and may change the estimates.

Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form

B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form

C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

For a complete description of our grading system, please see the UpToDate editorial policy that can be found by clicking on Help, and then About UpToDate Grade 2C recommendation

A Grade 2C recommendation is a very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable.

Explanation:

A Grade 2 recommendation is a weak recommendation. It means "this is our suggestion, but you may want to think about it." It is unlikely that you should follow the suggested approach in all your patients, and you might reasonably choose an alternative approach. For Grade 2 recommendations, benefits and risks may be finely balanced, or the benefits and risks may be uncertain. In deciding whether to follow a Grade 2 recommendation in an individual patient, you may want to think about your patient's values and preferences or about your patient's risk aversion.

Grade C means the evidence comes from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.

Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form

B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form

C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

La mucoviscidose

Objectifs

1. Décrire la génétique de la mucoviscidose.
2. Décrire les connaissances pathogéniques actuelles.
3. Décrire les manifestations cliniques.
4. Décrire les modes de révélation de la maladie.
5. Décrire les moyens diagnostiques de la maladie.
6. Donner le conseil génétique dans cette maladie.
7. Décrire la prise en charge thérapeutique.

La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas est la maladie héréditaire la plus fréquente dans la population de race blanche dite encore caucasienne. Elle a été individualisée anatomiquement en 1936 et cliniquement en 1953.

Il s'agit d'une exocrinopathie généralisée, frappant les glandes séreuses et les glandes à sécrétion muqueuse. Sont touchés principalement : l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires), mais également les glandes sudoripares et le tractus génital.

L'atteinte des glandes à mucus semble liée à la production de sécrétions visqueuses (d'où le nom donné à la maladie, mucus visqueux), collantes, vraisemblablement insuffisamment hydratées.

Bien que l'espérance de vie des patients soit encore réduite, des progrès très importants ont été réalisés depuis quelques années au niveau de la recherche fondamentale et de la génétique, laissant espérer une meilleure compréhension de la maladie et l'orientation vers une thérapeutique curative.

1 Epidémiologie - Physiopathologie

La mucoviscidose se transmet sur le mode autosomique récessif, c'est-à-dire que seuls les homozygotes sont malades. L'incidence se situe aux environs de 1 sur 2000 à 1 sur 3000 naissances vivantes. Les hétérozygotes, phénotypiquement normaux, représentent environ 4 % de la population générale.

L'identification directe du gène et de ses différentes mutations est possible depuis 1989. Le gène CF (CF pour Cystic Fibrosis) est un grand gène de 250 kilo-bases qui code pour une protéine de 1480 acides aminés appelée protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Une mutation du gène CF entraîne donc un défaut dans la protéine CFTR, à l'origine de la mucoviscidose.

En 1999, plus de 800 mutations ont été isolées, mais la plus fréquente, (là encore découverte en 1989) baptisée $\Delta F 508$, est présente chez environ 70% des malades.

Cette mutation consiste en la délétion d'un acide aminé, une phénylalanine en position 508, due à une mutation portant sur le dixième exon du gène.

Il semble que les patients homozygotes à la mutation D F 508 aient une forme plus sévère que les hétérozygotes pour cette mutation et pour une mutation non D F. En l'absence de D F, il est difficile de prévoir la sévérité plus ou moins grande de l'évolution. Il n'y a pas de réelle corrélation clinicogénétique ; la mutation D F 508 est néanmoins plus souvent associée avec l'insuffisance pancréatique ; une autre mutation plus rare R117H ne s'observe que dans les formes adultes avec agénésie déférentielle (mode de révélation lors d'un bilan de stérilité masculine) ; certaines mutations rares ne donneraient que des formes cliniques discrètes.

Dès 1953, l'élévation anormale de la concentration du chlore et du sodium de la sueur suggérait une implication des transports électrolytiques au niveau des canaux sudoraux, mais la corrélation entre cette anomalie, asymptomatique, et les autres manifestations cliniques restait inconnue. Les travaux de recherche fondamentale les plus récents, conduits au niveau des canaux sudoraux et de la muqueuse des voies respiratoires, permettent maintenant de dire que :

- l'épithélium respiratoire et des glandes sudorales est imperméable à l'ion chlore ,
- il existe de plus une réabsorption exagérée de sodium,
- les cellules épithéliales sont insensibles à la stimulation par les substances bêta adrénergiques.

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire apparentée à la vaste famille des glycoprotéines qui sont les transporteurs d'ions ou de métabolites. Les canaux chlore sont structurellement normaux mais la protéine CFTR intervient dans la régulation du transport des ions chlore .

De nombreux points restent encore à éclaircir :

- il faut établir des liens entre l'anomalie de la perméabilité de l'ion chlore et l'anomalie de l'ion sodium et de l'ion bicarbonate constatée pour l'un au niveau des voies respiratoires, pour l'autre au niveau des canaux pancréatiques ;
- de même, il faut établir le lien entre cette anomalie et les anomalies du milieu endo-bronchique : modification du mucus avec sécrétion de mucines anormales, colonisations microbiennes spécifiques (staphylocoque doré et *Haemophilus influenzae* puis *Pseudomonas aeruginosa*).

Une fois installée, l'infection endobronchique est définitive et évolutive sous forme latente et insidieuse ou sous forme d'exacerbations entraînant une réaction inflammatoire avec réponse hyperimmune. Il se crée alors un cercle vicieux d'hypersécrétion et d'inflammation entretenu par les médiateurs bactériens et cellulaires. Obstruction, infection et inflammation bronchiques s'associent ou se succèdent pour conditionner l'évolution inexorablement progressive vers la destruction des parois bronchiques et du parenchyme pulmonaire.

L'obstruction des canaux pancréatiques aboutit à un déficit sécrétoire pancréatique exocrine, responsable d'une maldigestion et d'une fibrose progressive du pancréas (d'où le nom de fibrose kystique du pancréas donné par les anglosaxons). Le mucus, trop épais au niveau du tube digestif, peut favoriser la survenue d'occlusion néonatale (iléus méconial), ralentir le transit et contribuer à la malabsorption intestinale des nutriments. L'obstruction des voies biliaires peut

rendre compte des lithiases observées à ce niveau, des micro-vésicules et en partie de la cirrhose du foie qui peut venir compliquer l'évolution de la maladie.

L'obstruction des canaux déférents est responsable de stérilité par azoospermie.

2 Sémiologie clinique

Au polymorphisme des atteintes correspond de multiples expressions de la maladie.

L'âge d'apparition des premiers symptômes est très variable. Le poumon est généralement normal à la naissance, alors que les lésions pancréatiques et les anomalies du mucus intestinal existent dès la phase foetale.

2.1 Manifestations respiratoires

Les signes respiratoires et l'infection des voies aériennes dominant largement le tableau clinique dans la majorité des cas et conditionnent le pronostic vital et la qualité de la survie.

Le syndrome respiratoire est peu spécifique : toux chronique , sèche, quinteuse, rapidement productive, bronchites infectieuses et/ou asthmatiformes marquées par leur caractère récidivant.

Les premières manifestations sont le plus souvent précoces (avant l'âge de 1 an dans environ 80 % des cas). La dystrophie thoracique (avec cyphose dorsale et thorax en carène) et l'hippocratisme digital , d'apparition précoce témoignent de l'évolutivité de cette bronchopathie chronique obstructive.

Les aspects radiologiques sont évocateurs par l'association et la diffusion d'images bronchiques et alvéolaires pourtant non spécifiques : épaissement péribronchique avec image en rails, distension pulmonaire avec emphysème, atelectasie segmentaire ou sous-segmentaire en bande, foyer alvéolaire mal systématisé, opacité aréolaire cernant des bronchectasies en "bouquet".

Une pathologie rhinosinusienne qui augmente avec l'âge s'y associe : sinusite chronique, polypose nasale , surdité de transmission.

Trois germes pathogènes sont responsables de la plupart des épisodes de suppuration bronchique :

- le staphylocoque doré ,
- l'*Haemophilus influenzae*,
- et surtout le *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique). L'infection chronique à pyocyanique constitue le problème infectieux principal et marque le plus souvent un tournant évolutif péjoratif de la maladie. Certaines souches dites "mucoïdes" se développent au sein de microcolonies entourées d'une matrice exopolysaccharidique (slime). Ce caractère mucoïde est pratiquement spécifique de l'infection. L'incidence des souches mucoïdes augmente avec l'âge et l'évolutivité de la maladie respiratoire. Il est probable que le slime augmente l'adhésion des bactéries aux structures contaminées et gêne la pénétration des antibiotiques. Des infections virales, aspergillaires ou mycobactériennes peuvent également se surajouter.

L'atteinte bronchopulmonaire évolue par poussées qui conduisent en quelques mois ou plusieurs dizaines d'années à l'insuffisance respiratoire voire au cœur pulmonaire chronique. Les poussées de surinfection s'accompagnent d'une anorexie qui contraste avec l'augmentation des dépenses énergétiques. Cela aboutit à une dénutrition et/ou un retard pubertaire.

Cette évolution peut être émaillée de complications pouvant engager le pronostic vital tels des pneumothorax volontiers récidivants ou des hémoptysies.

Le décès survient en règle au décours d'une exacerbation des signes respiratoires d'allure infectieuse accompagnés de signes d'insuffisance cardiaque droite ou globale dans environ 1/3 des cas.

2.2 Manifestations digestives

Les manifestations digestives expriment d'une part l'insuffisance pancréatique exocrine, d'autre part, les propriétés physiques spécifiques des selles.

L'iléus méconial est une occlusion aiguë néonatale par le méconium insuffisamment liquéfié du fait d'une sécrétion protéolytique insuffisante par le pancréas et des glandes intestinales. Il constitue la manifestation initiale de la maladie dans 10 % des cas ; l'occlusion siège en règle au niveau de l'iléon terminal avec apparition dès la 48ème heure de vomissements, de ballonnement sans émission de méconium. Dans la moitié des cas environ, cette occlusion est simple et peut être levée par des lavements évacuateurs et hyperosmolaires. Ailleurs, l'association à une atrésie iléale, un volvulus du grêle ou une péritonite méconiale par perforation impose le recours à la chirurgie (résection plus ou moins étendue avec anastomose terminale en un ou deux temps).

Chez l'enfant, plus souvent chez l'adulte, une occlusion de même nature peut survenir, réalisant un iléus stercoral pouvant se compliquer d'invagination. Chez le nourrisson, le prolapsus rectal est toujours évocateur et justifie un test de la sueur systématique.

L'insuffisance pancréatique exocrine s'exprime chez environ 90 % des patients. Elle est responsable d'une diarrhée chronique avec émission de selles volumineuses, graisseuses et nauséabondes.

Cette diarrhée chronique de maldigestion est responsable de l'hypotrophie pondérale puis staturale qui contraste d'ailleurs chez le nourrisson avec un appétit conservé (en dehors des épisodes d'infections respiratoires). Cette maldigestion, objectivée par la mesure de la stéatorrhée, s'accompagne de carences secondaires en vitamines liposolubles et oligoéléments.

La fibrose pancréatique peut s'étendre aux îlots de Langerhans. Dans 5 à 10 % des cas, le plus souvent à l'adolescence, apparaît alors un diabète sucré insulino-dépendant. Des poussées de pancréatite aiguë peuvent exceptionnellement survenir.

Le reflux gastro-oesophagien est essentiellement une complication de la bronchopneumopathie chronique. Il est en règle acquis, lié à l'emphysème pulmonaire et aux modifications du gradient de pression abdomino-thoracique (quintes de toux). Gastrite et duodénite peuvent également se voir.

2.3 Manifestations hépatiques

L'atteinte hépatobiliaire est fréquente mais ne conduit à la cirrhose que dans 10 à 15 % des cas. Un ictère rétionnel par syndrome de la bile épaisse peut être révélateur en période néonatale.

La cirrhose de type biliaire est précédée par des montées transitoires des transaminases et des gamma GT. Elle peut se compliquer de décompensation oedématoascitique, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale avec apparition de varices oesophagiennes et/ou gastriques avec risque hémorragique.

Enfin, la vésicule biliaire est fréquemment atrophique et les lithiases, en règle asymptomatiques, sont de plus en plus souvent observées avec la prolongation de la survie.

2.4 Autres manifestations

Le diagnostic de mucoviscidose doit être évoqué devant d'autres manifestations, plus ou moins fréquentes, d'âges d'apparition variés. Ce peut être :

- une hypotrophie pondérale isolée, inexpliquée par ailleurs, souvent précoce (difficulté à récupérer le poids de naissance),
- forme oedémateuse avec hypoprotidémie et anémie (nourrisson),
- perte accrue de sel par la sueur pouvant entraîner une déshydratation aiguë ; la saveur anormalement salée des téguments est parfois remarquée par les mères de ces enfants (baiser salé),
- myocardopathie non obstructive ,
- diabète, lorsque le pancréas endocrine est à son tour atteint, notamment chez l'adulte.
- arthropathie ,
- manifestations génitales qui posent actuellement un problème avec la survie prolongée de ces enfants ; la stérilité est la règle chez les hommes (atrésie des canaux déférents entraînant une azoospermie, lésions fréquentes de la prostate et des vésicules séminales) ; chez la femme, il existe une hypofertilité par modification de la glaire cervicale. Néanmoins de nombreux cas de grossesse sont maintenant rapportés.

3 Diagnostic positif - Diagnostic anténatal

Le diagnostic de la maladie repose sur le test de la sueur : mesure de la concentration du chlore sur un échantillon de sueur d'au moins 100 mg recueillis par iontophorèse. Normalement, la sueur contient moins de 40 mmol/l de chlore. Le test est pathologique au-delà de 60 mmol/l ; il doit être répété à plusieurs reprises en cas de doute (entre 40 et 60 mmol/l) étant donné les conséquences thérapeutiques et psychologiques mises en jeu. Ce test doit être effectué avec soin par un laboratoire spécialisé ; deux tests positifs sont nécessaires pour affirmer le diagnostic.

Dans 90% des cas, la biologie moléculaire permettra de retrouver la même mutation sur chaque chromosome (homozygote) ou 2 mutations différentes (hétérozygote composite).

Un dépistage néonatal est désormais possible, par le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) sur éluat de sang séché à 3 jours de vie, en même temps que le dépistage de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie et de l'hyperplasie congénitale des surrénales. Un taux élevé correspond au passage d'une trypsinogène dans le sang circulant en raison de l'obstruction des acini pancréatiques ; avec l'âge, le taux décroît puis devient inférieur à la normale. En cas de TIR élevée une recherche des principales mutations du gène CF est effectuée, avec l'accord

parental préalable. Si à court les bénéfices de ce dépistage sont maintenant bien établis, à long terme, ils doivent encore être évalués;

Un diagnostic anténatal est possible pour les couples hétérozygotes repérés par la naissance d'un enfant atteint ou le risque de récurrence est alors de 1/4 (affection autosomique récessive). Néanmoins, le généticien est de plus en plus confronté à la demande de couples à risque faible, notamment lorsqu'il s'agit de fratrie de parents d'enfants atteints. Actuellement, compte-tenu de sa précocité, mais aussi de sa meilleure fiabilité, le diagnostic anténatal par les procédés de la biologie moléculaire à partir d'un prélèvement de villosités choriales à la 10^e semaine d'aménorrhée est utilisé de préférence à celui par l'étude des enzymes digestives dans le liquide amniotique à 18 semaines d'aménorrhée. L'identification des mutations les plus couramment rencontrées permet le plus souvent un diagnostic direct.

Le diagnostic anténatal par biologie moléculaire doit être alors précédé d'une étude familiale de l'ADN, celle-ci devant avoir lieu avant la grossesse ou à son tout début pour en connaître les résultats avant la date du diagnostic foetal ; la recherche des mutations est effectuée parallèlement chez le foetus.

4 Evolution et pronostic

Il existe une très grande variation d'évolutivité d'un patient à l'autre, et pour un même patient au niveau des différents organes ou appareils concernés. Le clinicien ne dispose pas d'un marqueur fiable de cette évolutivité. Sont en règle utilisés :

- les épreuves fonctionnelles respiratoires et la gazométrie,
- le dosage pondéral des gammaglobulines sériques, témoignant de l'importance de la suppuration bronchique,
- le score de Shwachman, prenant en compte des items fonctionnels, respiratoires, nutritionnels et radiologiques.

Quoiqu'il en soit, les progrès du traitement symptomatique ont permis une sensible amélioration du pronostic. La médiane de survie, qui était de quelques années en 1936, est maintenant supérieure à 30 ans dans les centres spécialisés. Ceux-ci se sont organisés en consultations multidisciplinaires où sont également pris en compte les problèmes psychologiques et sociaux inhérents à une maladie chronique évolutive à potentialité léthale, débutant dans l'enfance, sans anomalie du niveau intellectuel, de transmission héréditaire.

5 Traitement

Le traitement est long, à vie, et n'est pour l'instant que symptomatique. Les thérapeutiques sont souvent contraignantes et doivent viser à une insertion familiale, scolaire, puis professionnelle des patients qui doit demeurer le plus longtemps possible satisfaisante.

La qualité et l'acceptation des soins reposent sur une collaboration permanente entre médecin traitant, équipe paramédicale (kinésithérapeute, infirmière) et les centres spécialisés.

5.1 Prise en charge respiratoire

La prise en charge respiratoire repose essentiellement sur la kinésithérapie respiratoire et le traitement anti-infectieux :

5.1.1 La kinésithérapie respiratoire est déterminante

Elle vise à préparer l'évacuation des sécrétions par la toux, de façon à rétablir au mieux et de façon aussi prolongée que possible la perméabilité des voies aériennes.

Pour liquéfier les sécrétions, on utilise aérosols et vibrations manuelles. Les aérosols peuvent être employés pour hydrater les sécrétions par simple humidification ou nébuliser des molécules mucolytiques qui peuvent être utiles lorsque, malgré un encombrement manifeste, la toux est peu productive. Les vibrations manuelles appliquées sur la paroi thoracique ont pour but d'abaisser la viscosité des sécrétions en les fragmentant.

Pour mobiliser les sécrétions, la technique de kinésithérapie de référence est l'accélération du flux respiratoire qui doit être adapté à l'âge de l'enfant : d'abord passive chez les nourrissons, elle devient active chez l'enfant ; chez l'adolescent et l'adulte, la kinésithérapie évolue vers les techniques d'auto-drainage.

Gymnastique et rééducation respiratoire visent à éviter la dystrophie thoracique ; la pratique d'un exercice physique adapté aux épreuves d'effort et au goût du sujet est vivement conseillée.

Quelque soit la méthode retenue, la kinésithérapie doit être très régulière, quotidienne et notamment l'encombrement bronchique étant maximal en fin de nuit, la séance du matin au réveil est conseillée.

5.1.2 L'antibiothérapie

L'utilisation des antibiotiques doit obéir à un certain nombre de principes généraux :

- Le choix des antibiotiques doit se fonder sur l'analyse bactériologique quantitative et qualitative de la flore du pus d'expectoration.
- La prévention des résistances du fait de la chronicité de la suppuration bronchique, passe par l'association d'antibiotiques bactéricides peu sélectionnants.
- De fortes posologies sont en règle nécessaires sur des cures de deux semaines au minimum du fait d'une pharmacocinétique particulière caractérisée par un raccourcissement de la demi-vie d'élimination. Ces fortes posologies permettent en outre d'augmenter le passage bronchique faible pour la plupart des molécules. La plupart des surinfections bronchiques imputables au staphylocoque doré sont contrôlées par une antibiothérapie prolongée par voie orale. Les épisodes de surinfection à *Haemophilus influenzae* sont aisément contrôlés par une antibiothérapie spécifique par voie orale.
- Les antibiotiques antipycyanique appartiennent essentiellement à trois familles : les bêtalactamines, les aminosides, les fluoroquinolones. Bêtalactamines et aminosides représentent l'essentiel de l'arsenal thérapeutique ; elles ne sont administrables que par la voie parentérale.

Les cures d'antibiotiques améliorent de façon immédiate et indéniable l'état clinique des patients. Dès lors que l'infection à pyocyanique est chronique, des cures trimestrielles peuvent être mises en route et non plus uniquement sur la seule exacerbation des signes respiratoires. Le bénéfice tiré des cures intraveineuses semble renforcé par une antibiothérapie administrée à domicile par voie d'aérosols (Colimycine ou Tobramycine). Dans la mesure du possible, une hospitalisation à domicile doit si possible relayer l'hospitalisation traditionnelle afin de ne pas couper le patient de son milieu familial, scolaire ou professionnel.

5.1.3 Autres mesures

- Les bronchodilatateurs doivent être utilisés chaque fois qu'il existe un bronchospasme réversible aux explorations fonctionnelles respiratoires.
- De nouvelles molécules permettent de fluidifier le mucus et notamment la rh DNase, enzyme catalytique d'hydrolyse de l'ADN extracellulaire particulièrement sèche dans les sécrétions bronchiques purulentes des patients atteints de mucoviscidose. Utilisée par voie aérosol, elle permet de diminuer la viscosité du mucus alors plus facile à évacuer par la kinésithérapie. Ce produit est pour l'instant prescrit dès que l'obstruction respiratoire est objectivée par les explorations fonctionnelles respiratoires.
- Un reflux gastro-oesophagien nécessite d'être traité pour son propre compte.
- Les vaccinations doivent être effectuées selon le calendrier habituel, en n'omettant pas la vaccination antirougeoleuse qui s'impose et en associant annuellement le vaccin antigrippal.
- En cas d'insuffisance respiratoire chronique évoluée, l'analyse des gaz du sang peut conduire à une oxygénothérapie nocturne.
- La greffe pulmonaire peut apparaître comme la chirurgie de l'ultime recours. L'espoir soulevé ne doit pas occulter les difficultés immédiates ni les incertitudes à long terme, en particulier, quant au contrôle des manifestations de rejet chronique.

5.2 Prise en charge digestive et nutritionnelle

Auparavant, le régime alimentaire classique proposé était hyperprotidique, pauvre en graisses à chaînes longues et enrichi en triglycérides à chaînes moyennes ; il se voulait hypercalorique mais les 130 à 140 % des apports recommandés pour l'âge, classiquement requis, étaient rarement obtenus.

L'apparition d'extraits pancréatiques en microsphères gastro-protégées, hautement concentrées en lipase est venue bouleverser ces données, en permettant une diminution franche de la stéatorrhée résiduelle. Le régime doit donc être hypercalorique, normolipidique, sous contrôle de l'opothérapie pancréatique renforcée. L'augmentation des apports lipidiques et donc énergétiques améliorent sensiblement l'état nutritionnel des patients en répondant au moins pendant une certaine période à la majoration des besoins énergétiques imputables à la bronchopneumopathie chronique.

En outre, le régime normocalorique est beaucoup plus attractif et diversifié et répond mieux aux exigences d'insertion sociale des adolescents et des adultes. Les posologies d'extraits pancréatiques doivent être adaptées par les malades eux-mêmes en fonction de leurs repas.

Par ailleurs, il faut assurer une supplémentation en vitamines liposolubles : 7500 à 10000 UI par jour de vitamine A, 1200 à 1500 UI de vitamine D, 5 à 10 mg/kg de vitamine E sous forme d'acétate de tocophérol, de la vitamine K chez le nourrisson ; il en va de même des oligoéléments en particulier du zinc et du sélénium.

Du fait des déperditions sudorales, une supplémentation en chlorure de sodium est nécessaire, surtout en cas de forte chaleur.

Conclusion

La mucoviscidose reste une maladie grave sans traitement curatif, mais dont la prise en charge précoce et adaptée améliore le profil évolutif.

La prévention génétique est actuellement possible ; la greffe est un grand espoir pour certains enfants ou adolescents. Les avancées de la recherche fondamentale et surtout génétique avec les connaissances de plus en plus précises du trouble primaire laissent espérer un traitement absolu. Déjà, des essais de thérapie génique in-vitro et chez l'homme, sont actuellement en cours.

Deux scores utilisés dans la mucoviscidose :

- celui de Shwachman-Kulczycki, le plus complet ;
- celui de Brasfield, plus centré sur les données de l'imagerie thoracique.

Shwachman-Kulczycki Score

Reference Shwachman H & Kulczycki LL. Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child 1958;96:6-15.

This is a general score of clinical severity, which is assessed at annual review. Score each of the 4 parameters out of 25, and add up the 4 scores to give the total score (out of 100). Excellent-86-100; Good-71-85; Mild- 56-70;Moderate -41-55; Severe - <40

POINTS	GENERAL ACTIVITY	PHYSICAL EXAMINATION	NUTRITION	X-RAY FINDINGS
25	Full normal activity. Plays ball, goes to school regularly.	No cough, clear lungs, normal HR & RR, good posture.	Weight and height above 25th centile, Normal stool, good muscle mass and tone.	Normal, clear lung fields.
20	Lacks endurance, tires at end of day, good school attendance.	Rare cough, normal HR, minimal hyperinflation, clear lungs, no clubbing.	Wt and Ht 15-20th centile, stool slightly abnormal, fair muscle tone and mass.	Minimal accentuation of bronchovascular markings, early hyperinflation.
15	May rest voluntarily, tires easily after exertion, fair school attendance, tires after exertion.	Occasional cough/wheeze, increased RR, mild hyperinflation, early clubbing.	Wt and Ht above 3rd centile, stools often abnormal, large and poorly formed, minimal abdominal distension, reduced muscle mass and poor tone.	Mild hyperinflation, patchy atelectasis, increased bronchovascular markings.
10	Home teacher, dyspnoeic after short walk, rests frequently.	Frequent cough, often productive, clubbing, chest retraction, moderate hyperinflation, wheezes and crackles, moderate clubbing.	Wt and Ht below 3rd centile, bulky Offensive stool, mild to moderate Abdominal distension, flabby muscles and Reduced mass.	Moderate hyperinflation, widespread atelectasis and areas of infection. minimal bronchiectasis.
5	Orthopnoeic, stays in chair or bed.	Tachypnoea, tachycardia, severe coughing spells, extensive crackles, cyanosis, signs of heart failure, severe clubbing.	Marked malnutrition With protuberant Abdomen, rectal Prolapse, large foul Frequent fatty stools.	Severe hyperinflation, lobar atelectasis and bronchiectasis, nodules / cysts. pneumothorax, cardiac enlargement.

Score de Brasfield:

sévérité maximale si = 25

Ref: Am J Radiol, 1980, 134, 1195-1198

Æ Piégeage linéaire :

distension pulmonaire généralisée avec bombement sternal, dépression diaphragmatique et/ou cyphose dorsale:
0 si absent, 1 à 5 selon l'intensité;

Æ opacités linéaires :

denses, en rail, +- armorisées, ou à extrémité semi-circulaire :
0 si absent, 1 à 5 selon l'intensité ;

Æ opacités nodulaires ou kystiques :

multiplés, finement cerclées de 0.5 cm ou plus avec centre clair ou opaque (quand elles sont confluentes, elles ne sont pas codées « à lésions étendues ») :
0 si absent, 1 à 5 selon intensité ;

Æ lésions étendues :

Atélectasies lobaires ou segmentaires non rétractile, syndrome de condensation lobaire ou segmentaire (pneumopathie aiguë non incluse) :
0 si absent ; 1 à 5 selon l'intensité ; 5 si complication telle une cardiomégalie, un pneumothorax

Mucoviscidose : fiche synthétique et pratique

Partie ambulatoire

Æ Consultation de mucoviscidose

1. Etat Général :

- Activité :
- Besoin de repos :
- Scolarité :
- Tolérance à l'exercice :
- Aspect général au niveau développement et état nutritionnel :
- Infection(s) intercurrente(s) :

2. Examen clinique :

- Poids : (P) -Taille : (P) - PC : (P)
- Circonférence bras gauche : -Pli cutané bras gauche :
- Cœur :
- Abdomen :
- Extrémités :
- Articulations :
- Autres :

3. Evaluation respiratoire :

- Toux : sévérité :
 fréquence :
- Expectorations : quantité :
 aspect :
 sang :
- Dyspnée :
- Douleur thoracique :
- Auscultation : .

4. Evaluation digestive :

-Appétit :

-Selles : qualité :
 volume :
 fréquence :
 odeur

Prolapsus rectal :

5. Examens complémentaires :

-Expecto. :

-Urines :

-EFR :

-ECG :

-Rx Thorax :

-Echo.cœur :

-Scan. Thorax :
Oesophagoscopie :

-Phmétrie et/ou

-Echo. Abdo. :

-Rx sinus :

-Biologie :

-Autres :

6. Score de Schwachman :

Score précédent : date :

 score obtenu : /100

 Score actuel : /100

7. Traitement :

-Compliance :

-Traitement en cours : -enz.pancr. :
 -vitamines :
 -antibiotiques :

-kiné. :
-aérosols :
-autres :

-Changement à proposer dans le traitement :

8. Commentaires et conclusions:

Biologie

1. biologie :

Sang Complet - CRP - ionogramme - Ig G,A,M,E, TGO - TGP - gamma GT - amylases
Prothrombine (si A.B.) - retinol - α tocophérol - 25 OH D3, Vit. B12 (si résection
antérieure de la région iléo-coecale)), Analyse d'urines, Ferritine - Zn - Se

2. (Dosage des graisses de 48 h)

3. Bilan calorique différencié

4. Rx thorax

5. Echographie abdomen (foie - vésicule - pancréas - intestins - flux portal)

6. Scanner thoracique (1X/2 ans)

7. Echocardiographie - ECG

8. Culture expectorations + Antibiogramme

Remarque: bilan en hospitalisation :

- Profiter d'une hospitalisation pour réaliser le « bilan ambulatoire », au moins 1X/an ;
- Ajouter Glycémie - Hb glycolysée - HGPO ;
- IgG et E anti aspergillus;
- Au besoin, sérologie virale respiratoire + mycoplasme ;
- EFR début - mi - fin hospitalization;
- Oto-émissions ou Potentiels évoqués auditifs

Cardiopathies congénitales : épidémiologie

1 Incidence - Prévalence

2 % des maladies cardiaques.

7 à 8 % des enfants naissent avec une cardiopathie congénitale.

En France, 5 000 cas par an dont 2 000 vont poser des problèmes d'urgence plus ou moins rapidement.

Les deux sexes sont également atteints mais certaines cardiopathies congénitales, telle la CIA, sont plus fréquentes chez la fille, certaines, telles la coarctation et la transposition des gros vaisseaux plus fréquentes chez le garçon.

La fréquence des différentes cardiopathies congénitales varie suivant l'âge.

1.1 A la naissance :

- CIV : 28 %
- Canal artériel : 11 %
- CIA : 10 %
- Coarctation aortique : 9 %
- Transposition des gros vaisseaux : 8 %
- Tétralogie de Fallot : 7 %
- Sténose pulmonaire : 6 %
- Sténose aortique : 4 %
- Autres malformations rares : 17 %

1.2 chez les enfants plus âgés

la distribution est différente en raison en particulier de la mortalité précoce de certaines malformations graves :

- CIV : 24 %
- Canal artériel : 15 %
- CIA : 12 %
- Sténose pulmonaire : 11 %
- Tétralogie de Fallot : 11 %
- Sténose aortique : 6,5 %
- Coarctation : 4,5 %
- Autres malformations rares : 16 %

2 Etiologie

2.1 10% des cardiopathies congénitales sont en rapport avec un facteur génétique.

2.1.1 Aberrations chromosomiques

- Autosomiques :
 - Trisomie 21 : 40 % ont une cardiopathie congénitale, le plus souvent canal atrioventriculaire,
 - Trisomie 18 (100 %), 13 (90 %), 22 (67 %)
- Gonosomiques
 - Syndrome de Turner : 33 % cardiopathies congénitales, le plus souvent coarctation.

- Syndrome de Klinefelter : parfois cardiopathie congénitale (Tétralogie de Fallot).

2.1.2 Affections génotypiques à transmission héréditaire

- Maladie du tissu élastique : maladie de Marfan, pseudoxanthome élastique, maladie d'Elhlers-Danlos, maladie de Lobstein.
- Mucopolysaccharidoses (maladie de Hurler et de Hunter).
- Maladie musculaire et du système nerveux, dystrophie musculaire (maladie de Duchenne), maladie de Friedreich.
- Les phacomatoses ou dysplasies neuro-ectodermiques (sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de Recklinghausen, etc...).
- Les glycoséoses (type II : maladie de Pompe).

2.1.3 Cardiopathie familiale

on retrouve une cardiopathie congénitale identique ou différente chez plusieurs membres d'une famille :

- Syndrome de Holt-Horam
- CIA avec PR long

2.2 Le plus souvent, on suspecte le rôle de facteurs métagénétiques

- Age des parents
 - Facteurs infectieux (démonstré pour la rubéole maternelle : 1,2 à 1,7 % des cardiopathies congénitales ; d'autres virus ont été incriminés : coxsackie B, hépatite, oreillons...).
 - Facteurs toxiques : thalidomide, éthylisme maternel, anti convulsant, tranquillisants.
 - Radiations ionisantes.
 - Maladies maternelles : diabète, lupus érythémateux aigu disséminé.
 - Altitude : l'anoxie chronique serait cause de persistance de canal artériel.
- Dans 85% des cas, la cause précise de la cardiopathie reste inconnue.

Cardiopathies cyanogènes

La cyanose, coloration bleue des téguments, a une valeur sémiologique considérable. Lorsqu'elle est discrète, c'est au niveau des extrémités, des lèvres, des pommettes, de la langue qu'on la recherchera.

La cyanose apparaît lorsque, en l'absence d'anémie, le taux d'hémoglobine réduite pour 100 ml de sang capillaire atteint au moins 5 gr. Elle n'est pas toujours d'origine cardiaque : en effet 3 grands mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer la désaturation du sang :

- cardiaque,
- respiratoire avec mauvaise hématose pulmonaire,
- métabolique lors de certaines intoxications (méthémoglobinémie).

Les cyanoses d'origine cardiaque obéissent à 3 mécanismes :

- L'établissement d'un shunt D-G nécessite deux conditions :
 - une communication entre les circulations systémique et pulmonaire,
 - au niveau de cette communication, une pression supérieure dans la petite circulation à la pression de la grande circulation. Cette élévation de la pression dans la petite circulation est la conséquence d'un obstacle en aval. Cet obstacle peut ne pas exister à la naissance mais se constituer secondairement, ce qui explique pourquoi une cardiopathie initialement non cyanogène peut le devenir ensuite.

- Dans les transpositions des gros vaisseaux, la cyanose est due au contraire à l'absence de shunt (les deux circulations n'étant plus comme normalement "en série" mais presque totalement indépendantes). Dans ce cas l'hématose n'est pas possible d'où la désaturation du sang artériel.

- Plus rarement, la cyanose est secondaire au mélange des sangs dans une cavité unique (oreillette ou ventricule unique).

La cyanose peut s'accompagner de signes associés : hippocratisme digital, polyglobulie dangereuse si $> 7.000.000$ GR, > 20 g d'Hb, $> 65\%$ d'Hb.

La radiographie pulmonaire permet de distinguer deux grands types de cardiopathies cyanogènes :

- cardiopathies cyanogènes à poumons clairs,
- cardiopathies cyanogènes à poumons foncés.

1 Cardiopathies cyanogènes à poumons clairs

Il s'agit de cyanose liée à un shunt D-G avec un obstacle au niveau du cœur droit ou de l'artère pulmonaire, d'où l'aspect clair des poumons peu vascularisés. L'exemple typique et de loin le plus couramment rencontré est la tétralogie de Fallot.

1.1 La tétralogie de Fallot (obstacle pulmonaire à septum ventriculaire ouvert)

Elle associe :

1.1.1 Anatomiquement :

- essentiellement une CIV haute de type infundibulaire et une sténose pulmonaire le plus souvent infundibulaire,
- s'y ajoute une dextro-position de l'aorte,
- une hypertrophie ventriculaire droite.

L'élément important pour le diagnostic et le traitement est l'aspect et la taille de l'arbre artériel pulmonaire permettant de distinguer :

- des formes favorables : tronc de l'artère pulmonaire et branches de bonne taille,
- des formes moyennes : hypoplasie de l'anneau et du tronc de l'artère pulmonaire mais branches de bonne taille,
- des formes mauvaises : atteinte des branches ++.

1.1.2 Cliniquement :

La cyanose est d'apparition plus ou moins précoce (le plus souvent au cours du 2ème trimestre de la vie, à l'occasion des cris d'abord, puis permanente). Après l'âge de la marche, on observe un accroupissement (squatting).

A l'auscultation, on note un souffle systolique d'éjection au 2è-3è E.I.C, d'intensité moyenne. Le 2è bruit pulmonaire est faible ou aboli.

1.1.3 La radiographie est caractéristique : volume cardiaque normal mais sur la radiographie de face la pointe est relevée et l'arc moyen concave, réalisant l'aspect "en sabot". Dans 20 % des cas, la crosse aortique passe à droite de la trachée. Les champs pulmonaires sont très clairs.

1.1.4 L'électrocardiogramme montre un axe de QRS à droite avec une surcharge ventriculaire droite (dite "de type égalité des pressions").

1.1.5 L'échocardiographie reconnaît facilement la malformation.

- visualisation des 2 ventricules, du défaut septal haut situé,
- visualisation de l'aorte à cheval sur le septum interventriculaire ; la voie artérielle pulmonaire en position normale est plus ou moins hypoplasique.

1.1.6 l'évolution est marquée par l'aggravation de la cyanose et de la polyglobulie qui lui est secondaire.

Des épisodes de dyspnée paroxystique, avec aggravation brutale de la cyanose et parfois syncope peuvent survenir, surtout chez le nourrisson. Ces accidents sont traités par les beta-bloquants, mais leur survenue imposent une solution chirurgicale rapide.

D'autres complications redoutables peuvent apparaître :

- abcès cérébral, dû au fait que le sang veineux court-circuite le filtre pulmonaire. Il faut toujours y penser devant un syndrome infectieux, a fortiori si des signes neurologiques sont associés.
- thrombose cérébrale particulièrement redoutée lorsque la polyglobulie est majeure.
- syndrome hémorragique, lié à une thrombopénie.
- endocardite d'Osler, enfin, comme dans toute cardiopathie congénitale.

1.1.7 Le traitement

Après une exploration hémodynamique et une angiocardigraphie pratiquée soit lorsque la cardiopathie est mal tolérée, soit si elle est bien tolérée, après l'âge de deux ans pour préciser les conditions anatomiques avant l'acte chirurgical.

Chez le petit nourrisson dont la cardiopathie est mal tolérée, on peut être conduit à une intervention palliative provisoire : anastomose de Blalock-Taussig entre l'artère sous-clavière et l'artère pulmonaire. Mais dans toute la mesure du possible actuellement on tend à faire une correction complète dont le risque est faible après deux ans et dont les résultats fonctionnels sont bons. Donc :

- bonne tolérance : réparation complète entre 2 et 4 ans,
- mauvaise tolérance : (cyanose importante, malaises anoxiques) et forme favorable, réparation immédiate même chez le petit nourrisson.
- mauvaise tolérance et forme anatomique moyenne ou mauvaise : 1er temps

anastomose palliative systémo-pulmonaire BLALOCK-TAUSSIG ou tube de Gore-tex entre l'aorte ou une de ses branches et une branche pulmonaire.

1.2 La trilogie de Fallot

Il s'agit d'une sténose pulmonaire à septum inter-ventriculaire intact. Elle associe :

1.2.1 Anatomiquement :

- une sténose orificielle pulmonaire.
- une CIA,
- une hypertrophie ventriculaire droite.

1.2.2 Cliniquement :

- une cyanose retardée (2-3 ans) et inconstante (en dehors de la forme du nouveau-né)
- un souffle systolique d'éjection au 2^e E.I.C. avec un frémissement et abolition du B2 pulmonaire ou doublement espacé de B2 avec composante pulmonaire affaiblie.

1.2.3 La radiographie montre :

- un coeur de volume modérément augmenté dont la pointe est relevée, surtout une saillie de l'arc moyen en oeuf.

1.2.4 L'électrocardiogramme montre :

- un axe QRS très à droite.
- une hypertrophie ventriculaire et auriculaire droite.

1.2.5 A l'échographie sont visibles :

- l'hypertrophie des parois ventriculaires droites.
- l'anomalie de l'appareil valvulaire.
- le doppler permet de mesurer le gradient VD - AP.

1.3 L'atrésie tricuspидienne

- Cliniquement donne une cyanose intense ;
- La radiographie montre une grosse oreillette droite,
- L'ECG, une hypertrophie auriculaire droite et ventriculaire gauche et un axe gauche de QRS.
- L'échographie confirme le diagnostic et précise les anomalies associées : taille de la CIV, obstacle pulmonaire, position des gros vaisseaux.

Traitement : geste palliatif dans l'attente d'une dérivation oreillette droite - artère pulmonaire (type opération de Fontan).

2 Cardiopathies cyanogènes à poumons foncés

2.1 Les transpositions des gros vaisseaux

Ce sont des cardiopathies fréquentes à la naissance et la cause majeure des cyanoses néonatales d'origine cardiaque (cf. cardiopathies du nouveau-né).

Cependant des transpositions peuvent être vues plus tardivement :

2.1.1 Transposition avec CIV et RP :

- diagnostic par échographie puis par cathétérisme,
- traitement :
 - du nourrisson : anastomose systémo-pulmonaire

- de l'enfant : opération de Rastelli (dérivation du sang du ventricule gauche vers l'aorte par la CIV + mise en place d'un tube entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire) ou REV (Réparation endo-ventriculaire) (tunnelisation VG - CIV aorte et réimplantation de l'artère pulmonaire sur le VD).

2.1.2 Transposition avec RP sans CIV :

rare, problème thérapeutique difficile si sténose sévère.

2.2 Le shunt gauche-droit inversé

Une telle inversion peut se rencontrer dans l'évolution d'un canal artériel persistant, d'une CIA large, d'une CIV (complexe d'Eisenmenger).

La cyanose n'apparaît que lorsque, par élévation des résistances artériolaires pulmonaires, les pressions droites deviennent supérieures aux pressions gauches.

On peut prévoir cette évolution lorsque le souffle diminue et que le 2^{ème} bruit devient éclatant ; la radiographie montre une diminution de la vascularisation pulmonaire en périphérie alors qu'elle reste augmentée près des hiles.

La chirurgie correctrice devient alors impossible et seule une greffe cœur-poumons peut être discutée.

Cardiopathies non cyanogènes

1 Les shunts Gauche-Droite

1.1 Physiopathologie

1.1.1 L'existence d'une communication entre la circulation pulmonaire et systémique entraîne un shunt dont l'importance dépend :

- de la taille et du nombre des communications,
- de la différence de pression entre les cavités et les vaisseaux qui communiquent anormalement.

En l'absence d'obstacle, sur la voie pulmonaire, la pression est plus faible dans la petite circulation et le shunt se fait de la gauche vers la droite.

1.1.2 A la naissance, les artérioles pulmonaires ont conservé leur structure foetale. Les résistances vasculaires pulmonaires sont élevées, avoisinant la résistance vasculaire systémique. Le shunt est minime : l'enfant va bien. Il n'y a pas de souffle ou un souffle discret. La radiographie pulmonaire montre une vascularisation normale ou peu augmentée.

1.1.3 Avec la maturation du lit vasculaire pulmonaire, les résistances vasculaires pulmonaires s'effondrent au cours du 1er mois. Le shunt s'accroît. S'il est important, le débit de la petite circulation devient plus du double du débit systémique. L'enfant peut alors avoir des manifestations fonctionnelles : polypnée, sueurs profuses au cours des tétées, mais il n'y a pas de cyanose. La croissance pondérale stagne. Surtout surviennent des pneumopathies à répétition très évocatrices d'un shunt G-D. A l'auscultation, on note un souffle intense dont le siège dépend de celui de la communication.

La radiographie pulmonaire montre une surcharge vasculaire, "pastilles" allant jusqu'à la périphérie des poumons.

1.1.4 Secondairement, mais parfois très rapidement, le shunt entraîne des altérations du lit vasculaire pulmonaire qui aboutissent à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et des pressions pulmonaires.

Le shunt diminue alors et peut s'inverser.

Paradoxalement, les signes fonctionnels s'améliorent et le souffle diminue, mais le 2ème bruit pulmonaire devient éclatant.

La radiographie pulmonaire montre une vascularisation faible à la périphérie des poumons alors qu'elle reste forte près des hiles.

L'E.C.G. montre une hypertrophie ventriculaire droite.

Enfin, apparaît une cyanose lorsque le shunt s'inverse, en particulier au cours des cris et de la toux.

Cette évolution rend inutile et même dangereuse une intervention chirurgicale et il faut donc opérer ces enfants avant qu'elle ne se produise.

Le tableau suivant résume les quatre formes hémodynamiques des shunts gauche-droit, quelque soit la localisation anatomique du shunt.

Les localisations les plus fréquentes de shunt gauche-droit sont :

- la communication inter-ventriculaire : CIV
- la communication inter-auriculaire : CIA
- le canal artériel : CA
- le canal atrio-ventriculaire : CAV

1.2 Communication inter-ventriculaire (CIV)

C'est la plus fréquente des cardiopathies congénitales.
Sa traduction clinique dépend de la taille du defect septal.

1.2.1 Les petites CIV : maladie de Roger

(CIV hémodynamiquement type I, cf tableau).

1.2.1.1 Diagnostic

- les enfants sont asymptomatiques,
- gros souffle holosystolique 3 à 4/6 mésocardiaque irradiant en rayons de roue avec un B2 normal au foyer pulmonaire et pas de roulement de débit (parfois souffle moins intense, proto mésosystolique localisé à l'endapex).
- ECG et radio : normaux,
- l'échographie permet, si le trou n'est pas trop petit toutefois, de localiser la CIV dans le septum membraneux, infundibulaire, trabéculé ou d'admission. Parfois seul le doppler couleur permet de voir le shunt.

1.2.1.2 Conduite à tenir

- pas d'intervention chirurgicale,
- vie normale,
- prévention de l'Osler,
- surveillance annuelle car si un souffle d'insuffisance aortique apparaît (par capotage d'une sigmoïde artérielle en particulier si la CIV est infundibulaire), il faut fermer la CIV avant que l'IA ne s'aggrave.
- 50 à 75 % des petites CIV évoluent vers la fermeture spontanée (le plus souvent avant l'âge de 2 ans).

1.2.2 Les CIV larges (type IIa ou IIb)

1.2.2.1 Diagnostic :

- elles peuvent être bien tolérées mais parfois vers le 3^e mois de vie, apparaissent des signes d'insuffisance cardiaque (souvent à l'occasion d'une pneumopathie) et un retard pondéral.
- à l'inspection : thorax de Davies
- souffle holosystolique en rayons de roue avec éclat plus ou moins important du B2 au foyer pulmonaire et roulement diastolique de débit à la pointe,
- ECG : HVG ou hypertrophie biventriculaire,
- radio : cardiomégalie et hypervascularisation pulmonaire,
- l'échographie visualise la CIV, son siège, sa taille et montre la dilatation des cavités cardiaques. Le doppler permet d'estimer les pressions pulmonaires à partir de la vitesse du flux du shunt.

1.2.2.2 Conduite à tenir

1.2.2.2.1 Si les pressions pulmonaires sont peu élevées :

- si la tolérance clinique est bonne : surveillance clinique. Dans 30 % des cas, la CIV va diminuer de taille (type I) mais elle peut aussi évoluer vers un type IIb. Vers l'âge de 18 mois si la CIV reste à bon débit, faire un cathétérisme cardiaque et la fermer sous circulation extra corporelle.
- si la tolérance est mauvaise malgré un traitement digitalo diurétique, fermeture de cette CIV après un cathétérisme cardiaque. (Le cerclage de l'artère pulmonaire

n'est plus réalisé que chez le tout petit < 3 kg ou chez le nourrisson en cas de CIV multiples ou musculaires).

1.2.2.2 Si les pressions pulmonaires sont élevées :

même si la tolérance est bonne, ce qui arrive parfois, il faut faire un cathétérisme entre l'âge de 4 et 8 mois car l'HTAP conduit à la fermeture des CIV entre l'âge de 6 mois et 1 an. Si la tolérance est mauvaise, l'intervention est plus précoce.

Il ne faut pas se laisser abuser par une bonne tolérance car l'évolution peut se faire à bas bruit vers une HTAP fixée (type III), d'où l'importance et la nécessité de l'écho-doppler dans la surveillance des CIV larges.

1.2.3 Les CIV à poumons protégés par une sténose pulmonaire (type IV) sont habituellement bien tolérées. Si l'obstacle pulmonaire est serré, le shunt peut s'inverser avec cyanose. Elles doivent être opérées, souvent vers l'âge de 1 ou 2 ans.

SE RAPPELER :

- Qu'une CIV doit être auscultée 1 fois par an pour vérifier l'absence de souffle diastolique d'insuffisance aortique.
- Qu'une CIV large avec des pressions pulmonaires élevées, peut être tolérée et qu'un écho-doppler est indispensable pour guider la conduite à tenir.
- Qu'une CIV initialement mal tolérée peut devenir mieux tolérée dans 2 circonstances opposées : soit parcequ'elle se ferme, soit parcequ'elle évolue vers un type III.
- Qu'il faut toujours assurer la prévention de l'Osler.

1.3 Le canal artériel persistant

Le plus fréquent des shunts artériels caractérisés par un shunt gauche-droit plus une fuite diastolique.

D'autres sont moins fréquents, à envisager au diagnostic différentiel :

- la fistule aorto-pulmonaire : diagnostic facile à l'échographie,
- le tronc artériel commun : l'échographie oriente le diagnostic en montrant un seul gros vaisseau à cheval sur le septum interventriculaire.

Le canal artériel persistant peut se voir isolé ou dans le cadre d'un syndrome malformatif plus complexe, en particulier, d'une embryopathie rubéolique.

Chez le nourrisson, le souffle est seulement systolique, haut situé, sous la clavicule gauche. Ce n'est que plus tard qu'il prendra son caractère continu, "tunnellaire" très évocateur.

Les pouls sont amples, bondissants.

La radiographie montre un aspect normal (forme I), une hyper vascularisation pulmonaire : forme II.

L'électrocardiogramme montre une surcharge bi-ventriculaire (forme II)

La section du canal s'impose dès qu'il est découvert, car l'intervention est simple et même si la cardiopathie est bien tolérée, le risque d'une greffe bactérienne n'est pas négligeable.

Les tentatives de fermeture du canal artériel par voie vasculaire sont effectuées par certains. Les tentatives de fermeture par indometacine sont utilisées dans certaines formes de nouveau-né avec détresse respiratoire et insuffisance cardiaque.

1.4 La C.I.A

Est habituellement bien tolérée.

Le souffle peu intense siège au 3ème-4ème E.I.G. et irradie dans le dos. On note un dédoublement espacé et fixe du 2ème bruit.

L'électrocardiogramme montre un bloc de branche droit incomplet.

La radiographie montre des artères pulmonaires larges (et pulsatiles à l'amplificateur de brillance).

L'échographie permet :

- de voir la CIA,
- d'apprécier l'intégrité des valves mitrales,
- d'estimer l'importance du shunt par l'augmentation de volume du ventricule droit et par l'étude du rapport débit pulmonaire/débit systémique. Une petite CIA, sans retentissement ventriculaire droit, n'est pas opérée. La fermeture par prothèse introduite par voie percutanée commence à être réalisée.

1.5 Le C.A.V

Se rencontre surtout chez les trisomiques 21 :

- forme complète : CIA + CIV + IM + I tri.
- forme incomplète : ostium primum, IM+

Le souffle, maximum à l'apex a souvent une irradiation axillaire gauche traduisant une insuffisance mitrale.

L'électrocardiogramme montre un axe de QRS au zénith (-90°), un allongement du PR, un bloc de branche droit.

L'échographie affirme le diagnostic et apprécie l'importance des lésions des valves auriculo-ventriculaires.

Cette cardiopathie est souvent mal tolérée et de traitement chirurgical difficile.

Traitement : La tendance actuelle est d'éviter le cerclage pulmonaire des formes mal tolérées du nourrisson et d'envisager une réparation complète dès le très jeune âge. Les résultats sont souvent imparfaits : fréquence d'une insuffisance mitrale résiduelle.

2 Cardiopathies congénitales par obstacles sans shunt

2.1 Obstacle de la voie droite

2.1.1 La sténose d'une ou des deux artères pulmonaires

C'est une cardiopathie rare, de diagnostic angiocardio-graphique qui doit faire penser à la rubéole.

2.1.2 La sténose orificielle de l'artère pulmonaire

A une symptomatologie peu différente de la trilogie de Fallot mais sans cyanose :

- souffle systolique au foyer pulmonaire, frémissant avec diminution ou disparition du 2ème bruit,
- même aspect radiologique que la trilogie avec poumons peu vascularisés.
- électrocardiogramme : surcharge ventriculaire droite.
- l'échographie-doppler permet de mesurer le gradient de pression.
- Traitement : si le gradient de pression est supérieur à 50 MMHg: un cathétérisme cardiaque est fait pour réaliser une dilation au ballonnet. En cas d'échec, valvulotomie sous CEC .

2.2 Obstacle de la voie gauche

2.2.1 Les obstacles veineux et auriculaires gauches sont rares

2.2.1.1 La sténose isolée des veines pulmonaires donne un tableau d'hypertension pulmonaire primitive. Le diagnostic est porté au cathétérisme.

2.2.1.2 Le coeur triatrial (oreillette gauche avec deux chambres),

2.2.1.3 La myxome de l'oreillette gauche (50% des tumeurs du coeur),

2.2.1.4 Le rétrécissement mitral congénital.

Les trois dernières malformations sont diagnostiquées par l'échographie. Ces obstacles veineux et auriculaires gauches comportent une indication chirurgicale.

2.2.2 Les obstacles ventriculaires ou artériels sont les plus fréquents.

2.2.2.1 Les myocardiopathies obstructives

Peuvent être rattachées à ce chapitre. Elles sont isolées ou familiales :

- le plus souvent localisées au ventricule gauche, rarement au ventricule droit, parfois aux deux,
- les signes fonctionnels sont intenses : dyspnée, angor, syncope, troubles du rythme,
- la radiographie montre un gros coeur, surtout le ventricule gauche,
- l'électrocardiogramme montre une surcharge ventriculaire, des signes d'ischémie, des images parfois importantes d'infarctus, des troubles du rythme,
- le diagnostic est aidé par l'échocardiographie,
- l'évolution se fait vers l'insuffisance cardiaque, mort subite.

Le traitement médical est basé sur les bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques, le traitement chirurgical est tenté dans les formes obstructives (voir chapitre myocardites).

2.2.2.2 Le rétrécissement aortique valvulaire

Est caractérisé :

- anatomiquement : le plus souvent une sténose en gicleur de l'orifice aortique ; parfois : sous orificiel ; parfois : sus orificiel (hypercalcémie primitive).
- cliniquement : les signes fonctionnels sont longtemps absents, puis surviennent des malaises à l'effort de mauvais pronostic,
- l'auscultation précise l'existence d'un souffle systolique frémissant au foyer aortique avec B2 aboli ou diminué,
- la radiographie montre une hypertrophie ventriculaire gauche,
- l'électrocardiogramme montre une surcharge ventriculaire gauche systolique.
- l'échocardiogramme est fondamental : il situe l'obstacle par rapport aux valves aortiques : orificiel, sous-valvulaire. Il juge de l'épaisseur du ventricule gauche en systole et le doppler permet de mesurer le gradient VG-aorte.

Le traitement : valvulotomie sous circulation extra-corporelle (ou dilatation par ballonnet).

2.2.2.3 La coarctation de l'aorte

Représente 5% des cardiopathies congénitales.

Anatomie : dans la forme de l'enfant et de l'adolescent, il s'agit d'un rétrécissement court, isthmique, à canal artériel fermé sans autre malformation avec un système anastomotique contournant le rétrécissement entre l'artère sous-clavière et l'aorte sous-jacente (par mammaires internes, épigastriques, intercostales).

Les conséquences de ces lésions sont :

- qu'au-dessus du rétrécissement, les pouls sont bien perçus, la tension artérielle élevée, les oscillations normales ;
- qu'au-dessous du rétrécissement, les pouls sont faibles ou nuls, la tension artérielle diminuée ou nulle, les oscillations très diminuées.

Cliniquement , les signes fonctionnels sont longtemps absents. L'auscultation révèle un souffle systolique doux, haut situé à gauche, irradiant dans le dos.

La tension artérielle est élevée aux membres supérieurs, diminuée aux membres inférieurs. Les pouls très bien perçus aux membres supérieurs sont absents aux membres inférieurs. Les oscillations sont fortes aux membres supérieurs et très diminuées aux membres inférieurs.

La radiographie montre un volume du coeur normal, un aspect en cheminée du pédicule artériel, des érosions costales (après 10 ans).

L'échographie doppler :

- chez l'enfant : recherche une anomalie associée de la valve aortique ou mitrale, précise le degré de retentissement du ventricule gauche et apprécie le gradient isthmique.

- chez le nourrisson (voir coarctation à la période néo-natale).

L'angiocardographie classique ou numérisée, ou encore la R.M.N , précisent le type anatomique.

L'évolution :

- non opéré : des accidents multiples sont possibles : neurologiques ; infectieux : Osler ; insuffisance cardiaque ; rupture aortique.

- opéré : la résection donne de bons résultats, l'intervention doit se pratiquer entre 2 et 5 ans.

Le diagnostic se pose avec les autres causes d'hypertension artérielle de l'enfant. (Pour la forme précoce : voir chapitre Néonatalogie).

TOUJOURS PENSER A PRENDRE LA TENSION ARTERIELLE CHEZ L'ENFANT

Atteintes de l'endocarde

1 Cardites rhumatismales

Le rhumatisme articulaire aigu est bien moins fréquent que naguère mais il n'a pas disparu et revêt souvent maintenant des aspects atypiques et trompeurs.

1.1 Au cours d'une crise de R.A.A.

- Manifestée par des signes cliniques (fièvre, douleurs articulaires, asthénie) et biologiques (syndrome inflammatoire : VS élevée, augmentation de la fibrinémie, des alpha-2 globulines, de la C réactive protéine et élévation des anticorps antistreptococciques : ALSO, antistreptokinases, antihyaluronidases).
- La surveillance attentive du coeur permettra de déceler les signes évocateurs d'une cardite.

1.1.1 A l'auscultation

- assourdissement des bruits du coeur,
- souffle systolique, de caractères variables et qui ne possède pas encore à ce moment la signification d'une lésion orificielle. Il traduit l'oedème de l'appareil valvulaire. Son évolution sera variable : il peut disparaître définitivement, il peut persister sans changement ou en se modifiant prendre les caractères typiques d'une insuffisance mitrale. Il peut enfin disparaître mais être remplacé quelques années plus tard par les signes d'un rétrécissement mitral ou aortique.
- souffle diastolique : plus rare ; il siège au 2ème E.I. ou au bord gauche du sternum. Il traduit toujours une insuffisance aortique organique.
- le bruit de galop traduit une atteinte myocardique,
- le frottement péricardique enfin affirme l'atteinte péricardique.

1.1.2 La radiographie du thorax

Peut montrer l'augmentation du volume cardiaque, parfois très importante. Le meilleur argument pour faire la distinction entre myocardite et péricardite est la rapidité de la variation du volume en faveur de cette dernière et surtout l'échographie.

1.1.3 L'EKG

L'allongement du PR, très évocateur du R.A.A., n'est cependant pas forcément le témoin d'une atteinte myocardique. Par contre, les autres troubles de la conduction, certes plus rares, sont caractéristiques de l'atteinte du myocarde, en l'absence, bien sûr, de traitement digitalique. Les troubles de la repolarisation peuvent être liés soit à une péricardite, soit à une myocardite.

AU TOTAL : tous ces signes d'atteinte cardiaque doivent faire redouter la constitution de séquelles valvulaires car les trois tuniques du coeur sont habituellement touchées. De plus, l'absence complète de signes cardiaques au cours d'une crise de RAA ne permet pas d'affirmer l'absence de cardite et cela justifie la surveillance pendant plusieurs années pour dépister l'apparition de séquelles valvulaires. Il est important, d'autre part, de souligner la fréquence des récurrences des cardites qui justifient la surveillance et traitement préventif prolongés.

1.2 En dehors de la crise de R.A.A.

La découverte d'une insuffisance ou d'un rétrécissement mitral, d'une insuffisance ou d'un rétrécissement aortique fait rechercher une étiologie rhumatismale à ces cardiopathies dont on sait qu'elles sont des séquelles fréquentes de R.A.A..

Sachant que le R.A.A ne se rencontre guère avant 3 ans, et qu'il faut plusieurs années pour constituer un rétrécissement, ce problème ne se pose pas avant 3 ou 4 ans pour les insuffisances mitrales ou aortiques et 6 ou 7 ans pour les rétrécissements.

L'interrogatoire pourra retrouver des signes évocateurs d'une crise rhumatismale. Parfois, on pourra trouver biologiquement un syndrome inflammatoire traduisant l'évolutivité persistante des lésions.

1.3 Diagnostic ultrasonique

Important surtout au stade séquellaire.

Pour l'IM et l'IA l'échocardiographie chiffre la dilatation des cavités, montre la contractilité du ventricule gauche. Intérêt donc pour la surveillance évolutive pour indiquer l'heure de l'intervention.

Pour le RM l'échocardiographie montre la mobilité de valves mitrales, l'état de l'appareil sous valvulaire.

1.4 Traitement

1.4.1 De la crise aiguë :

1.4.1.1 Traitement anti-inflammatoire

- corticoïdes, 2 mg/kg/j pendant 15 jours puis à doses dégressives jusqu'à un total de 8 semaines.

- on associera calcium, vitamine D, potassium et régime désodé.

1.4.1.2 Traitement anti-streptococcique

- pénicilline G, I.M., 1 000 000 U./j ou pénicilline V per os 2 000 000 U./j.

1.4.1.3 Repos strict au lit

Tant que persiste un syndrome inflammatoire.

1.4.1.4 Traitement tonocardiaque (DIGOXINE)

En cas de défaillance cardiaque ; mais ce traitement doit être prudent.

1.4.2 Prophylaxie des récurrences

C'est l'élément essentiel du traitement.

On instituera jusqu'à la puberté et pendant 5 ans au moins, une thérapeutique par la Pénicilline :

- soit BENZATHINE-PENICILLINE (extencilline) 1 200 000 U en IM toutes les trois semaines,

- soit Pénicilline V, 500 000 U/j per os, si les injections sont mal tolérées, ou si la famille est particulièrement scrupuleuse.

En cas d'allergie à la pénicilline on utilise l'Erythromycine.

Toute angine, tout traitement dentaire ou ORL doit s'accompagner d'un renforcement de cette thérapeutique.

Ce n'est qu'en pensant au R.A.A. même lorsqu'il revêt un aspect atypique et en lui appliquant strictement le traitement curatif et préventif qu'on peut faire

disparaître ou minimiser les redoutables séquelles cardiaques de la maladie de Bouillaud.

2 Endocardite d'Osler

Se voit à tout âge.

Diagnostic : y penser devant un syndrome fébrile chez un enfant atteint de cardiopathie congénitale ou acquise ; hémoculture ; échocardiographie : masses échogènes mobiles (végétations) ; intérêt de la prophylaxie (angines, soins dentaires, etc...).

Atteintes du péricarde

Mis à part les malformations qui sont rares (aplasie, diverticule, kyste pleuro-péricardique), deux mécanismes peuvent entraîner une adiaastolie :

- les épanchements abondants par tamponnade,
- la péricardite constrictive (sclérose et/ou calcification).

1 Epanchements

Deux faits importants nouveaux :

- l'un diagnostique : l'intérêt de l'échocardiographie,
- l'autre étiologique : fréquence actuelle du syndrome post-péricardotomie.

Rareté actuelle des péricardites RAA et tuberculeuse, toujours penser à :

- une péricardite purulente chez le nourrisson,
- une péricardite primitive ou virale chez l'enfant,
- une péricardite des collagénoses ou de l'arthrite rhumatoïde.

1.1 Le syndrome péricardique

1.1.1 Peut-être discret

Evoluant à bas bruit, peu de signes fonctionnels, diagnostic sur radio, sur ECG et surtout échocardiogramme.

1.1.2 Le plus souvent parlant :

- signes généraux et fonctionnels :
 - chez le nourrisson : syndrome infectieux avec détresse respiratoire, polypnée, signes digestifs,
 - chez l'enfant plus grand : douleur, dyspnée, fièvre,
- signes cliniques : frottement péricardique, coeur assourdi, signes de tamponnade, stase veineuse : jugulaires saillantes, foie augmenté de volume, reflux hépato jugulaire , collapsus artériel : pouls petit, pouls paradoxal, chute de la tension artérielle.
- radiographie : volume cardiaque globalement augmenté, importance surtout d'ordre évolutif, variation du volume cardiaque aux RP successives. En ampli de brillance : diminution des battements.
- ECG : trouble de la repolarisation ventriculaire, microvoltage.
- Echocardiographie : irremplaçable :
 - signes qualitatifs et quantitatifs en TM et bi-dimensionnel : décollement, (= espace clair péricardique)
 - intérêt évolutif : pour diagnostic de rechute, intérêt pour juger de la tolérance hémodynamique.

1.2 Variétés étiologiques

1.2.1 Purulente :

signes infectieux : tableau de septico pyohémie associé au tableau cardiaque.
Traitement : antibiothérapie et drainage chirurgical.

1.2.2 Tuberculeuse :

surtout dans les 2 ans suivant une primo-infection, tableau parfois de polysérite, risque de méconnaître la localisation péricardique.

Traitement : antibiotiques spécifiques, surveillance à long terme par échocardiographie : risque de constriction.

1.2.3 La péricardite aiguë d'allure primitive

(péricardite aiguë idiopathique, péricardite bénigne, péricardite à rechute) :

- la plus fréquente donne un tableau clinique net,
- le diagnostic étiologique : le plus souvent d'origine virale (coxsackie, myxo-virus, mononucléose infectieuse).

Parfois aucune étiologie n'est retrouvée : l'hypothèse immunoallergique.

L'évolution est en règle bénigne. Mais des accidents évolutifs sont possibles :

- la tamponnade : dyspnée intense, distension des veines jugulaires, pression veineuse élevée,
- évolution vers la constriction ultérieure,
- surtout risque de récurrence.

Le traitement comporte : repos, éviter la corticothérapie : risque de forme cortico-dépendante, utiliser les anti-inflammatoires non cortisoniques, aspirine, INDOMETACINE (INDOCID®).

1.2.4 Immunologie

Maladie de Système :

- péricardite du RAA : devenue rare, tableau parfois de pancardite,
- arthrite rhumatoïde (maladie de Still), pas d'atteinte des autres tuniques du cœur,
- collagénose : sclérodermie, lupus, périartérite noueuse.

1.2.5 Syndrome post-péricardotomie :

Dans le cadre d'un syndrome inflammatoire survenant dans 10 à 30 % des opérations sous C.E.C.

- diagnostic : échocardiographie,
- traitement favorable par anti-inflammatoire non corticoïde (risque de rechute), parfois tamponnade,
- pathogénie : mécanisme auto-immunologique, comme le syndrome de Dressler post-infarctus.

1.2.6 Autres épanchements :

Radique (surveillance échographique) ; urémique, des cardiopathies congénitales par obstacle à l'éjection du ventricule gauche ; hémopéricarde (trauma ; hémopathie), tumeur (tératome du péricarde).

2 Péricardite constrictive : rare

Les feuillets épaissis, symphysés, parfois calcifiés gênent le remplissage diastolique : adiaastolie (intérêt de l'échographie).

Cause : tuberculose ; péricardite purulente, souvent cause inconnue, penser au syndrome de Mulibrey : syndrome malformatif associé avec nanisme.

Traitement : si constriction : décortication du péricarde.

Les atteintes du myocarde (myocardiopathies)

Le tableau clinique est celui d'une insuffisance cardiaque aiguë, en apparence isolée, avec ou sans souffle systolique.

La radiographie montre un gros coeur.

L'électrocardiogramme montre une tachycardie avec troubles de repolarisation ventriculaire.

Nous verrons l'importance de l'échocardiogramme.

Devant un tableau de myocardiopathie, deux étapes successives :

- connaître le type physiopathologique de l'atteinte du myocarde,
- faire une enquête étiologique après l'étape précédente.

1 Type physiopathologique : intérêt de l'échocardiogramme

Les myocardiopathies peuvent être hypertrophiques (non obstructives ou obstructives), congestives ou restrictives : l'échocardiogramme permet de distinguer :

1.1 Myocardiopathies hypertrophiques :

- obstructives : l'échocardiogramme montre l'hypertrophie septale et les signes d'obstruction sous-aortique ; l'investigation endocavitaire n'est plus indispensable.
- non obstructives : en règle dépistées par l'échocardiogramme lors d'examens systématiques dans les familles atteintes de myocardiopathie.

1.2 Myocardiopathies congestives :

L'échocardiogramme montre :

- l'amincissement des parois,
- la dilatation énorme des cavités,
- l'hypokinésie,
- l'effondrement des indices de contractilité.

1.3 Myocardiopathies restrictives (rares) :

- Aspect d'adiastolie à l'échocardiogramme : oreillette dilatées, petit ventricule.
- Diagnostic différentiel avec la péricardite constrictive.

2 Enquête étiologique

Etude des antécédents : recherche d'une maladie génétique.

La clinique recherchera un obstacle organique ou fonctionnel retentissant sur le ventricule gauche : rétrécissement aortique, coarctation, hypertension artérielle.

L'électrocardiogramme peut montrer un aspect d'infarctus du myocarde. Nous avons vu cette possibilité chez le nouveau-né : ischémie myocardique transitoire (voir chapitre de néonatalogie).

Penser à une naissance anormale de la coronaire gauche : l'aortographie sus-sigmoïdienne assurera le diagnostic.

La maladie de Kawasaki peut donner un tel aspect : maladie aiguë inflammatoire, d'étiologie inconnue, elle peut s'accompagner de lésions des artères coronaires (sténose, anévrisme).

Des examens paracliniques pourront aiguiller vers l'étiologie :

- test de la sueur : mucoviscidose,

- détection d'une hypothyroïdie : T3, T4, TSH,
- biopsie musculaire : surcharge glycogénique d'une maladie de Pompe ; surcharge lipidique d'un déficit en Carnitine,
- par élimination sera évoqué le diagnostic de myocardite infectieuse, contexte infectieux, épreuves sérologiques... aideront au diagnostic.

Sont devenues rares les myocardites rhumatismales (RAA), diphtérique, thyphique. Par contre, les myocardites virales sont plus fréquentes souvent après un épisode ORL ou broncho-pulmonaire, parfois associées à des signes de pneumopathie. Les examens sérologiques pourront détecter de nombreux virus, ECHO, grippe, surtout virus Coxsackie. Le pronostic est variable ; parfois décès rapide ; d'autres fois évolution avec rechute ou guérison sans séquelle.

Le traitement est celui de l'insuffisance cardiaque avec, dans les formes graves, corticoïdes (de courte durée) sous antibiotique de couverture. Le traitement de l'insuffisance cardiaque doit être prolongé.

Si le bilan est négatif, on évoque une cardiopathie primitive d'évolution variable, mais à pronostic lointain réservé.

Les troubles du rythme et de la conduction

Æ la Tachycardie supraventriculaire

Définition :

tachycardie régulière à QRS fins (200 à 280/min et plus).

N.B. : si tachycardie à QRS larges, il faut, jusqu'à preuve du contraire, la considérer comme une tachycardie ventriculaire et, en cas de décompensation hémodynamique, administrer un choc électrique externe.

A. Evaluation clinique

- Examen clinique : signes de décompensation cardiaque ?
- Monitoring cardio-respiratoire en continu.
- TA
- Saturation
- ECG

B. Traitement de la crise :

! réaliser un ECG en continu (rythme avec 3 dérivations au choix) pendant les manoeuvres pour ramener l'enfant en rythme sinusal dans l'espoir d'enregistrer la cardioversion (important pour le diagnostic précis).

< 2 ans

Décompensation hémodynamique

1. Icebag*
2. Adénosine
3. Cardioversion par 0,5-1 joule/kg*
réessai (1) et (2)
4. Digoxine puis réessai (1) et (2)

Bon état

1. Icebag*
2. Adénosine
3. Digoxine puis

* Icebag : glaçons de petite taille dans un peu d'eau dans un sachet plastique : placer sur le nez et la bouche pendant 20 à 30 secondes max pour créer une sensation de noyade (suivre le scope).

* Cardioversion : sous Diprivan IV 2mg/kg pour la 1ère dose, puis 0,5mg/kg.

> 2 ans

Décompensation

1. Réaction vagale (Valsalva,...)
2. Adénosine
3. Cardioversion
4. Digoxine
5. B-bloquant

Bon état hémodynamique

1. Réaction vagale
2. Adénosine
3. B-bloquant

Autres possibilités

- Amiodarone
- Sotalol
- Procainamide
- Flécaïnamide
- Propafénone

En cas de Wolff-Parkinson-White (visible sur l'ECG en rythme sinusal uniquement), éviter la Digoxine.

Jamais de Vérapamil chez l'enfant < 2 ans (risque de mort subite)

C. Traitement chronique :

Æ toujours si apparition < 1 an

Si > 1 an et crises peu symptomatiques et très occasionnelles, pas de traitement (expliquer les manoeuvres vagales).

• < 2 ans

1. Digoxine
2. B-bloquant
3. Amiodarone

• > 2 ans

1. B-bloquant

2. Flécaïnamide (+ Tambocor)
3. Amiodarone
4. Procaïnamide
5. Sotalex
6. Vérapamil (isoptine)
7. Propafénone (Rythmonorm)

DIGOXINE

- Nom commercial : Lanoxin^o
 - Formes : Ampoule IV : 0,5mg/1ml
Elixir pédiatrique PO : 0,05mg/2ml
Comprimé PO : 125 - 250mg
 - Doses :
1. Dose de charge à administrer selon l'urgence PO ou IV
soit en 2h : 1/2 dose H0, 1/4 dose H1, 1/4 dose H2.
soit en 24h : 1/2 dose H0, 1/4 dose H8, 1/4 dose H16.

PO (IV = 75% de la dose PO)

prématuré	20γ/kg
nouveau-né	30γ/kg
< 2 ans	40-50γ/kg
> 2 ans	30-40γ/kg

2. Dose de maintenance :

en 2x/j
< 1 mois : 10γ/kg
3-6kg : 20γ/kg
6-9kg : 15γ/kg
> 9kg : 10γ/kg

- Effets secondaires : dépression du noeud sinoatrial et auriculoventriculaire,
!!!! association avec β-bloquant
 Amiodarone
 Vérapamil
 diurétiques / K
- Contre-indications : Wolff - Parkinson - White connu (sauf < 1 an)

ADENOSINE

- Nom commercial : Adenocor^o (ATP)
- Formes : Ampoule IV : 3mg/ml, ampoule de 2ml
- Dose : 0,1mg/kg IV rapide (très important T 1/2 = 10 sec)
à augmenter par 0,05mg/kg jusqu'à 0,25mg/kg ou 12mg
- Effets secondaires : bronchospasme, flush, difficultés respiratoires, dyspnée, nausées, céphalées, douleurs thoraciques.
- Contre-indications : bloc AV 2^o et 3^o degré, maladie du sinus si pas de pacemaker
- Précautions :

Vider l'estomac

Toujours préparer de l'atropine à injecter en cas de bradycardie trop importante
Et un masque de ventilation ;

la STRYADINE est de l'ATP + AMP. Le dosage est différent : 0,5 - 1mg/kg.
Les indications et effets secondaires sont les mêmes.

Æ la Tachycardie ventriculaire

- entreprendre réanimation cardio-pulmonaire ;
- la situation doit être évaluée toutes les 2 ‘
- choc électrique externe : 4j/kg ;
- poursuivre RCP ;
- ajouter adrénaline 0.1 cc/kg IV, ITrachéal
- CEE
- Ajouter amiodarone 5 mg/kg IV
- Poursuivre
- CEE
- Reprendre RCP suivi de CEE

Æ la bradycardie

- envisager RCP ;
- adrénaline ;
- envisager atropine
- envisager pace-maker externe si bloc A-V

<p>Hypertension artérielle de l'enfant abords néphrologique et cardiologique</p>
--

L'HTA est rare chez l'enfant, mais elle doit être décelée le plus rapidement possible par la mesure systématique de l'HTA qui fait partie de l'examen de l'enfant comme celui de l'adulte. Quand on a découvert l'HTA, il faut s'acharner à en trouver la cause car l'hypertension de l'enfant est pratiquement toujours secondaire.

1 Symptomatologie

Elle est souvent peu évocatrice :

- céphalées : douleurs abdominales
- insuffisance cardiaque
- signes nerveux : coma, convulsions.

Techniques de mesure (cf examen clinique).

2 Etiologies et formes

2.1 H.T.A transitoire

2.1.1 Causes rénales : Glomérulonéphrites aiguës, syndrome néphrotique.

2.1.2 Causes nerveuses : Paralysie respiratoire, tumeurs cérébrales, hématomes sous-duraux, HT intra-crânienne.

2.1.3 Intoxication : Saturnisme, hypervitaminose D, corticothérapie.

2.2 H.T.A permanente

2.2.1 Causes cardio-vasculaires :

Coarctation de l'aorte : voir cardiopathies par obstacle sans shunt, périartérite noueuse.

2.2.2 Causes rénales :

- insuffisance rénale globale,
- néphropathie unilatérale :
 - pyélonéphrite unilatérale,
 - anomalie vasculaire rénale,
 - petit rein dysplasique unilatéral.

2.2.3 causes endocriniennes :

- hyperplasie surrénale congénitale,
- phéochromocytome, sympathoblastome.

2.2.4 l'HTA essentielle est fréquente : la plupart des hypertensions artérielles de l'adulte commencent dès l'adolescence.

AU TOTAL :

les deux causes principales de l'HTA permanente à rechercher chez l'enfant sont : la coarctation de l'aorte et les néphropathies unilatérales.

Etiologies :

Æ Primaire (ou essentielle) : rare chez l'enfant

Æ Secondaire : 90 % :

- rénale (parenchymateuse ou vasculaire)
- Coarctation de l'aorte
- endocrinienne

Plus l'enfant est jeune et l'HTA sévère, plus la probabilité de trouver une cause sous-jacente est importante !

Les atteintes rénales :

Une atteinte rénale quelle qu'elle soit peut entraîner une chute de filtration glomérulaire au niveau d'un certain nombre de néphrons. Celle-ci entraînera une hypersécrétion de rénine, d'angiotensine puis d'aldostérone avec rétention hydrosodée et donc augmentation du volume circulant mais aussi augmentation de la sécrétion d'angiotensine II qui est un des plus puissants vasoconstricteurs de l'organisme.

Quelles sont les atteintes rénales ?

Toute atteinte telle que : Æ glomérulonéphrite aiguë, chronique : Æ uropathie, Æ pyélonéphrite, Æ chez le nouveau-né, les sténoses de l'artère rénale (suite à la

place de KT ombilical)

Les atteintes endocriniennes :

- phéochromocytome et neuroblastome (E catécholamines circulantes)
- hyperthyroïdie
- hyperplasie congénitale des surrénales
- syndrome de Cushing
- hyperaldostéronisme

Les atteintes vasculaires :

- Coarctation de l'aorte
- états à large débit cardiaque :

persistance du canal artériel, insuff. aortique, fistule artério-Veineuse, Bloc AV complet ;

- anémie, polycythémie.

Les atteintes neurologiques:

- hypertension intracrânienne

Les atteintes métaboliques :

- diabète
- hypercalcémie

Les traitements médicamenteux :

- stéroïdes
- gouttes vasoconstrictrices
- cyclosporine

Hypertensions essentielles : Il a été prouvé que l'HTA essentielle de l'adulte est précédée par une augmentation de la Tension Artérielle dans l'enfance. La fréquence chez l'enfant est toujours méconnue, se rencontre en fin d'enfance et en pré-adolescence.

• Diagnostic :

L'anamnèse :

- antécédents familiaux
- médicaments
- une augmentation de poids rapide (trouble endocrinien tel qu'un Cushing)
- une diminution de poids (hyperthyroïdie ou un phéochromocytome)

Chez le nouveau-né, rechercher les anomalies vasculaires, cardiaques et les antécédents de cathétérisme de l'artère ombilicale qui peuvent entraîner des sténoses de l'artère rénale.

* Examens complémentaires :

En première phase exploratoire On réalisera :

- RU SU CU
- ions sanguins
- urée, créatinine
- Ph sanguin
- clearance de la créatinine
- protéinurie de 24H
- écho reins et cœur
- Rx thorax

Deuxième phase

Æ En cas d'uropathie :

- scintigraphie au DMSA
- cystographie rétrograde
- urographie IV (dans certains cas)

Æ En cas de suspicion de phéochromocytome ou neuroblastome :

- catécholamines urinaires de 24 h : doser : adrénaline, Noradrénaline, Dopamine, HVA et VMA

Si cette diurèse est positive :

scintigraphie au MIBG à la recherche d'une masse thoracique ou abdominale

Æ En cas de suspicion de maladie endocrinienne :

- stéroïdes urinaires et particulièrement la cortisolurie de 24 heures

- ARP :

(activité rénine plasmatique)

- après 15 min. de situation couchée
- conservation sur glace

N.B. : valeurs sont plus élevées :

- chez le nouveau
- après l'administration de drogues telles que vasodilatateurs, diurétiques, bêtabloquants
- après l'administration d'un régime désodé
- en position debout.

Troisième phase :

- En cas de suspicion d'une sténose de l'artère rénale

1. Test au captopril : il s'agit d'une scintigraphie avec et sans Captopril, (scintigraphie fonctionnelle soit DTPA ou Mag 3) En cas de sténose de l'artère rénale : il y a une réduction de la filtration du côté atteint qui se fera par deux mécanismes : - chute de la pression artérielle générale
- vasodilatation de l'artère efférente
On enregistrera donc un retard d'accumulation et d'élimination du traceur ; Ce test est positif dans 68% des cas.

2. Echo. Doppler et artériographie rénale : (95 % de diagnostic +)
→ indispensable au diagnostic

3. Les dosages étagés de rénine sur les veines rénales sont de plus en plus abandonnés. Ils sont positifs dans 74% des cas. Du côté atteint, les dosages de rénine sont supérieurs d'une fois et demi par rapport au côté sain.

• Bilan de la répercussion sur les organes cibles :

- ECG - echo cœur
- Fond d'Oeil
- Holter TA : étude du maintien de la TA en fonction du rythme nyctéméral
- Epreuve d'effort : étude de la tolérance et de la variation de la TA avec l'effort

Thérapeutique de l'hypertension artérielle

* Traitement de la crise :

HTA symptomatique et / ou HTA menaçante : > à P97 +30 mmHg (voir définition) : Il faut atteindre une zone non menaçante en deux heures et une zone d'hypertension limite en 48 heures.

1. Inhibiteurs calciques :

Adalat per os. Rydène en IV.

Ils agissent en entraînant une vasodilatation et une diminution des résistances vasculaires périphériques. Le métabolisme est hépatique. La vasodilatation entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique mais aussi une augmentation de la synthèse des catécholamines urinaires par riposte orthosympathique (AE prélèvements catécholamines et act. Rénine à interpréter avec précaution)

2. Trandate :.

Alpha-bloquant (entraîne une vasodilatation par diminution des résistances vasculaires périphériques.) et bêta-bloquant (effet cardiaque.)

3. Vasodilatateurs artériels directs:Lonnoten (Minoxidil) et Nepresol (Hydralazine) per os. Hyperstat (Diazoxide) en IV

Action directe sur les fibres musculaires lisses de parois artérielles. Ils sont très mal tolérés parce que l'effet vasodilatateur est très puissant mais leur efficacité est importante.

4. Alpha-bloquants :

Minipress (Prazosine) per os

Effet dilatateur périphérique en bloquant les récepteurs alpha périphériques.

5. Diurétiques :

Lasix PO ou IV

6. Inhibiteurs d'enzyme de conversion :

Captopril per os. Enalapril qui peut s'utiliser en IV et per os.

Ils agissent :

- en diminuant la formation d'angiotensine II à partir de l'angiotensine I
- en bloquant donc l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II, ils diminuent les résistances vasculaires périphériques mais ils augmentent également les taux de bradykinines et les prostaglandines qui sont normalement dégradées par les enzymes de conversion. Les bradykinines et prostaglandines sont des vasodilatateurs naturels.

Au niveau du rein, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion lèvent la vasoconstriction de l'artère efférente. Il y a donc une perte de l'autorégulation rénale. Cette baisse de contrepression diminue la filtration glomérulaire et parfois de façon dramatique en cas d'insuffisance rénale et en cas de sténose de l'artère rénale

Les contre-indications absolues sont donc les sténoses bilatérales des artères rénales ou une sténose unilatérale sur rein unique.

Les répercussions au niveau sanguin sont :

diminution d'angiotensine II - une diminution d'aldostérone

- une augmentation de la rénine , de l'angiotensine I
- une augmentation du potassium

Au niveau urinaire : - une augmentation du sodium éliminé

- une diminution du potassium

Élimination par voie rénale. (prudence)

Quelques cas particuliers :

* En cas d'urgence, utiliser d'abord

1° l' Adalat en sublingual, rectal, nasal.

Si inefficace, utiliser ensuite

2° le Rydène en IV

3° ajouter le Trandate

4° ajouter le Captopril

* En cas de galop et de défaillance du ventricule gauche, il faut d'abord utiliser le Rydène IV puis

le Lasix puis le Captopril.

* En cas de sténose de l'artère rénale :

faire attention à ne pas diminuer les pressions artérielles

trop rapidement parce qu'on peut entraîner une thrombose qui entraînera une insuffisance rénale.

* En cas de phéochromocytome,

les drogues de choix sont donc les médicaments qui bloquent les

effets des catécholamines. Le premier choix est le Trandate IV puis per os et

si c'est insuffisant, on adjoindra la Prazosine.

* En cas de surcharge en sodium, ne faut pas oublier d'utiliser le Lasix.

Traitement au long cours :

Indications :

A. Hypertensions artérielles confirmées :

c'est à dire des hypertension systoliques et/ou diastoliques supérieures au 97^{ème} percentile + 10 mmHg.

B. Hypertensions artérielles limites : (voir bilan de la répercussion)

Si le holter de TA de 24 heures et le test d'effort sont corrects, il n'y a pas d'indication à traiter mais il faut suivre l'enfant par des tensions artérielles répétées 4X / an, des échos et des holters de tension artérielle de 24 heures 1X / an.

Il faut également faire diminuer le poids, admettre la pratique d'un sport non statique, diminuer les rations de sodium à un peu près 3 meq / kg / J et diminuer les ingestats de café, coca, tabac. Chez les filles, encourager une contraception de type progestatif.

Traitements selon l'état d'urgence, l'étiologie, l'âge, l'état cardio-vasculaire, la fonction rénale et le retentissement viscéral.

1 - Inhibiteurs calciques ;

2 - Béta-bloquants (action sur le cœur, sur le système rénine, une action centrale au

niveau des récepteurs centraux aux catéchomlamines et une action périphérique) ;

3 -Diurétiques (jamais en monothérapie ni au long cours car ils ont des effets

secondaires : par exemple le Lasix → hyperlipémie, hypokaliémie, alcalose mais aussi hyperglycémie et hyperuricémie ;

4 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (risque d'altération du goût et de la toux) ;

5 - Agents centraux stimulateurs des récepteurs alpha. Les récepteurs alpha centraux ont un effet inhibiteur sur les centres vasomoteurs et cardio-accélérateurs.

Dans cette classe, il y a deux molécules : la clonidine (Catapressan) et l'alpha-méthyl dopa (Aldomet).

Quelques cas particuliers :

* En cas d'hypertension artérielle sévère, on utilisera des associations de bêta-bloquants, d'inhibiteurs d'enzyme de conversion puis diurétiques et inhibiteurs calciques.

* En cas d'insuffisance rénale chronique, se méfier des rétentions sodées et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

* Chez le nouveau-né, il faut être très prudent. Les bêta-bloquants sont très inotropes négatifs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion entraînent rapidement une chute de la filtration glomérulaire et les inhibiteurs calciques entraînent des vasodilatations parfois trop importantes.

Follow up :

Tensions artérielles tous les deux mois

Echo cœur deux fois par an

Test d'effort une fois par an.

N.B. : L'utilisation de molécules suivantes restent du domaine du spécialiste :

Isoten (bêta-bloquant cardio sélectif)

Adalat oros ((-) calcique)

Kredex (alpha et bêta-bloquant)

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile D	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	
58	90th	105	106	108	110	112	113	116	64	65	66	67	68	68	
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	
	90th	109	110	111	113	115	117	119	69	69	70	71	72	73	
63	90th	100	101	103	105	107	108	109	66	67	68	69	70	71	
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	
	90th	111	113	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	
67	90th	102	103	105	107	109	110	111	66	67	68	69	70	71	
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	
	90th	112	113	115	117	119	120	121	71	71	72	73	74	75	
71	90th	103	104	106	108	110	111	112	69	70	71	72	73	74	
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	
	90th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	
74	90th	104	105	107	109	111	112	113	69	70	71	72	73	74	
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	
	90th	115	116	118	120	121	123	123	76	76	77	78	79	81	
76	90th	105	106	108	110	112	113	113	72	72	73	74	75	76	
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	
	90th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	
76	90th	106	107	109	111	113	114	115	74	74	75	76	77	78	
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	
	90th	117	118	120	122	124	125	126	81	82	82	83	84	85	
78	90th	107	108	110	112	114	115	116	75	76	77	78	79	79	
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	
	90th	118	119	121	123	125	126	127	82	83	84	85	86	86	
80	90th	108	109	111	113	115	116	117	76	77	78	79	80	81	
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	
	90th	119	120	122	124	125	127	128	82	83	84	85	86	86	
81	90th	120	121	123	125	127	128	129	83	85	86	87	88	88	
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	
	99th	122	123	125	127	128	130	130	130	85	86	86	88	88	

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile D	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		I Percentile of Height I							I Percentile of Height I						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

BP, blood pressure

* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the standard deviations in Appendix Table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for boys with height percentiles given in Table 3 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by (5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28%; 95% = 1.645) and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1-4 as described in Appendix B.

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	129	84	84	85	86	86	

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile D	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	
	81														
	90th	115	115	116	118	120	121	121	85	85	85	86	87	88	
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	
	82														
	90th	117	118	119	121	122	123	123	86	86	86	87	88	89	
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	
	83														
	90th	118	120	121	122	123	124	125	87	87	88	89	89	90	
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	
	84														
	90th	120	121	122	123	125	126	127	88	88	88	90	90	91	
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	
	85														
	90th	121	122	123	124	126	127	128	88	88	90	91	91	92	
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	
	86														
	90th	122	123	124	125	127	128	128	90	90	90	91	92	93	
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	

BP, blood pressure

* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

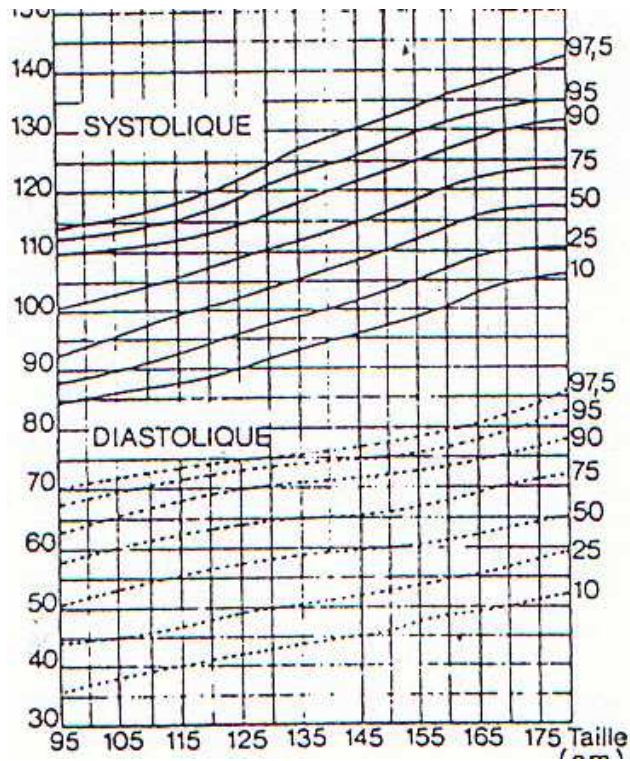
For research purposes, the standard deviations in Appendix Table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for

girls

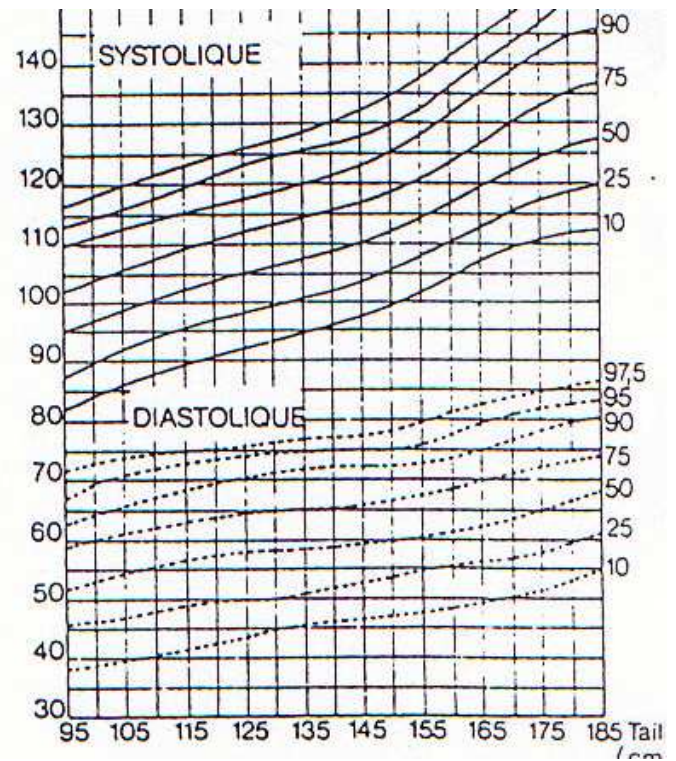
with height percentiles given in Table 4 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by (5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; 95% = 1.645) and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in Appendix B. For children with height

Il y a aussi les courbes de tension artérielle selon le sexe et la taille d'après Deschamps :

Filles



garçons



L'hypotension artérielle chez l'enfant
--

Moins décrite et moins soulignée que l'hypertension, l'hypotension resté néanmoins une réalité.

En dehors de la détresse circulatoire, voire du choc, l'hypotension artérielle peut se retrouver chez le pré et l'adolescent.

On retrouve volontiers des signes cliniques comme une altération de l'humeur, des maux de tête, de la fatigue, une mauvaise tolérance à l'effort.

Le sujet est le plus souvent maigre (cette entité est fréquente chez l'anorexique), plutôt longiligne.

Il faut également penser aux écarts de régime, à l'interférence de médicaments ou de drogues, ou simplement du tabac.

L'anamnèse de l'ambiance familiale, du sommeil et de l'hygiène de vie est primordiale.

En dehors des mesures spécifiques, il faudra corriger les habitudes des boissons et introduire un analeptique circulatoire comme l'Effortil.

La détresse circulatoire, à l'instar de la détresse respiratoire, se marque cliniquement par une anomalie de la fréquence cardiaque (tachycardie ou bradycardie), une baisse de la tension artérielle, une baisse des performances attentionnelles et visuelles ; elle s'accompagne volontiers d'une mauvaise perfusion de la peau (allongement du temps de recoloration) et d'une mauvaise saturation du sang artériel.
Elle peut être suivie ou précédée d'une détresse respiratoire.

La décompensation cardiaque chronique

Etiologies:

Cardiopathie congénitale non corrigée

Hypertension artérielle aiguë

Myocardite virale

Cardiomyopathies dilatées (maladie métabolique, post myocardite, post anthracyclines, I)

Maladie de surcharge (Fer, glycogène)

Troubles du rythme

Classification

I : pas de diminution des capacités d'effort

II : légère diminution des capacités d'effort, pas de plaintes au repos

III : diminution franche des capacités d'effort, symptômes même lors d'un léger effort, pas de plaintes au repos

IV : symptômes au repos et à l'effort

Clinique

Dyspnée

Prise de poids exagérée ou du contraire prise de poids insuffisante

Fatigue, gémissement, « mal dans sa peau », hypotonie chez les nourrissons.

Diminution de la capacité à l'effort

Œdèmes

Tachycardie

Crépitations pulmonaire, tachypnée, détresse respir

Hépatomégalie, stase jugulaire

Hypotension artérielle, mauvaise perfusion périphérique (extrémités froides)

Traitement :

Régime hypercalorique (+30% par rapport besoins de base d'un enfant normal):

3 mois 140ml/kg/j, 115kcal/kg/j +30% (donc 149 kcal/kg/j)

≥6 mois 125ml/kg/j, 95 kcal/kg/j +30% (donc 123 kcal/kg/j)

ne pas limiter les volumes mais plutôt majorer les diurétiques

enrichir les biberons (DM ou huile)

Æ Caloreen = glucides exclusivement

380kcal/100g, en gén cc de 7% càd 7g/100g de lait, parfois difficile à digérer (coliques et diarrhée) ; présence d'une mesurette dans la boîte : 7%= 1mes/100ml de lait

Æ Fantomalt = glucides exclusivement

384 kcal/100g, cc idem

pas de mesurette dans la boîte, donner 1.5mes de lait pour avoir une cc de 7%

Æ Duocal = graisses + glucides

Le plus riche : 492kcal/100g, le mieux toléré au niveau dig, mais le plus cher

Pas de mesurette dans la boîte ; Cc : commencer à 7% càd 1.5mes /100ml

Viser 10% qui est le maximum toléré

Garder le lait et ne pas introduire les repas trop vite avant correction chirurgicale

Ne pas diminuer trop vite le nombre de repas mais evt fractionner et donner un biberon la nuit

Un bébé cardiaque boit lentement avec des pauses, les biberons durent parfois 1h !!! (importance d'expliquer cela aux parents et aux infirmières) Æ il faut parfois cranter les tétines

Traiter un RGO si nécessaire

Alimentation éventuellement par sonde naso-gastrique

Traitement médicamenteux du choc cardiogénique

Æ Digitaliques :

LANOXIN

Effet: Inotrope + et chronotrope - (inhibe noeud AV et tissu de conduction)

Contre-indications: lésions obstructives, Cardiomyopathie hypertrophique

Conditionnement: Elixir pédiatrique 0,05mg/ml, co de 125 et 250mg

Dosage: en cas de décompensation chronique, pas de nécessité de dose de charge prématuré: 5 gamma/kg/j en 2x

<1mois: 10 gamma/kg/j en 2x (0,1ml/kg/dose 2x/j)

3-6 kg et >1 mois: 20 gamma/kg/j en 2x

6-9 kg: 15 gamma/kg/j en 2x

>9kg: 10 gamma/kg/j en 2x

Æ Diurétiques: (diminue précharge)

= Lasix (Furosémide) PO/IV 0,5-1mg/kg/dose 1-4x/j (! hypokaliémie)

= Dytenzide (assoc hydrochlorothiazide 25mg/triamtèrene 50mg /comprimé de Dytenzide)

 NN 1/10-1/8 co 1-2x/j

 1an ó co 1-2x/j

 3ans 1/2 co 1-2x/j

 >3 ans 1co 1-2x/j

viser +- 1mg/kg 1-2x/j de Hydrochlorothiazide

stop en cas de traitement en parallèle par IEC car risque d'hyperkaliémie

Aldactone po agit sur l'hyperaldostéronisme toujours présent dans la déc card (à utiliser en combinaison au Lasix, attention hyperkaliémie en cas d'IEC)

 2-3mg/kg/j en 2x

Æ Inhibiteurs d'enzyme de conversion (diminution de la postcharge) :

- Ils améliorent la fonction myocardique, diminuent la postcharge par une vasodilatation artérielle et veineuse.

- Lors de l'introduction, il faut un contrôle rapproché de Tension Artérielle :ce qui implique que cela doit se faire en hospitalisation :

TA 1x/15min pd 1h puis 1x/30min pad 1 h puis 1x/h pd 6h

= Lisinopril (Zestril) dose test : 0.05mg/kg/j en 1x J0, x 2 J1 (0,1mg/kg/j), x2 J2 (0,2mg/kg/j) ensuite retour à domicile, augmentation ensuite en consult (viser 0.3-1mg/kg/j)

= Captopril (Capoten) dose test : 0.05mg/kg/dose 3x puis augmenter (de 0.25mg/kg/j) et viser 1-2mg/kg/j (nourrisson 0.5-1mg/kg/j)

= Enalapril (Renitec) dose test 0,05mg/kg/dose 2x puis majorer progressivement à 0,5-1mg/kg/j en 2x

ARRET des thiazides (Dytenzide) et de spironolactone et remplacer par Lasix car risque d'hyperK+

- il faut STOPPER ces médications en cas de déshydratation ou de gastro-entérite.

Æ Beta-bloquants (diminuent la postcharge)

bloque surstimulation du système catécholaminergique, améliore fonction systolique et diastolique, vasodilatation artérielle systémique

= Indéral: (pour instaurer le traitement chez le petit enfant) 0,2-0,5mg/kg/dose 2-4x/j, augmenter jusqu'à 1,5mg/kg/dose (max 80mg) 2-4x/j

= Carvedilol (Kredex): 0,08mg/kg/12h puis /sem de 0,08mg/kg jusqu'à 0,5-0,75 mg/kg/12h

Bisoprolol (moins utilisé): 0,02mg/kg/j à augmenter à 0,15 mg/kg/j en 1x

Attention à l'association avec la digoxine car celle-ci potentialise l'effet bradycardisant

Contre-indication: en cas de Bloc Auriculo Ventriculaire type II et III, Bronchite Chronique et asthme prononcé.

Æ Veiller à un taux d'Hb suffisant :

toujours >10g/dl (voire >15g/dl en cas de gros shunt G-D chez les tous petits non opérable d'emblée pour augmenter la viscosité sanguine et le contenu artériel en oxygène, et diminuer les résistances vasculaires pulmonaires ;

Æ Traiter les troubles du rythme associés.

Syndrome de la mort subite du nourrisson (M.S.N)

Objectifs

1. Donner la définition du syndrome et la critiquer.
2. Donner les notions épidémiologiques de ce syndrome.
3. Décrire le malaise grave inopiné du nourrisson.
4. Donner les intérêts de l'autopsie.
5. Décrire la conduite à tenir devant une MSN.
6. Donner les théories pathogéniques les plus admises et leurs conséquences pratiques.
7. Citer les indications actuellement retenues pour "monitorer" un enfant.
8. Citer les examens à pratiquer chez un enfant ayant présenté un "malaise".

1 Définition

Le syndrome de la M.S.N est défini comme le décès soudain d'un jeune enfant, inattendu de part son histoire, demeurant inexplicé malgré les examens réalisés après la mort. L'autopsie complète est indispensable au diagnostic car elle permet de différencier les morts subites explicables (l'étude des circonstances entraînant le décès ou l'autopsie retrouve la cause de la mort) et les morts subites inexplicées (ni l'étude des antécédents, ni l'autopsie ne permettent de retrouver une cause évidente). Ainsi, en l'absence d'investigations, une mort subite ne doit pas être considérée comme inexplicée.

On rapproche du syndrome de la M.S.N, les malaises graves inopinés du nourrisson (M.G.I.N) ou ALTE Syndrome (Apparent Life Threatening Event). Il s'agit de la survenue inopinée d'un accès de pâleur, cyanose, apnée, hypo ou hypertonie, suffocation, malaise ayant nécessité ou non des gestes de réanimation, et ayant mis en jeu le pronostic vital de manière immédiate, aux yeux de l'entourage, à l'exclusion de l'évolution terminale d'une maladie déjà connue.

2 Incidence et facteurs épidémiologiques

Ainsi définie, la M.S.N est, dans les pays industrialisés, la circonstance la plus fréquente de la mort du nourrisson dans la période postnéonatale (fin du premier mois - fin de la première année). En France, en 1990, la mortalité infantile est de 7,3‰, la mortalité postnéonatale est de 3,8‰, la mortalité liée à la MSN est de 2‰. Cela représente entre 1500 et 2000 cas par an. L'incidence moyenne des MSN varie entre 1 et 3‰ naissances vivantes. Elle a tendance à diminuer depuis 1994, peut-être à la suite des recommandations de couchage des nourrissons. Il s'agit donc non seulement d'un drame familial, mais aussi d'un problème de santé publique.

Différentes enquêtes épidémiologiques ont tenté de définir des facteurs de risque :

2.1 Facteurs propres à l'enfant

Le premier élément est l'âge du décès puisque ce syndrome survient avec un maximum très net de fréquence entre 2 et 4 mois . Le garçon est plus touché que la fille. Le risque de M.S.N serait plus élevé lorsque le poids de naissance est plus faible (incidence de 6,5 à 13 % ° ° lorsque le poids de naissance est inférieur à 1800 g) et de ce fait est augmenté en cas de prématurité, de grossesses multiples, d'antécédents d'hospitalisation en unité de soins intensifs en période néonatale. Le risque est également plus élevé en cas de dysplasie broncho-pulmonaire.

2.2 Facteurs familiaux - risque de récurrence

Le risque de récurrence de M.S.N au sein d'une même fratrie apparaît variable d'une étude à l'autre (de 2 à 10 fois plus), mais a été surestimé. Le risque est par contre multiplié de façon beaucoup plus certaine par 2 à 4 chez les jumeaux d'enfants morts subitement, et serait particulièrement élevé chez ceux dont le poids de naissance était inférieur à 2000 g.

2.3 Facteurs socio-économiques

Les facteurs socio-économiques sont controversés et non spécifiques. La M.S.N serait plus fréquente parmi les classes sociales défavorisées, lorsque la mère est jeune, célibataire, avec une fécondité élevée et un écart intergénéral faible. Les enfants nés de mères héroïnomanes auraient un risque plus élevé.

2.4 Circonstances favorisantes

Les circonstances du décès liées à la M.S.N sont habituellement stéréotypées. Un nourrisson en parfaite santé, couché normalement quelques heures plus tôt, est retrouvé mort dans son berceau. Le plus souvent, il est en décubitus ventral, la face appuyée sur l'oreiller, lequel est taché d'un peu de mousse plus ou moins rosée, voire d'un peu de liquide gastrique. La mort est toujours silencieuse : elle n'est précédée d'aucun cri, d'aucun pleur. Ce syndrome serait plus fréquemment rencontré en hiver et au printemps. Il est parfois retrouvé dans les jours précédents, la notion de privation de sommeil, de modification des rythmes de vie habituels, d'infection des voies respiratoires supérieures ou de la prise d'une médication sédatrice (contre-indication des PHENOTHIAZINES chez le nourrisson).

3 Conduite à tenir devant une M.S.N

Le médecin appelé par la famille n'arrive que lorsque le drame est joué et ne peut que constater le décès ou accomplir des gestes souvent illusoires de réanimation. La prise en charge de la famille est alors capitale afin de la déculpabiliser . La M.S.N constitue pour les parents un traumatisme psychique majeur ; ignorance du problème de la M.S.N, chagrin, sentiment de culpabilité sont les dénominateurs communs de tous les parents touchés par ce drame.

L'examen du corps du bébé en présence des parents a pour but de rechercher un certain nombre de symptômes : ceux qui apprécient l'heure du décès (rigidité, taches de lividité), ceux qui orientent sur une cause possible (éruption, purpura, signes de déshydratation, température rectale, traces de sévices), enfin ceux qui ne peuvent être retrouvés qu'à ce moment là et qui risquent d'être oubliés secondairement (heure du dernier biberon, circonstances de découverte, pathologie des jours précédents, médication, position du corps au moment où il a été trouvé mort, gestes de réanimation déjà pratiqués).

Le médecin peut d'emblée envisager que la mort est suspecte ; il refuse dans ce cas de signer le certificat de décès et il est réalisé une autopsie médico- légale. Dans les autres cas, le médecin doit impérativement proposer une autopsie médicale et s'efforcer d'en obtenir la réalisation. Depuis 1987, il a été confié aux C.H.R toute la gestion concernant le problème de la M.S.N et notamment le transport des corps et les autopsies, sans participation financière des familles.

Trop rarement pratiquée, l'autopsie confirme que la mort subite est un syndrome hétérogène qui peut se diviser en trois sous-groupes :

- découverte d'une cause évidente qui explique le décès (de 5 à 44 % selon les études),
- il y a une explication possible (20 %),
- il n'y a vraiment aucune explication (de 10 à 90 % selon les équipes).

L'autopsie a aussi ses limites :

- les anomalies constatées sont volontiers discrètes et non spécifiques telles des lésions inflammatoires minimales au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures ;
- il faut tenir compte des manœuvres éventuelles de réanimation dans le diagnostic éventuel d'une inondation bronchique d'origine digestive.

4 Prévention

4.1 Pathogénie

Depuis toujours on a essayé de trouver une cause à la M.S.N. De multiples hypothèses pathogéniques ont été proposées (cf. Tableau) ; en fait les hypothèses émises à un moment donné sont le reflet de publications de la ou des disciplines qui sont les promoteurs dominants de ces recherches à ce moment là.

Ainsi pendant des années, on a pensé pouvoir isoler une entité liée aux apnées du sommeil à la suite des travaux des électro-encéphalographistes et des néonatalogistes. Les apnées peuvent être obstructives ou bien liées à l'inhibition de la commande centrale, en particulier chez le prématuré. En fait, la respiration d'un nouveau-né est presque toujours irrégulière et les spécialistes en étudiant la fréquence, la durée des apnées, leur retentissement sur le rythme cardiaque et la pression en oxygène du sang (oxy-cardio-respirographie) ne sont pas parvenus à donner un pronostic aux différents rythmes décelés.

Plus récemment, on a évoqué un dysfonctionnement du système nerveux autonome et un reflux gastro-oesophagien . Ce dernier serait susceptible d'entraîner un décès soit par mécanisme respiratoire (fausse-route, spasme laryngé, apnée réflexe) ou cardiaque (réflexe vagal avec bradycardie à point de départ oesophagien).

La conception actuelle est orientée vers un aspect plurifactoriel de l'accident mortel. Il n'existe pas une seule cause pour expliquer la M.S.N mais plusieurs

facteurs isolés ou associés, qui peuvent survenir à un moment donné chez un enfant donné, pour entraîner la mort par des mécanismes variés.

TABLEAU : Causes et mécanismes principaux impliqués dans les MSN et les MGIN

CAUSES	MECANISMES POSSIBLES
<p>1 Infectieuses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus (VRS) chlamydia - Coqueluche - Infections bactériennes - Clostridium 	<p>Apnées centrales Bradycardie Collapsus Phénomènes toxiques</p>
<p>2. Digestives</p> <ul style="list-style-type: none"> - RGO - Achalasie de l'oesophage - IIA, volvulus intestinal intermittent 	<p>Fausses routes Apnée réflexe Bradycardie vagale</p>
<p>3. Respiratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rhinopharyngites - Bronchoalvéolites - Malf. et obstructions ORL - Compression trachéale 	<p>Apnées centrales Fausses routes Apnées obstructives Apnées obstructives</p>
<p>4. Cardiaques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myocardites virales - Cardiomyopathies métaboliques - Malformations - Troubles du rythme - Hyperréflexivité vagale 	<p>Asystolie Insuffisance cardiaque, collapsus BAV Fibrillation ventriculaire Bradycardies, syncopes</p>
<p>5. Neurologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Méningites - Encéphalites - Hypoventilation alvéol. Centrale - Crises épileptiques - Hématome sous-dural - Troubles de la déglutition 	<p>Apnées centrales Apnées centrales Apnées obstructives Convulsions Fausses routes</p>

<p>6. Accidents - Traumatismes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asphyxies accident - Intoxications : médicaments, CO - Infanticide - Syndrome de Münchausen 	<p>Apnées Anoxie Traumatisme crânien Asphyxie</p>
<p>7. Métaboliques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Hypocalcémie - Anomalies enzymatiques 	<p>Convulsions Apnées Myocardite, troubles du rythme, Blocage énergétique intra-cellulaire</p>
<p>8. Diverses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperthermie majeure - Déshydratation - IPLV 	<p>Apnées, convulsions Collapsus, troubles du rythme Choc anaphylactique</p>

Il s'agirait donc plus d'une pathologie de fonction que d'organe avec anomalies des mécanismes de régulation de l'homéostasie. A l'âge de prédilection de la M.S.N, il se produit une multitude de changements concernant notamment les rythmes de veille et de sommeil, l'alimentation, les relations psycho-affectives avec l'environnement, les mécanismes de défense contre l'infection, les influences respectives des systèmes sympathique et parasympathique...

4.2 Les conseils de puériculture

La position ventrale pendant le sommeil étant maintenant bien identifiée comme facteur de risque, il est recommandé de coucher les nouveau-nés au mieux sur le dos, sinon sur le côté. Ce simple conseil a permis de diminuer significativement le taux de MSN dans les pays où cette consigne a été généralisée.

4.3 Le monitoring

Nous ne disposons pas d'examen complémentaires suffisamment prédictifs pour les fratries de M.S.N ; une prévention possible peut être faite en surveillant la respiration et la fréquence cardiaque en permanence chez certains enfants à l'aide d'un moniteur cardio-respiratoire. Si l'utilisation du monitoring à domicile ne prête que peu à discussion dans le cas de malaise grave du nourrisson, du jumeau dont le frère est décédé de M.S.N, l'indication est plus nuancée dans les fratries de M.S.N. Il apparaît en effet que le monitoring n'est pas un moyen de prévention mais un moyen de surveillance ; il n'est pas prouvé qu'il y ait un facteur familial ; très souvent l'indication est psychologique pour rassurer les parents inquiets. Dans cette voie, il faut se méfier des informations trop largement diffusées qui conduiraient à

inquiéter inutilement la population et à prescrire abusivement le monitoring. L'indication doit en rester exceptionnelle et n'être posée qu'après étude des données apportées par l'anamnèse, l'analyse clinique et les données des examens paracliniques (cardio-respirographie en particulier).

Le monitoring est pris en charge par les centres de référence. Il va durer plusieurs mois, se poursuivant au domicile et nécessitant une information des parents et une surveillance, surtout les premiers jours, grâce à une personne de l'équipe passant dans les familles pour les tranquilliser et éviter ainsi les alarmes techniques. Dans l'ensemble, il rassure les familles et est bien accepté.

Parallèlement une association de parents ayant perdu un enfant de mort subite s'est créée pour apporter un soutien supplémentaire aux familles et aider les équipes médicales dans leurs recherches.

LE ROLE DU TABAGISME DANS LA MORT SUBITE DU NOURRISSON
--

Dr G François, UCL.

RESUME

Les méfaits du tabac sur le fœtus et le nourrisson sont actuellement bien connus. Pourtant de plus en plus de jeunes fument y compris les jeunes filles et femmes enceintes (25-30%). Le tabac à lui seul est responsable d'un nombre important de décès et est devenu actuellement le facteur de risque principal après la réduction du nombre d'enfants dormant sur le ventre. Les mécanismes sont nombreux et mieux compris. L'effet est sûrement lié au nombre de cigarettes fumées. Outre l'information et la sensibilisation des jeunes, comment expliquer davantage et responsabiliser les futurs parents avant ou dès le début de la grossesse. Après la naissance, il faut demander aux parents de fumer en dehors de la maison. Médecins traitants, gynécologues, pédiatres, tout professionnel de la santé, chacun a un rôle à jouer dans la prévention du tabagisme pour réduire les risques de mort subite.

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, nous savons que le tabac "tue" et depuis des années aussi les médecins disent ou essaient de dire à leurs patients que "ce n'est pas très bon de fumer". En effet, est-il encore besoin de rappeler le rôle du tabagisme dans l'incidence des cancers ainsi que dans la morbidité et la mortalité des affections cardio-vasculaires. Les gynécologues et les pédiatres ont appris, eux aussi, à mieux connaître les méfaits du tabagisme sur le fœtus ou le nourrisson, en termes de prématurité et de petits poids de naissance mais également d'asthme et d'affections respiratoires. Enfin, et plus récemment, nous avons appris que le tabagisme pendant et après la grossesse augmente le risque de mort subite du nourrisson. Malgré nos connaissances et malgré les preuves scientifiques accumulées, il persiste un grand nombre de fumeurs avec une augmentation du nombre de femmes et de jeunes. Chaque jour des jeunes, futurs parents, allument une première cigarette et se lient à une consommation, à des habitudes. Nos connaissances et notre conviction sont-elles insuffisantes ? L'information est-elle mal faite ? les paroles sont-elles inadéquates ? les actions sont-elles mal ciblées ?

INCIDENCE: Comme nous venons de le dire dans l'introduction, on observe une augmentation du tabagisme chez les adolescents et les jeunes adultes, en particulier dans la population de 18 à 24 ans. La consommation débute de plus en plus tôt, non seulement chez les adolescents mais également chez les pré-adolescents. Parmi les nouveaux jeunes fumeurs, un grand nombre sont des jeunes filles. On remarque aussi qu'un certain nombre de femmes commencent leur première grossesse un peu plus tard, ce qui fait qu'elles ont alors un passé de 10 à 20 ans de tabagisme avec pour conséquence un état de dépendance physique et psychologique. Quelques femmes arrêtent le tabagisme avant la grossesse, un petit nombre arrêtent en fin de grossesse ou diminuent mais aussi un grand nombre reprennent leurs habitudes tabagiques après la grossesse.

COMPORTEMENT DES PARENTS ET PREVENTION de la mort subite du nourrisson : L'incidence de la mort subite du nourrisson a actuellement diminué. De 1.8 pour 1000 naissances vivantes, elle est passée ces dernières années à 0.8/00, grâce à

des mesures de prévention touchant l'environnement de l'enfant : coucher l'enfant sur le dos, maintenir une température dans la chambre entre 18 et 20°C, éviter le tabagisme pendant et après la grossesse, garder le visage découvert et veiller à la sécurité dans le lit. Les campagnes d'information et de recommandation ont eu un impact certain sur les conditions de couchage mais non au niveau du tabagisme. Changer ce type de comportement est plus difficile que de changer la position de sommeil du nourrisson. Actuellement, environ 25 à 30 % des femmes enceintes fument, fument régulièrement et certaines, beaucoup (> ou = 10 cigarettes/jour). Il est probable que le tabagisme à lui seul est responsable d'un nombre important de décès et que l'on pourrait réduire la fréquence de MSN si on parvenait à arrêter avant la grossesse ou à réduire le tabagisme dès le début de la grossesse.

TABAGISME ET MORT SUBITE DU NOURRISSON : Le tabagisme constitue un facteur de risque de mortalité infantile en général et de la MSN en particulier. Des études épidémiologiques ont montré que le tabagisme au cours de la grossesse augmente le risque de MSN. Le risque serait 3 à 4 fois plus élevé que le risque pour un nourrisson de mère non fumeuse. L'effet est directement lié à la quantité de cigarettes fumées par la mère enceinte, est augmenté si le père fume pendant la grossesse. Enfin le risque est majoré si les parents continuent à fumer après la grossesse. Le tabagisme passif dans l'environnement de l'enfant après la naissance est considéré comme un facteur de risque séparé. Une étude anglaise a montré, chiffres à l'appui, qu'après la campagne de recommandations et l'existence actuelle d'un petit nombre d'enfants dormant sur le ventre, le tabagisme maternel est devenu le facteur de risque principal (comptant pour 62 % des décès). Selon de nombreuses études épidémiologiques, le tabagisme maternel est considéré actuellement comme le facteur de risque principal de MSN. Les mécanismes sont actuellement mieux connus : le fœtus est exposé aux dérivés du tabac fumés par la mère, par passage transplacentaire non seulement de la nicotine et de goudrons mais également de nombreux toxiques qui se concentrent dans le fœtus (Cfr. texte du Docteur Galanti). Les mécanismes incluent notamment une hypoxie fœtale induisant des perturbations du développement cérébral et de la maturation des neurones, ce qui peut entraîner des altérations des contrôles cardio-respiratoires et des mécanismes d'éveils. L'effet est lié à la dose, c'est-à-dire au nombre de cigarettes fumées. Le tabagisme constitue également un facteur de risque indirect en entraînant un risque d'accouchement prématuré et d'enfants de petit poids. Le tabagisme dans l'environnement de la femme enceinte entraîne également l'inhalation de produits toxiques chez la mère avec le même effet pour le fœtus. Enfin le tabagisme passif entraîne chez le nourrisson, aussi l'inhalation de produits toxiques pouvant le sensibiliser aux affections respiratoires, à l'asthme et aux épisodes fébriles, facteurs additionnels augmentant le risque de MSN.

ATTITUDE DU PEDIATRE : Si l'arrêt du tabagisme reste l'élément le plus difficilement accessible des messages de la prévention, il faut découvrir et définir de nouvelles stratégies pour y parvenir. "Sensibiliser" les femmes aux effets du tabagisme actif ou passif pendant la grossesse et "proposer" aux femmes et à leur entourage un sevrage avant ou au pire au début de la grossesse. Cette attitude est probablement un premier pas et c'est ce que nous avons fait jusque maintenant mais il faut aller plus loin, s'impliquer davantage et expliquer avec des paroles claires et précises les effets néfastes sur le fœtus et les risques associés à l'usage du tabac : il touche la morphologie, le développement et l'ensemble des

mécanismes de contrôle, il concerne la vie et la bonne santé du fœtus et de l'enfant. La femme enceinte est responsable de l'enfant à venir dès le début de la grossesse. Durant cette grossesse, elle implique une autre personne qu'elle-même et elle doit donc connaître les risques qu'induit sa consommation et agir en conséquence. Si le médecin traitant ou le gynécologue peuvent dire à une femme d'arrêter avant la grossesse ou encore au tout début de celle-ci, le pédiatre se retrouve souvent face à un bébé et à une mère qui n'a pas pu arrêter, qui a peut-être diminué sa consommation ou qui est en train de reprendre ses habitudes tabagiques après l'accouchement, il faut alors lui dire de fumer en dehors de la présence de l'enfant, c'est-à-dire, en dehors de la maison, à nouveau en expliquant les risques qu'elle fait courir à son enfant. C'est peut-être aussi le moment de l'encourager et de la motiver à entamer une démarche d'arrêt avant une prochaine grossesse. Tout lieu, tout moment, toute personne sont bons pour proposer des mesures d'arrêt. La grossesse semblerait à priori une période clé pour proposer un arrêt et le gynécologue a donc un rôle à jouer, de même que le médecin traitant car celui-ci a une place tout à fait privilégiée dans sa relation avec l'ensemble de la famille. La mère fumeuse a, indépendamment de la grossesse, toute une histoire de tabagisme qui comporte une dépendance, des motivations diverses, peut-être des essais d'arrêt mais aussi des échecs. Là aussi, les messages doivent être clairs et cohérents. Le pédiatre, toujours en corrélation avec le médecin traitant, a également un rôle très important auprès des grands enfants et des adolescents dans l'information et la prévention : "Le mieux ...c'est de ne pas commencer !". Ensemble, nous pourrons veiller à la santé de tous, petits et grands, et réduire encore les risques de mort subite.

CONSULTATION MEDICALE D'APTITUDE à la PRATIQUE du SPORT CHEZ L' ENFANT

OBJECTIFS GENERAUX

- Juger de l'aptitude à la pratique du sport et formuler, le cas échéant, une contre-indication ou des recommandations, en cas de pathologie.
- Effectuer une évaluation de l'état de santé de l'enfant : croissance, cœur, poumons, cartilages et articulations, psychisme, addictions, scolarité, sommeil, alimentation.
- Assurer un acte de santé publique : prévenir, informer, éduquer, orienter.
- Rédiger un certificat de non contre-indication à la pratique du sport (loi 99223 du 23 mars 1999 du code de la Santé Publique et par le texte d'application L. 3622 du 17 janvier 2002).

PROBLEMES SPECIFIQUES EN CARDIOPEDIATRIE

- Danger de méconnaître une cardiopathie grave comportant un risque vital.
- Risque de formuler des contre-indications injustifiées ou abusives dans certaines situations : souffle, cardiopathie mineure, etc...
- Evaluer les possibilités d'exercice sportif chez les enfants atteints de cardiopathie connue

EFFETS CARDIOVASCULAIRES DU SPORT

Le bénéfice du sport chez les enfants est indéniable: la pratique régulière du sport permet une croissance de la masse musculaire et une meilleure utilisation de l'oxygène ce qui améliore le rendement cardiaque et diminue le travail du cœur pour un même niveau d'effort. Il améliore la performance du myocarde, diminue la fréquence cardiaque et le risque d'arythmie grâce à la baisse du tonus sympathique et l'augmentation du tonus vagal. Les conséquences cardiovasculaires des activités sportives dépendent de l'intensité et du type dynamique ou isométrique (statique) de l'effort fourni.

Il existe une classification des sports (Tableau I) selon leur nature et leur intensité qui permet de proposer des activités adaptées aux enfants et aux adultes ayant des problèmes de santé, y compris des cardiopathies (opérées ou non).

Les sports dynamiques sont en général d'intensité modérée et de durée prolongée permettant une augmentation progressive de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque, de la consommation d'oxygène et de la pression artérielle : par exemple, la natation, la course d'endurance, le ski de fond, le tennis. Les sports isométriques sont brefs et intenses ; ils sollicitent moins le cœur mais accroissent brutalement la pression et les résistances systémiques : sports de combat, haltérophilie, escalade.

Les sports collectifs (football, rugby, volley-ball, handball, basket-ball) comportent les deux composantes dynamique et isométrique et entraînent une sollicitation cardiovasculaire dont le degré est lié à l'intensité et à la fréquence de répétition des efforts.

Les sports d'habileté technique (tir, golf, tennis de table) ont peu d'impact cardiovasculaire mais peuvent provoquer un stress important.

L'intensité du sport peut être de niveau variable :

- faible: activité de loisir en famille
- modéré: initiation au sport à l'école ou en club
- intense: compétition avec entraînements réguliers
- très intense: compétition de haut niveau régional ou national

Le sport intensif est défini par le nombre d'heures d'entraînement par semaine : plus de 10 heures après l'âge de 10 ans, plus de 6 heures avant l'âge de 10 ans. Certains sports comportent des risques de traumatisme dont il faut tenir compte pour l'appréciation de l'aptitude.

LA CONSULTATION

L'interrogatoire

- Modalités du sport : compétition ou loisir, type de sport, intensité de l'entraînement, niveau de compétition (local, départemental, régional), motivation personnelle et familiale, surclassement.
- Antécédents médicaux familiaux : surtout cardio-vasculaires (mort subite, myocardiopathie, maladie de Marfan, troubles du rythme ventriculaire).
- Antécédents personnels : médicaux, chirurgicaux, traumatiques. Consulter le carnet de santé.
- Questions générales : alimentation, addictions, hygiène de vie (sommeil), scolarité, vaccinations, médicaments.
- Signes fonctionnels : dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations, malaises, syncopes, dorsalgies, autres douleurs ostéo-articulaires.

L'examen clinique

- biométrie : poids, taille, courbes de croissance, adiposité, index de masse corporelle.
 - maturation pubertaire : stades de Tanner
 - examen morphologique et ostéo-articulaire : masse musculaire, souplesse articulaire, examen de la statique et de la dynamique rachidienne, palpations des zones d'ossification et des tendons.
 - Examen cardio-vasculaire : palpation des pouls, mesure de la pression artérielle, recherche d'anomalies des bruits du cœur et d'un souffle. Les souffles étant souvent perçus chez l'enfant, il convient de différencier les souffles anorganiques très fréquents des souffles organiques très rares mais pouvant révéler des pathologies graves (myocardiopathies, anomalies valvulaires congénitales, etc.).
 - Examen pulmonaire : recherche de déformations thoraciques, de sifflements ou d'autres anomalies auscultatoires.
 - Examen ORL : recherche d'une obstruction naso-pharyngée chronique (ronflement nocturne, respiration buccale), d'une déformation de la cloison nasale, de rhinite allergique ou infectieuse répétée, d'une hypertrophie amygdalienne majeure ; état des tympans et de l'audition.
 - Le reste de l'examen est orienté par les symptômes signalés par l'enfant.
- Les examens complémentaires réalisables au cabinet médical
- mesure du débit expiratoire de pointe (pick-flow) en cas de suspicion d'asthme.

- ECG : pas obligatoire en l'absence d'orientation vers une pathologie cardiaque, mais recommandé en cas de sport intensif et généralisé pour les sportifs de haut niveau.

- Echocardiographie : indiqué en cas de suspicion de cardiopathie et souvent recommandé par certaines fédérations sportives pour le haut niveau.

Le test de Ruffier Dickson

Il s'agit d'une épreuve pseudo-rectangulaire associant des exercices dynamiques et statiques visant à apprécier l'adaptation et la récupération cardio-vasculaire lors d'un effort sous-maximal. Il réalise une épreuve fonctionnelle assez simple, applicable à l'ensemble des sportifs.

Méthodologie du test :

Le test de Ruffier Dickson consiste en 30 flexions-extensions sur les jambes, talons-fesses, bras tendus vers l'avant ou demi-fléchis, en 45 secondes avec mesure de la fréquence du pouls avant l'épreuve (P0), à la fin de l'épreuve (P1) et une minute après la fin de l'épreuve (P2). Pour tenir un rythme régulier, l'idéal est de synchroniser les flexions aux battements d'un métronome réglé à 30 coups/45 secondes.

P0 est mesuré au repos, le sujet étant allongé. On en profite pour mesurer la pression artérielle et installer, si possible, un cardio-fréquence mètre.

P1 est mesuré dès la fin de l'épreuve, le sujet restant en position debout.

P2 est mesuré à la fin du repos de 1 minute, le sujet étant assis ou couché.

Indices calculés :

- L'indice de Ruffier est établi selon la formule suivante :

$[(P0+P1+P2)-200]/10$. Exemple : P0=80, P1=140, P2=100 ; l'indice est calculé à 12.

- L'indice de Ruffier Dickson utilise la formule suivante: $[(P1-70) +2(P2- P0)]/10$; avec l'exemple précédent, l'indice est de 11.

Interprétation des indices :

- Indice de Ruffier :

- indice < 0 : très bonne adaptation

- 0 < indice < 5 : bon

- 5 < indice < 10 : moyen

- 10 < indice < 15 : insuffisant (manque d'entraînement)

- indice > 15 : mauvaise adaptation

- Indice de Ruffier Dickson :

0 à 3 : bon

3 à 6 : moyen

> 6 : nécessite un examen approfondi

> 8 : médiocre

- Interprétation simplifiée chez l'adulte :

P0 inférieur à 65 indique un cœur entraîné. Si P1 est égal ou supérieur à deux fois P0, le cœur est mal adapté à l'effort. Si P2- P0 est supérieur à 20, la récupération est imparfaite.

Application chez l'enfant :

Chez l'enfant ce test n'est pas réalisable avant 11 ans, et les valeurs seuils des indices n'ont pas été établies. L'indice de Ruffier est en général moins bon car P0 est plus élevé que chez l'adulte. Il est préférable d'utiliser l'indice de Ruffier Dickson qui additionne les variations de fréquence de pouls. Pour simplifier, on peut retenir comme bon résultat un chiffre P1 inférieur à 130 et un chiffre P2 égal à P0.

L'épreuve de Martinet est une variante simplifiée de l'épreuve de Ruffier Dickson destinée aux enfants de moins de 10 ans: elle consiste à demander de réaliser 20 flexions-extensions en 30 secondes.

Inconvénient du test de Ruffier Dickson :

Pour être interprétable, la méthode de réalisation doit être rigoureuse. Or, en pratique, l'épreuve est souvent sujette à des erreurs, surtout chez l'enfant: flexions mal réalisées, durée non respectée, difficultés à compter la fréquence réelle du pouls alors qu'il diminue rapidement à l'arrêt de l'effort (intérêt du cardio-fréquence mètre), rôle tachycardisant de l'émotivité.

Le test de Ruffier Dickson renseigne en principe sur l'état de forme et le degré d'entraînement de l'enfant, mais il n' a jamais été démontré qu'un mauvais indice permettait de dépister des anomalies cardio-vasculaires ou un risque de mort subite.

D'autre part, la reproductibilité de ce test n'est pas connue chez l'enfant. Enfin, il n'est pas démontré que ce test permette d'évaluer l'évolution des performances après entraînement et la capacité de récupération.

En pratique, la réalisation chez l'enfant d'une épreuve de Ruffier Dickson au cabinet médical n'est pas une obligation légale et il n'apparaît pas utile avant de rédiger le certificat de non contre-indication au sport.

La demande d'un avis spécialisé

Un avis spécialisé s'avère parfois utile avant de signer le certificat de non contre-indication au sport.

Avis cardiologique : en cas de signes fonctionnels, de souffle paraissant organique, d'antécédents cardio-vasculaires. Des examens complémentaires tels que ECG, test d'effort, Holter, échocardiographie permettront de statuer sur l'état cardiaque de l'enfant et d'autoriser ou non la pratique des sports.

Avis pneumologique et réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires en cas d'asthme certain ou suspect.

Avis ORL en cas d'obstruction respiratoire chronique.

Avis orthopédique en cas de scoliose, de douleurs rachidiennes ou ostéo-articulaires.

Le certificat médical préalable à la pratique du sport

Le certificat médical annuel de non contre-indication à la pratique de l'éducation physique et sportive en milieu scolaire devrait être obligatoire : les personnes prenant part à des compétitions officielles devraient avoir un contrôle médical. Un certificat de non contre indication à la pratique du sport devrait être présenté avant le départ de toute manifestation sportive. L'obtention d'une licence sportive devrait être soumise à la présentation de ce certificat.

Tout médecin peut délivrer un certificat médical à un enfant inscrit dans sa catégorie d'âge normale, après un bilan dont il juge seul le contenu. Le certificat engage la responsabilité du médecin.

En cas de surclassement simple, le médecin traitant peut délivrer le certificat pour certains sports.

En cas de surclassement double et pour les sports de haut niveau, seul un médecin diplômé en médecine du sport ou en cardio ou pneumo- pédiatrie devrait être habilité à délivrer un certificat médical, la décision définitive devant être avalisée par le médecin agréé à l'échelon régional par la fédération sportive.

Risque cardiovasculaire au cours du sport chez l'enfant

La mort subite au cours du sport est le risque majeur, presque toujours liée à une cause cardiaque méconnue, habituellement un trouble du rythme ventriculaire (TV, FV) secondaire à une myocardiopathie dilatée ou hypertrophique, une dysplasie arythmogène du ventricule droit, une anomalie congénitale des artères coronaires, un obstacle serré à l'éjection du ventricule gauche, une pré-excitation ventriculaire (syndrome de Wolf Parkinson White), ou une anomalie électrophysiologique telle que un syndrome du QT long et tachycardie ventriculaire catécholergique.

La mort subite par dissection de l'aorte est exceptionnelle chez l'enfant et concerne des pathologies du tissu conjonctif, principalement la maladie de Marfan. Nombre de ces affections ont un caractère familial et peuvent être identifiés par une mutation génique. La notion d'antécédents familiaux de pathologie cardiaque chez des enfants ou des adultes jeunes, et à fortiori de mort subite, est une donnée fondamentale à rechercher avant de signer un certificat. Elle doit conduire à réaliser au minimum un ECG et une échocardiographie.

En l'absence d'antécédents cardiovasculaires, de signes fonctionnels et d'anomalies à l'examen clinique, il n'y a pas lieu de pratiquer d'examen complémentaires ni de réaliser un test de Ruffier Dickson avant de signer le certificat de non contre-indication au sport.

En cas de signes fonctionnels survenant pendant l'effort : malaise, syncopes, douleur thoracique, palpitations, un avis spécialisé est indispensable avant de signer le certificat pour le sport.

La présence d'un souffle cardiaque innocent, de cardiopathies mineures (petite CIV, CIA, sténose pulmonaire peu serrée, insuffisance mitrale de faible degré, etc), ou de cardiopathies opérées sans anomalies résiduelles significatives (CIV, CIA, sténose pulmonaire, coarctation, etc) ne modifie pas cette attitude.

Le problème le plus difficile concerne les enfants asymptomatiques atteints de cardiopathie opérée ou non responsables d'anomalies résiduelles susceptibles de provoquer des troubles du rythme à l'effort : cicatrice ventriculaire, dilatation ou hyperpression ventriculaire droite ou gauche, hypertrophie ventriculaire, anomalie de la fonction ventriculaire, fuite valvulaire significative, extrasystoles ventriculaires au repos, troubles de la perfusion coronaire, etc. Chez ces enfants, il faut éviter les attitudes extrêmes qui consistent soit à les priver abusivement du bénéfice de l'activité physique, soit de permettre sans discernement tous les sports avec le risque plus élevé que dans la population générale d'accidents subits. Les examens cardiovasculaires sont précieux pour évaluer les capacités individuelles et les risques encourus : ECG de repos et d'effort, Holter de rythme, échocardiographie, voire cathétérisme cardiaque et angiocardiographie. Des propositions d'activités sportives adaptées à l'état cardiovasculaire de l'enfant sont préférables à la solution de facilité qui consiste à interdire toute exercice sportif.

Dans de rares situations, le sport est formellement contre-indiqué : sténose aortique avec hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie hypertrophique ou dilatée, ischémie myocardique par anomalies coronaires, insuffisance cardiaque, cardiopathie cyanogène, hypertension artérielle pulmonaire, troubles du rythme ventriculaire acquis ou congénitaux, anévrisme de l'aorte ascendante. Dans ces cas, il convient de bien expliquer à l'enfant et à ses parents les raisons de cette interdiction parfois difficile à accepter. Il importe aussi d'informer l'établissement scolaire de la contre-indication médicale aux sports en milieu scolaire.

Dans les écoles, la mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé (P. A .I.) a l'avantage de rassurer parents et enseignants et d'éviter des conduites abusives ou aberrantes, mais ce dispositif est lourd à mettre en place et risque de dramatiser la scolarisation d'un enfant n'ayant aucun symptôme cardiaque.

The preparticipation sports examination in children and adolescents

INTRODUCTION –

Approximately 30 million children and adolescents participate in organized sports in the United States. The standard of care is that these athletes have a preparticipation sports examination (PSE) before the season begins. In addition, all but one of the 50 United States (Rhode Island) require a PSE before sports participation.

The primary goal of the PSE is to maximize safe participation by children and adolescents. The PSE should not serve as a substitute for the comprehensive health maintenance visit during which a broad range of preventive topics are addressed. Conversely, the comprehensive health maintenance visit should not substitute for the PSE unless it includes the necessary components of the sports history and physical examination.

GOALS OF THE PREPARTICIPATION SPORTS EXAMINATION –

The goals of the preparticipation sports examination are:

- To identify medical problems with risks of life-threatening complications during participation
- To identify conditions that require a treatment plan before or during participation
- To identify and rehabilitate old musculoskeletal injuries
- To identify and treat conditions that interfere with performance
- To remove unnecessary restrictions on participation
- To advise athletes regarding appropriate sports in which to participate.

The preparticipation sports examination is not designed to be the comprehensive adolescent evaluation recommended by the American Medical Association.

Topics such as drug use, sexual activity, violence, and mental health, which pose more serious threats to the health of teens than do injuries incurred during sports participation, are not necessarily addressed. However, the PSE substitutes for the annual comprehensive health evaluation for 30 to 78 percent of adolescents. If the preseason sports examination is the athlete's only encounter with the health care system, the examiner should consider performing a comprehensive evaluation. If time and resources are limited, the examiner should perform the necessary components for clearance to participate and recommend a subsequent comprehensive evaluation.

Establishing mechanisms wherein teens receive annual comprehensive health maintenance visits and have PSEs should be a priority. In a school-based clinic with which the author is familiar, for example, the athletes complete a comprehensive questionnaire addressing psychosocial issues as part of the PSE. If a problem is identified that is outside the scope of the PSE, the athlete is asked to return to the clinic for follow-up. A similar questionnaire could be used when the PSE is performed by multiple examiners; the athlete is referred back to his or her primary care provider when problems are identified.

The PSE should take place four to six weeks before the season starts. This span of time permits the clinician to evaluate and rehabilitate musculoskeletal injuries before beginning sports participation.

Conditions that limit participation – A limited number of medical conditions exist for which participation in sports activity or exercise is associated with life-threatening complications.

Sudden death in the young athlete occurs with an estimated prevalence of between 1:100,000 and 1:300,000. The risk of sudden death is disproportionately higher in males.

Cardiovascular conditions causing sudden death in young athletes include:

- Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)
- Coronary artery anomalies
- Commotio cordis
- Myocarditis
- Aortic rupture (Marfan syndrome)
- Arrhythmogenic right ventricular hypertrophy

Life-threatening cardiovascular disease in young athletes is rare and difficult to detect by history and physical examination. Most athletes who die suddenly have no symptoms, and the PSE is not efficient in detecting them. However, athletes suspected of having these conditions on the basis of historical or physical findings must not participate until further evaluation by a cardiologist.

Hypertension (systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 95 th percentile for gender, age, and height) is associated with an increased risk for sudden death and complex ventricular arrhythmias. However, hypertension has not been implicated as cause of sudden cardiac death in young, competitive athletes. Uncontrolled stage 2 hypertension (systolic and/or diastolic BP ≥ 99 th percentile plus 5 mmHg) requires exclusion from sports participation and highly static activities until it is better controlled.

Sudden cardiac death during exercise in patients with mitral valve prolapse is rare. Athletes with mitral valve prolapse can participate in all competitive sports unless the following exist:

- A history of syncope documented to be arrhythmogenic in origin
- A family history of sudden death associated with mitral valve prolapse
- Repetitive forms of supraventricular and ventricular arrhythmias, particularly if exaggerated by exercise;
- Moderate to marked mitral regurgitation;
- Prior embolic event.

Athletes with mitral valve prolapse and any of the above symptoms can participate in only low intensity sports.

Children and adolescents with fever should be restricted from participation because fever may accompany myocarditis or other infections that can make exercise dangerous. In addition, fever increases the risk of heat illness.

Most children and adolescents with chronic medical conditions can participate in a sport at some level after appropriate evaluation and/or treatment. Some conditions, such as cervical spine stenosis, restrict participation in contact sports or may have qualified restrictions.

Conditions that require a treatment plan before or during exercise – In addition to cardiovascular abnormalities, numerous other medical conditions should be identified before clearance for sports participation because the conditions are associated with increased risk of adverse outcome or injury if left untreated.

Examples of these conditions include:

- Exercise induced bronchoconstriction (EIB) occurs in athletes at a prevalence similar to that of the general population (9 to 15 percent), yet it may be unrecognized in the young athlete . EIB can be treated with preexercise medication in most patients and is not a reason to avoid exercise.

Most physicians rely on a history of allergic rhinitis or other symptoms of asthma or EIB to make the diagnosis of EIB. However, the standard history and physical examination is not accurate in diagnosing EIB when compared to formal exercise testing and pulmonary function tests. In one study of 256 high school athletes, results of a screening history (ie, symptoms or history of asthma, EIB, and allergic rhinitis) and physical examination were compared with the gold standard of exercise testing and spirometry in the diagnosis of EIB . EIB was diagnosed in 9.4 percent of the athletes. The screening evaluation detected only 56 percent of the athletes who had abnormal exercise challenge and among those with a positive screening test, only 13 percent had EIB by exercise challenge. Until a better screening instrument is developed, physicians must continue to diagnose and treat EIB based upon the history and physical examination, aided by spirometry as indicated. The use of postexercise spirometry in the routine PSE is not recommended at this time.

- Hypertension, unless uncontrolled stage 2 hypertension (systolic and/or diastolic BP \geq 99th percentile plus 5 mmHg or associated with end organ damage or heart disease, should not preclude sports participation. However, it is important to detect and initiate a treatment plan. The treating clinician and the athlete should be aware that the use of diuretics and beta blockers has been prohibited by some athletic governing bodies; the treatment plan may need to be modified to permit participation. In addition, the athlete should be counseled regarding the need to avoid exogenous androgens, growth hormone, many nutrition supplements (eg, those that contain stimulants such as ephedrine, alcohol, tobacco, and other illegal substances.
- Eating disorders, (eg, anorexia nervosa, bulimia nervosa, and eating disorder not otherwise specified) can manifest as excess exercise and malnutrition. Persistent exercise in the malnourished amenorrheic female athlete can cause short- and long-term consequences. Recommendations for exercise restriction need to be made as part of the PSE.
- Some form of regular exercise is likely to be beneficial in most children and adolescents with diabetes mellitus. However, modifications in the preexercise insulin dose and additional glucose monitoring are necessary.
- Athletes at risk of heat illness should follow guidelines for appropriate clothing, fluid intake, heat acclimatization, and adjustment of activity level for heat and humidity levels.

Musculoskeletal injuries –

Identifying and fully rehabilitating old musculoskeletal injuries represents the greatest yield in the PSE because these injuries are common among athletes. Previous injury is the strongest predictor of sports injury (OR 9.4, 95% CI 2.8-31.6 in one study of 182 healthy young adult athletes). Musculoskeletal injuries requiring medical attention are reported by 20 percent of high school athletes . Previous musculoskeletal injuries can have residua, such as decreased flexibility and strength related to inadequate rehabilitation, the demands of the sport, or both. Players with injuries to an extremity are more likely to injure that extremity

during the season than an extremity that has not been injured. However, proper rehabilitation can lead to lower injury rates. Thus, the PSE examiner must identify the existence of old injuries, assess for residual deficits, and determine whether the player needs more rehabilitation or can play without restriction.

The athlete's history of previous injury should draw the clinician's attention to assess for residual effects. In addition to providing a plan for rehabilitating strength, endurance, and flexibility deficits, the clinician must provide the athlete with a plan for returning to play. The athlete is at risk of reinjury and delayed recovery if he or she returns to competition too soon. Training errors, such as too rapid increases in pace, distance, repetitions, or weight/resistance, are the most common factor in overuse injuries.

Unnecessary restriction –

Another goal of the PSE is to remove unnecessary restriction on participation in sports or an exercise program. Unnecessary restriction can be imposed on children and adolescents because they are believed to have cardiac disease, because appropriate restrictions are not given an end-point, or because of concerns about complications that can be avoided with proper preventive therapy. As examples:

- One study of the morbidity of cardiac non-disease identified 93 seventh to ninth grade students who had "something wrong with their hearts" according to school records. After pediatric cardiology evaluation, 75 of these 93 students (81 percent) were found to have no cardiac disease, yet 30 of these 75 students (40 percent) had activity restrictions ranging from being homebound to being able to participate in physical education classes but not competitive sports.
- Adolescent athletes with Osgood-Schlatter disease report stopping training and sports participation for months, and this may be with clinician advice. However, Osgood-Schlatter disease is a common problem and, although painful, should result in little if any restriction from sports activity when managed appropriately.
- The author has encountered obese patients in his practice who were advised not to play football until they lost weight because of concern that they were at risk for heat injury. Obesity is a risk factor for heat injury and acclimatization is indicated in preparation for summer practices; however, exercise is an important component of obesity management, and restricting exercise is contraindicated in this setting.

GUIDELINES FOR PREPARTICIPATION SPORTS EXAMINATION –

The American Academy of Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Medical Society for Sports Medicine, the American Orthopaedic Society for Sports Medicine, and the American Osteopathic Academy for Sports Medicine have published guidelines for physicians to follow during the PSE.

The American Heart Association (AHA) and the European Society of Cardiology have specific recommendations for preparticipation cardiovascular screening of competitive athletes. However, the guidelines are not applied consistently. The AHA guidelines, for example, recommend that the PSE include certain questions to screen for increased risk of sudden cardiac death and be performed by a healthcare worker with the requisite training, medical skills, and background to reliably obtain

a detailed cardiovascular history, perform a physical examination, and recognize heart disease. In 1998, 40 percent of states in the United States were inadequately screening high school athletes for sudden cardiac death based upon the AHA recommendations.

Examiners who perform the PSE must be able to accurately evaluate the musculoskeletal system. A majority of pediatricians conduct PSEs, yet a minority has received training in sports medicine or the performance of these examinations. Deficits in training in the management of common musculoskeletal injuries have been identified for current and recent residents in psychiatry, family practice, pediatrics, and medicine-pediatrics. Physicians who have deficits in the assessment and treatment of common musculoskeletal injuries are not prepared to perform the musculoskeletal portion of the PSE. Similar to cardiovascular screening, inadequate musculoskeletal screening can occur if standardized medical forms do not contain the appropriate questions.

The American Heart Association recommends that both a history and physical examination be performed every two years during sports participation, with an interim history taken in the intervening years. Most sports medicine physicians recommend that the PSE be conducted before each new level of participation (eg, middle school, junior high, high school, and college), with yearly updates of the history and targeted physical examinations. Requirements for the frequency of PSE vary by state, but most state high school athletic associations require annual evaluations.

SETTING FOR PREPARTICIPATION EXAM –

Two common methods of conducting the PSE are: the office setting, in which one clinician conducts the entire examination, and the station approach, in which the athlete goes through a series of stations, usually organ- or region-specific, and is examined by multiple examiners. Each method has advantages and disadvantages. Examination in the office setting by the athlete's primary care provider has the advantages of privacy, continuity of care, and the provider's knowledge of past medical and family history. However, the complete exam is time-consuming and costly. In addition, if the provider has not had PSE training, the health maintenance visit may be substituted for the PSE and may not adequately focus on the necessary components of the PSE.

The station approach is time-efficient, sports-oriented, inexpensive, and has a high yield for identifying abnormalities. However, it does not provide for continuity of care. The station approach commonly is performed by volunteer physicians, usually at no cost to the athlete. It may be, and often is, the only health assessment for athletes without health insurance.

One study compared single (N = 170 students) versus multiple examiners (N = 752 students) for high-school athletes in Georgia. The multiple examiners found more mean abnormalities per student than did the single examiners (1.1 versus 0.2) and recommended further evaluation for more students before clearance for participation (6.4 versus 2.4 percent). Further evaluation was recommended for cardiac or musculoskeletal abnormalities, or for past history of heat illness or head, bone, or joint injury. None of the students examined by a single examiner was restricted from participation compared to three of the students examined by multiple examiners (one student with unresolved congenital heart disease and two with single testicle).

The author prefers the office setting if the clinician has had training in conducting a PSE and the station approach if the physicians involved have areas of special interest such as cardiology or orthopedic surgery but are not specifically trained in the PSE.

COMPONENTS OF THE EVALUATION –

The PSE includes a targeted medical and family history and a targeted physical examination, with particular emphasis on the musculoskeletal and cardiovascular systems.

The American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Sports Medicine, American Medical Society of Sports Medicine, and American Osteopathic Academy of Sports Medicine have endorsed a standardized preparticipation athletic evaluation form that addresses important aspects of the history and examination.

Medical history –

The medical history is the most sensitive and specific component of the PSE for detecting conditions that preclude participation in sports. Personal and family history and review of systems detect approximately 80 percent of conditions that restrict participation or require further evaluation. Parents should review the family history with the athlete if they will not be present for the examination. The history should include a general medical history, injury history, and a cardiovascular history, including pertinent family history. Particular attention should be paid to:

- Past medical history, including conditions currently being treated
- Prior surgery and sequelae
- Loss of function in one of any paired organs (eg, eye, testis, kidney)
- History of heat-related illness
- Current medications, supplements, or herbal therapy
- Immunization history
- Menstrual history in female athletes
- A history of rapid increase or decrease in body weight and the athlete's perception of his or her current body weight.

Injury history –

As discussed above, the PSE examiner must pay particular attention to the injury history because injuries are common and if not adequately rehabilitated can predispose the athlete to further trauma. The examiner should inquire about:

- Past injuries, including loss of time from participation and current sequelae of those injuries (eg, paresthesias from spinal injury).
- A loss of consciousness or amnesia following a head injury. Repeated concussions can be criteria for exclusion from contact sports. Almost 5 percent of high school athletes reported a previous history of concussion.
- Previous exclusion from sports for any reason.

Cardiovascular history –

The cardiovascular conditions that predispose athletes to sudden death are rare and difficult to detect.

The majority of individuals with hypertrophic cardiomyopathy are not symptomatic. However, they may have dyspnea or chest pain with exercise, syncope, palpitations, or postural lightheadedness. In addition, the family history may be positive in this autosomal dominantly inherited disease.

Children and adolescents with coronary artery anomalies also are usually asymptomatic, although they too may have complaints of angina or syncope.

Questions of particular importance in the cardiovascular history include:

- Past history of hypertension or cardiac murmur
- Past history of syncope, near syncope, angina, or palpitations during exercise, or dizziness associated with any of these. The athlete should be asked specifically if he or she has passed out; has nearly passed out; or has had chest pain, an irregular heart beat, or excessive, unexpected, or unexplained shortness of breath or fatigue during exercise. True anginal pain, characterized by substernal, deep pressure-like pain that radiates and is associated with dyspnea and causes the athlete to stop activity, is unusual in adolescents. The presence of any of the above symptoms requires exclusion from all exercise pending cardiac evaluation.
- A history of chest pain. Although chest pain is a common complaint in children and adolescents, characteristics that suggest an organic etiology are: onset less than 48 hours, associated fever or interrupted sleep, and abnormal findings on physical examination.
- A family history of cardiovascular disease, especially sudden cardiac death, at younger than 50 years of age
- A family history of hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, long QT syndrome, Marfan syndrome, or clinically important arrhythmias.

Musculoskeletal examination –

The screening musculoskeletal evaluation is described below. Athletes with a history of injury or abnormalities identified on screening examination require the complete examination. One study of the "two-minute" orthopedic examination of 259 athletes with 120 significant injuries found the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of the screening examination to detect injury to be 51 percent, 97 percent, 41 percent, and 98 percent, respectively, when the examiners were unaware of the athletes' injury history. However, the ability of the screening musculoskeletal examination, including tests for flexibility and strength, to predict future injuries has never been established. Complete examination of the high-risk areas (shoulder, knee, and ankle) may increase the sensitivity of the examination, however, this has never been established.

An accurate diagnosis must be established before a recommendation to participate is made. The diagnosis of a "sprained knee" or shoulder "bursitis," for example, is not adequate. If the PSE is being conducted in a setting that does not allow a thorough evaluation, the athlete can return for further evaluation but should not be cleared to participate until the diagnosis is made. Consultation with a sports

medicine specialist may be indicated to establish a definitive diagnosis, to determine the need for radiologic imaging, or to make recommendations for sports participation.

General inspection –

The examination requires the athlete to wear clothing that permits inspection of the shoulders and extremities. The screening orthopedic examination begins with inspection of the adolescent standing with arms at the sides, facing the examiner. The observer is looking for asymmetry. Specifically:

- A tilt of the head to one side can indicate a primary cervical spine injury, primary or secondary trapezius strain, or other cervical muscle spasm. Ask the athlete if any maneuver hurts or, if the parent or coach is in the room, ask him or her if this is a change in the athlete's posture. If pain occurs with movement or restriction of movement, the athlete is not permitted to participate in contact sports until further evaluation. Participation in noncontact sports is appropriate if participation does not exacerbate pain.
- Prominence of one acromioclavicular joint usually indicates a previous acromioclavicular joint sprain (shoulder separation). The athlete can participate in all sports if no tenderness to palpation at the joint is present and if the range of motion and strength of the shoulder are normal. The acromioclavicular joint should be padded during participation so that the force can be distributed anterior and posterior to the acromioclavicular joint.
- Asymmetric shoulder heights indicate trapezius strain or spasm secondary to neck or shoulder injury, paraspinous strain, primary spine injury causing secondary paraspinous muscle spasm, limb length discrepancy, or scoliosis. The athlete is not permitted to participate in contact sports until further evaluation.
- Asymmetric iliac crest heights indicate scoliosis, leg length discrepancy, or lumbar paraspinous muscle spasm.
- Atrophy of the vastus medialis obliquus, demonstrated by asking the athlete to contract his or her quadriceps muscles, is characteristic of any knee or leg injury that leads the athlete to avoid normal use.
- A prominent, tender tibial tuberosity indicates Osgood-Schlatter disease. Swelling of any extremity may be secondary to trauma.
- Long limbs relative to the trunk, arachnodactyly, and pectus deformity of the chest may be present in Marfan syndrome.

Neck –

The neck examination is especially important in players with a previous history of neck injury, limited neck motion, or brachial plexopathy (stinging or burning in any dermatome of the brachial plexus distribution, referred to as "stingers" or "burners"). Ask the athlete to look at the floor (cervical flexion), the ceiling (cervical extension), over left and right shoulders (left and right rotation), and put the right ear on the right shoulder and the left ear on the left shoulder (right and left lateral flexion). Any athlete with limitation of range of motion, weakness, or pain with neck examination is excluded from contact sports until further evaluation.

Shoulder –

Ask the athlete to raise the arms from the side and touch hands above the head, keeping elbows extended (full abduction). Asymmetric elevation of the shoulder before 90 degrees of abduction or inability to fully abduct the arms to 180 degrees could be caused by shoulder weakness or instability.

Ask the athlete to hold the arms in front of the body while the examiner presses down on the hands (resisted forward flexion) and then repeat this procedure at 90 degrees of abduction. Weakness, atrophy, or fasciculations of anterior and middle deltoid muscles and pain or weakness with these maneuvers may indicate neurologic, skeletal, or muscular injury.

Ask the athlete to put the hands behind the neck and bring the elbows back as far as possible (abduction and external rotation of the shoulder). Inability to perform this maneuver fully or apprehension about performing it, coupled with a history of the shoulder "slipping out" or "going dead," suggests previous shoulder subluxation or dislocation that has not been adequately rehabilitated or may need surgical correction.

Athletes with limitation of motion in any of the above maneuvers should be further evaluated before they are cleared for participation.

Elbow –

Ask the athlete to extend and flex the elbows with arms to the side (90 degrees abduction). Then, with the elbows flexed at 90 degrees and the hands pointing forward, ask the athlete to pronate and supinate. Asymmetry or loss of motion in any of these maneuvers suggests previous injury. Further evaluation is necessary before the athlete can be cleared for participation, especially in throwing sports.

Hands –

Ask the athlete to spread the fingers and then to make a fist. Look for decreased finger flexion, swollen joints, or finger deformities as residuals of previous injuries. The need for further evaluation of hand injuries and recommendations for sports participation are based upon the severity of the injury and the particular sport the athlete wishes to play.

Back – Inspect the back from behind and in front of the athlete looking for manifestations of scoliosis. Idiopathic scoliosis rarely is a contraindication for sports participation unless the angle of curvature is severe (eg, >40 degrees). If the spine is painful by history or tender to palpation, the diagnosis of idiopathic scoliosis should be reconsidered; the definitive diagnosis should be established before clearance for sports participation is provided.

Lower leg –

Observing from behind, ask the athlete to rise onto the toes. Asymmetric heel elevation indicates calf weakness or restricted ankle motion caused by an incompletely rehabilitated ankle or leg injury. Likewise, asymmetry of the gastrocnemius muscles can be caused by atrophy from incompletely rehabilitated ankle or leg injuries. Accurate diagnosis and rehabilitation are necessary before full clearance for sports participation can be provided.

Knee –

Ask the athlete to squat by placing the buttocks on the heels and then, remaining in this position, to take four steps forward ("duck walk"), turn around, and take four steps back to the starting position.

Prominent, tender tibial tuberosities, diagnostic of Osgood-Schlatter disease, and common in young adolescents, may cause pain when the athlete tries to squat in full knee flexion. Athletes with Osgood-Schlatter should not be disqualified from play but should participate in a rehabilitative program that includes stretching of the quadriceps and hamstring muscles, strengthening of the quadriceps muscles, and wearing a protective pad (an Osgood-Schlatter pad) over the tibial tuberosity. The athlete should miss little if any sports participation with this treatment.

The inability to do the "duck walk" maneuvers should prompt a thorough knee examination and exclusion from painful activities until a definitive diagnosis and rehabilitation plan are established. Most diagnoses of knee problems can be made on the basis of history and physical examination. Consultation with a sports medicine clinician may be necessary to determine the need for additional studies such as magnetic resonance imaging, especially if the knee condition does not improve with a rehabilitation program.

Ankle –

Ask the athlete to hop as high as he or she can five times on each foot. The inability to hop five times on an ankle without pain or instability indicates an undiagnosed or unrehabilitated ankle or foot injury. The injury should be evaluated and fully rehabilitated before full participation is allowed.

Cardiac examination –

The cardiovascular physical examination should include, but not be limited to:

- Measurement of blood pressure and resting pulse
- Precordial auscultation in the supine and standing positions
- Assessment of the femoral pulses
- Recognition of the physical stigmata of Marfan syndrome

Vital signs –

Blood pressure should be measured in the right arm with the athlete sitting and with the proper size cuff.

Training bradycardia, resting pulse as low as 25 beats per minute, can be present in highly trained aerobic athletes. Elite adolescent athletes rarely attain a resting pulse lower than 40 to 50 beats per minute. Asymptomatic adolescent athletes with heart rates in this range can participate without further evaluation.

Auscultation –

The PSE examiner should listen for murmurs and to the rate and rhythm of the heart.

Innocent or functional cardiac murmurs typically are less than IV/VI in intensity, systolic murmurs that decrease with position change from supine to standing, have no diastolic component, and are associated with a normal physiological split of the second heart sound.

The murmur of hypertrophic cardiomyopathy, if one is present, may sound like a normal murmur except that it increases in intensity with standing and during the Valsalva maneuver and decreases in intensity with squatting. The athlete with

suspected hypertrophic cardiomyopathy is excluded from all participation until the full cardiology evaluation is complete.

The auscultatory findings of aortic stenosis include a soft and narrowly split or single S2 and a systolic "ejection" murmur typically heard best at the base of the heart. The murmur has a harsh quality (show heart sound 2 and show heart sound 4) and is transmitted well and equally to the carotid arteries.

A mid-systolic click, with or without a late systolic murmur, is the auscultatory hallmark of mitral valve prolapse (show heart sound 1 and show heart sound 2). Echocardiography to evaluate mitral insufficiency is indicated only if a murmur is present. Mitral valve prolapse generally is a benign, asymptomatic condition. However, it is a minor criterion for the diagnosis of Marfan syndrome and can be associated with mitral insufficiency.

Targeted PE –

The remainder of the physical examination aids in the detection of other medical conditions that may restrict participation, affect participation, or worsen with participation.

Anthropometry – Height and weight are measured and used to estimate ideal body weight (IBW) or to calculate (BMI, weight [in kg]/height [in meters] squared).

Obesity in children and adolescents is defined as BMI >95th percentile for age and gender; in adults, it is defined as BMI >30 kg/m². BMI is the preferred measure of adiposity for routine clinical and public health purposes. For individual patient counseling, after the diagnosis of overweight or obese is made, the author focuses on changes in weight, not BMI. Obesity should be diagnosed and mentioned to the athlete, parents, and coach as a risk factor for heat illness but is not a reason for exclusion from sports. The author prefers to use percent IBW for discussing degree of malnutrition (<85 percent IBW) and treatment plans with patients.

Low body weight, especially in wrestlers and female athletes with menstrual or eating disorders, must be noted. Further evaluation may be indicated and restriction from full participation warranted, depending upon the degree of malnutrition.

Estimating body composition using anthropometric (eg, skinfold) measurements is indicated in wrestling because prediction equations for minimum wrestling weight have been established.

The American College of Sports Medicine recommends that boys younger than 16 years with body fat below 7 percent, boys older than 16 years with body fat below 5 percent, and girls with body fat less than 12 percent have medical clearance before competition in wrestling. Although some use skinfold measurements to monitor athletes who are on weight gain or weight loss programs, the author monitors body weight as a function of estimated IBW, along with pulse, blood pressure, and body temperature.

Eyes –

Athletes with best corrected visual acuity less than 20/40 in one or both eyes should be referred for further evaluation but are not excluded from participation.

They should wear protective eyewear during sports participation since injury to the better eye could leave them with significant disability.

Anisocoria is theoretically important to note prior to a closed head injury but has had little practical application in the author's experience.

Skin –

Athletes who have skin infections that are contagious (eg, varicella, impetigo, tinea corporis, scabies, molluscum contagiosum, and herpes simplex virus) require disqualification from sports that involve close physical contact or shared equipment such as gymnastics mats. Participation can resume when the athlete's lesions can be adequately covered or when they are no longer infectious.

Lymphadenopathy –

Lymphadenopathy alone is not a criterion for disqualification from sports but should prompt further evaluation because it may be the manifestation of an infectious or malignant process that might preclude sports participation.

Respiratory system –

Wheezing that is noted on auscultation of the lungs, especially after exercise, is suggestive of exercise-induced bronchoconstriction. The athlete also may have a history of exercise-related cough or chest tightness.

Production of chest pain by applying pressure over the sternum while the athlete is in the supine position is characteristic of costochondritis, a common condition in adolescents that need not exclude them from participation but should be distinguished from cardiovascular causes of chest pain.

Abdomen –

Organomegaly is a disqualifying condition for contact sports. Having a single kidney also has been considered to be a disqualifying condition. However, review of the literature and data from the National Pediatric Trauma Registry from 1995 to 2001 suggests that activities other than contact sports, such as cycling, may be more risky for individuals with a single kidney. Between 1995 and 2001, there were 813 renal injuries in children (mean age 10.3 years), 28 of which resulted in nephrectomy; only seven of these occurred during sports participation or recreational activities: three during equestrian activities, two in sledding, one in skiing, and one in rollerblading; none occurred during contact sports. In light of these studies, the author recommends that youth with a single kidney can participate in contact sports.

Genitourinary –

Boys with an undescended testicle can participate in contact sports if they wear a protective cup. Further urologic evaluation is indicated to determine the proper etiology and management of the undescended testis.

Maturation –

Tanner stage assessment of sexual maturity can be useful in helping athletes to choose a sport in which he or she is likely to succeed. Athletes whose small size or maturational immaturity put them at a disadvantage in sports where size and strength are critical to performance can be encouraged to participate in other sports. No data support the recommendation that teens below the second or third stage of pubertal development avoid contact sports, or that those playing contact sports be segregated according to early, middle, or late puberty to reduce the risk

of injury. In fact, injury rates during sports participation increase with increasing age and pubertal maturation .

LABORATORY TESTING –

Routine laboratory testing is not recommended as part of the preparticipation physical examination in the absence of symptoms. State regulations that require blood and urine testing as part of the PSE are antiquated. Most of the positive screening tests are false positives because the conditions being tested for have a low prevalence in the young, athletic population. As an example, urine testing by dipstick for protein, blood, and glucose was performed as part of the preparticipation sports assessment of 701 students. Proteinuria was detected in forty students and glucosuria in one. Follow-up testing with first-voided morning urine specimens and glucose tolerance test was normal in all students.

Measurement of hemoglobin is not recommended for athletes who receive regular health maintenance care and have no symptoms of anemia. However, it may be indicated for teenagers who do not have ongoing medical care. In addition, some experts advocate screening menstruating female athletes for iron deficiency, especially if they run long distance events. However, empiric iron therapy may be the most cost-effective approach to preventing iron deficiency in healthy female athletes. Finally, pseudoanemia can be misdiagnosed as anemia in highly trained aerobic athletes who have reduced hematocrit but normal oxygen carrying capacity because of intravascular volume expansion from chronic aerobic training.

STRENGTH EVALUATION –

Isokinetic or isotonic equipment to assess for muscle weakness, especially quadriceps and hamstring weakness or asymmetry, is used in some settings. This testing may be reasonable if the equipment is available to the athletes at no extra cost and if it is used to evaluate the recovery of athletes with previous injuries. Athletes with previous injuries and with identified asymmetry in strength and flexibility on specific directed testing of the lower extremities may have an increased risk of injury to either extremity during the season. However, the etiology of that increased risk, in terms of physiologic factors, has not been established. The rate of injury can be reduced with rehabilitation of previous deficits. However, the utility for screening all athletes with this equipment compared to the history and physical examination has not been established. The author recommends using history and physical examination to screen for residual of previous injuries that would prevent sports participation. Again, however, the screening PSE, as described, has not been shown to predict future injuries.

NONINVASIVE CARDIOVASCULAR EVALUATION –

In the United States, cardiac ultrasound, electrocardiography, and graded exercise testing are not recommended as routine screening methods for detection of cardiovascular disease in large groups of athletes as part of the PSE. This recommendation is based upon practical and cost-efficiency considerations, given the low prevalence of the cardiovascular lesions that cause sudden death (5 per 100,000 young athletes), the low rate of sudden death in the athletic community (between 10 to 25 sports-related sudden deaths per year in the United States), and the large number of athletes who would need to be screened (200,000) to detect one who would actually die. In addition, the use of echocardiography as a screening tool would require consistency of interpretation. The potential for a large number

of false positive readings, requiring more extensive testing, unnecessary anxiety on the part of the patient and family, and time away from sports, particularly for athletes without access to a pediatric cardiologist, is another risk to widespread use of the echocardiogram as a routine screen. The author does not support the use of echocardiograms in the context of the PSE.

The athlete should have further evaluation if cardiovascular abnormalities are identified or suspected on the basis of the history and physical examination. The cardiovascular evaluation may include an electrocardiogram, Holter or event capture monitor, echocardiogram, and a maximum stress test. If the evaluation is otherwise normal and the athlete has no symptoms during Holter or event monitoring, he or she should return to exercise with the monitor, to see if an event can be captured during exercise. Invasive electrophysiologic testing should be considered in athletes with syncope in whom no other cause is found. The tilt table test is too nonspecific to be recommended for all subjects with these complaints.

CONDITIONS DETECTED DURING PREPARTICIPATION EVALUATION –

Few students are restricted from sports participation on the basis of the preparticipation evaluation. As described above, most of the conditions that affect sports participation are detected by the history. Musculoskeletal complaints, especially regarding the knee, are most common, followed by cardiovascular and neurologic complaints (eg, headache and dizziness after head trauma). In several large studies 5.6 to 8 percent are referred for further evaluation and 0.3 to 1.3 percent are restricted from participation. Conditions that restricted athletic participation in these studies included:

- Knee instability
- Scoliosis
- Femur fracture
- Elbow dislocation
- Ventricular arrhythmia
- Congenital heart disease
- Recurrent concussion
- Abdominal mass
- Single testicle.

RECOMMENDATIONS FOR SPORTS PARTICIPATION –

After the examination, the athlete should be given full clearance for participation, clearance to participate with limitations, or exclusion from participation pending further evaluation. The examining clinician can advise the athlete regarding safe sports in which to participate.

Restrictions to participation should be discussed in detail with the athlete, the athlete's parents, and the coach to minimize the likelihood of misinterpretation. The risks of continued participation must be discussed in the context of the medical problem and the athlete's chosen sport. The plan for further evaluation and treatment also should be discussed.

Similarly, limitations to participation must be discussed in detail with the athlete, parents, and coach. Athletes with Osgood-Schlatter disease, for example, can participate if they wear protective padding and are involved in a rehabilitation

program. Children and adolescents with diabetes mellitus or exercise-induced bronchoconstriction can participate with proper pre-exercise medication. Sports can be classified according to the static and dynamic cardiovascular load or by the level of contact with other athletes. These classifications help the clinician in advising athletes regarding appropriate sports in which to participate. The above recommendations are guidelines that should be individualized for each athlete. The clinician's recommendation to play after diagnosis of a medical or musculoskeletal problem should be made in the context of the age and maturity of the patient, the severity of the injury, the sport activity, the importance of the upcoming event to the athlete (eg, a state championship game versus a preseason scrimmage), and the sequelae if the athlete is injured further. The health of the athlete is the overriding priority. Athletes have legal recourse to seek the right to participate in a sport against medical advice. In these circumstances, the clinician should document in the medical record the recommendation to avoid participation and that this recommendation was discussed with the athlete and the athlete's parents. Some clinicians suggest requesting that the parents and athlete sign a document describing these discussions.

Prehypertension is defined as Systolic and/or Diastolic BP \geq 90th percentile but $<$ 95th percentile, OR if BP exceeds 120/80 mmHg even if $<$ 90th percentile. Hypertension is defined as either systolic and/or diastolic BP \geq 95th percentile measured upon three or more occasions. The cuff size should be carefully matched to the size of the patient's arm to avoid inaccurate measurements. * To facilitate staging of hypertension for this patient, the calculated threshold for stage II hypertension is displayed above.

- Stage I hypertension is defined as either Systolic BP or Diastolic BP between the 95th percentile and the 99th percentile plus 5 mmHg.
- Stage II hypertension is defined as either Systolic BP or Diastolic BP greater than the 99th percentile plus 5 mmHg.

The adult thresholds for defining hypertension categories are:

- Prehypertension: systolic 120-139 mmHg or diastolic 80-89 mmHg
- Stage 1 Hypertension: systolic 140-159 mmHg or diastolic 90-99 mmHg
- Stage 2 Hypertension: systolic \geq 160 mmHg or diastolic \geq 100 mmHg

Children and adolescents whose BP exceeds 120/80 mmHg are considered prehypertensive even if the blood pressure is $<$ 90th percentile¹. In addition, we suggest that children and adolescents whose BP exceeds the above thresholds be categorized according to the adult criteria cited above.

In this calculator, the subject's blood pressure percentiles are based on age and height percentile.

References

- 1) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- 2) LMS Parameters for Boys: Height for Age. National health and nutrition

survey (NHANES), CDC/National Center for Health Statistics. See data table below.

Prehypertension is defined as Systolic and/or Diastolic BP \geq 90th percentile but $<$ 95th percentile, OR if BP exceeds 120/80 mmHg even if $<$ 90th percentile. Hypertension is defined as either systolic and/or diastolic BP \geq 95th percentile measured upon three or more occasions. The cuff size should be carefully matched to the size of the patient's arm to avoid inaccurate measurements.

* To facilitate staging of hypertension for this patient, the calculated threshold for stage II hypertension is displayed above.

- Stage I hypertension is defined as either Systolic BP or Diastolic BP between the 95th percentile and the 99th percentile plus 5 mmHg.
- Stage II hypertension is defined as either Systolic BP or Diastolic BP greater than the 99th percentile plus 5 mmHg.

The adult thresholds for defining hypertension categories are:

- Prehypertension: systolic 120-139 mmHg or diastolic 80-89 mmHg
- Stage 1 Hypertension: systolic 140-159 mmHg or diastolic 90-99 mmHg
- Stage 2 Hypertension: systolic \geq 160 mmHg or diastolic \geq 100 mmHg

Children and adolescents whose BP exceeds 120/80 mmHg are considered prehypertensive even if the blood pressure is $<$ 90th percentile¹. In addition, we suggest that children and adolescents whose BP exceeds the above thresholds be categorized according to the adult criteria cited above.