

ULG, FACULTE DE MEDECINE

Pathologie pulmonaire Masters en médecine 2° cycle

Introduction aux cliniques de pédiatries

Professeur Oreste Battisti

Plan

- La Sémiologie pulmonaire :
- aspects cliniques et paracliniques, notamment les fonctions respiratoires
- L'Adaptation néonatale après la vie foetale
- Les détresses respiratoires néonatales, y compris les cardiopathies à révélation néonatale
- La toux et les corps étrangers
- Les détresses respiratoires de l'enfant classées par ordre topographique, y compris la crise d'asthme
- L'asthme et Les allergies respiratoires
- Les infections respiratoires
- La tuberculose
- La mucoviscidose

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

L'échographie en 1° a permis de faire une analyse sémiologique de l'appareil respiratoire avant la naissance, bien que cette méthode soit complétée par la résonance magnétique nucléaire.

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.

Le développement pulmonaire anténatal est surtout qualitatif, avec l'intervention d'hormones (corticoïdes : effet stimulant ; insuline : effet freinant) sur la synthèse du surfactant. Sur le plan histologique, trois paramètres paraissent importants : les mouvements respiratoires (bien que l'enfant soit en apnée 90 % du temps), la production alvéolaire du liquide alvéolaire et un environnement péri thoracique à basse pression (grâce à la présence du liquide amniotique).

Sur le plan quantitatif, le poumon ne représente « que » 1% du poids corporel.

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 35è 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.

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

L'étude des gaz du sang artériel montre une hypoxémie d'intensité variable avec souvent acidose métabolique (BE à -8 ou plus) ou respiratoire ($p\text{CO}_2 > 55 \text{ mmHg}$).

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 coeur 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 tomодensitométrie 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).

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.

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 [1]. 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 [2]. Interpretation of arterial blood gas analyses, exercise testing, and measurements of control of breathing are discussed separately. (See "Oxygenation and mechanisms of hypoxemia", see "Overview of aerobic exercise testing in children and adolescents" and see "Control of ventilation").

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 (show figure 1). 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) [3] .

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

www.thoracic.org/sections/publications/statements/index.html.

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 [1] .

Interpretation – The interpretation of spirometry depends upon which parameters are affected ([show table 1](#)). 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 [4] .

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. ([See "Lung volume measurement" below](#)).

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 ([show figure 2](#)). Obstructive defects are portrayed by scooping of the descending limb of the curve ([show figure 3](#)), 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. ([See "Flow-volume loops"](#)).

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). ([See "Evaluation and diagnosis of chronic asthma in children younger than 12 years"](#)).

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. ([See "Bronchial challenge tests" below](#)).

Although the benefit of routine PFT in children with uncomplicated asthma has not been firmly established in the literature [6], it is recommended by the NAEP [1]. 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 [7].

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" [4,8,9] . 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 [10] , 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 ([show table 2](#)) 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 [1] . The use of PEFr monitoring in asthma is discussed in detail separately. (See "[Evaluation and diagnosis of chronic asthma in children younger than 12 years](#)" and see "[Peak expiratory flow rate monitoring in asthma](#)").

Low-cost electronic hand-held spirometers that measure FEV1 and PEFr are now available for use in the home setting [11-14] . 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 [1,15] . 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 [1,15] .

- Methacholine challenge – 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 [16] . In this test, the methacholine concentration at

which wheezing is noted is defined as PCwheeze [17] .

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.

- Exercise challenge – 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). (See "Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents").

- 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. (See "Evaluation and diagnosis of chronic asthma in children younger than 12 years").

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 [4] .

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). (See "Peak expiratory flow rate monitoring in asthma").

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 ([show figure 1](#)). (See "[Diffusion capacity measurement](#)" below).

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 ([show figure 1](#)). 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 ($P1V1 = P2V2$), 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 ([show figure 1](#)).

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 [15].

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 ([show table 1](#)). 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_Emax 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 [18] . (See "Clinical features and diagnosis of Duchenne and Becker 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 [19] . Technical standards and reference data differ from those used for older children and adults; age-specific standards must be used [20] . The advent of interactive software for incentive spirometry may facilitate performance of spirometry in preschool children [21] .

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 (Rrs) is the most commonly evaluated, and can be assessed by whole body plethysmography, the interrupter technique [20] , or the forced oscillation technique [20,22,23] . None of these measurements is widely available. The uses and limitations of current techniques are reviewed in a statement by the American Thoracic Society (www.thoracic.org/sections/publications/statements/index.html) [20] .

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 [24] . 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.

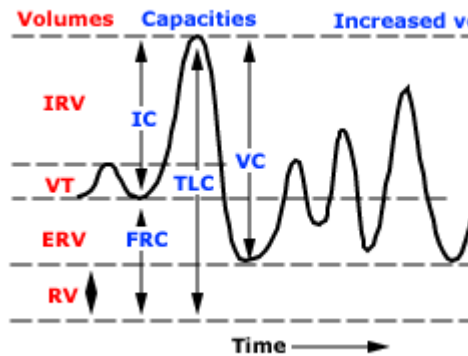
GRAPHICS

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

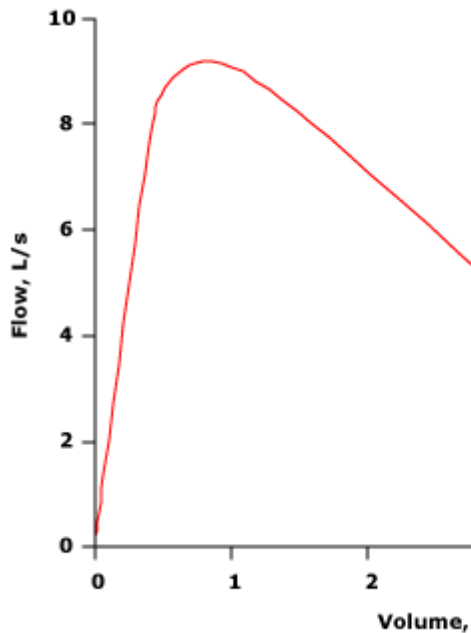
GRAPHICS

Lung volumes and capacities



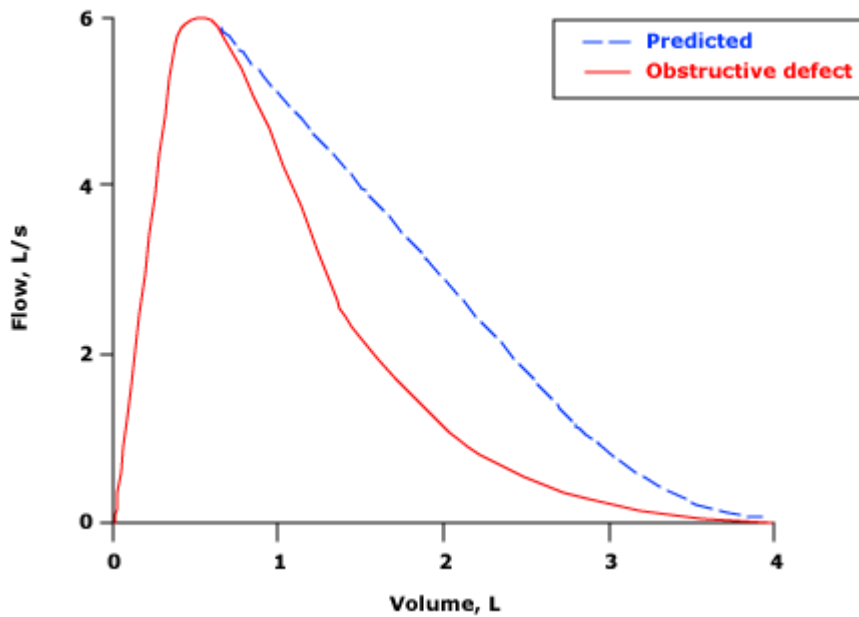
These are boundaries of lung volume within which tidal volume can vary. A lung capacity is a combination of more than one lung volume. TLC for example, is the combination of FRC plus IC (or the combination of RV, ERV, VT and IRV). The TLC, FRC, and RV provide the most useful information about the physiology 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.

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.

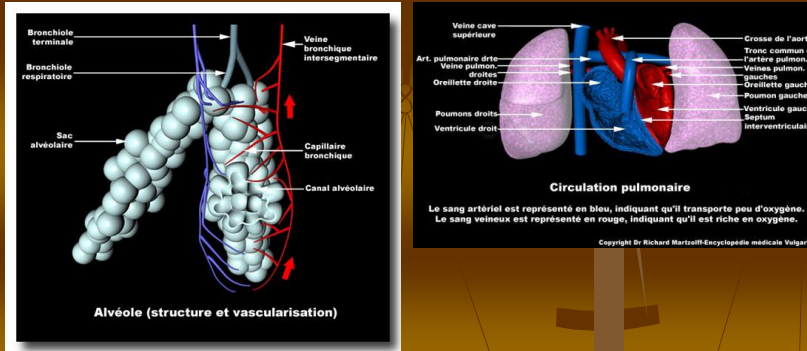
Guide for pulmonary function interpretation

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 Pediatrics* 2003; 5:211. Copyright © 2003 Cliggott Publishing Group.

La respiration pulmonaire et la respiration cellulaire



**Tout organe doit recevoir et éliminer des métabolites
Nécessaires et produits par le métabolisme de base**

Sémiologie cardio-respiratoire:

Les fonctions organiques

- **La respiration cellulaire** = apport d'O₂ et élimination de CO₂, à travers des membranes;

Grâce à une macro puis une microcirculation artério-veineuse

- **La respiration pulmonaire** = idem + passage des voies aériennes et fonctionnalité du sac alvéolaire → Capacité Résiduelle Fonctionnelle.

Grâce à une micro puis une macro circulation veino-artérielle.

- **Poids du poumon** = 0.8 à 1 % du poids corporel;
- **Poids du myocarde** = 0.4 % du poids corporel;
- Volume circulant = 80 cc/kg
- CRF = 40 – 60 ml/kg

Fréquence respiratoire

Age	Normale	Tachypnée
nouveau-né	30-50	> 60
nourrisson	20-40	> 50
jeune enfant	20-30	> 50
> 5 ans	15-20	> 30

L'ADAPTATION CARDIO-CIRCULATOIRE à la VIE EXTRA-UTERINE

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.

Synthèse

- 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)

Canal artériel

- maintenu ouvert par :
 - ◆ prostaglandines (PGE₂) avec synthèse locale et placentaire +catabolisme pulmonaire
 - ◆ PO₂ faibles (< 40mmHg)
 - ◆ préparation anatomique à la fermeture à la naissance (coussinets musculaires)

par épaissement de la média)

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 vasodilatrices (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.

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).

scores

Item	0	1	2
FC	0	< 100	> 100
Tonus musculaire	Absent	Flexion présente	Activité normale
Réactivité (par exemple lors des aspirations)	Aucune	Grimace	Normale
Respiration	Absente	Irrégulière	Normale
Couleur	Bleue ou pâle	Corps rose ; extrémités bleues	Tout rose

Les deux premiers problèmes que le nouveau-né devra résoudre en urgence et réussir sans faille sont :

- son démarrage ventilatoire,
- et son adaptation circulatoire, couple indissociable.

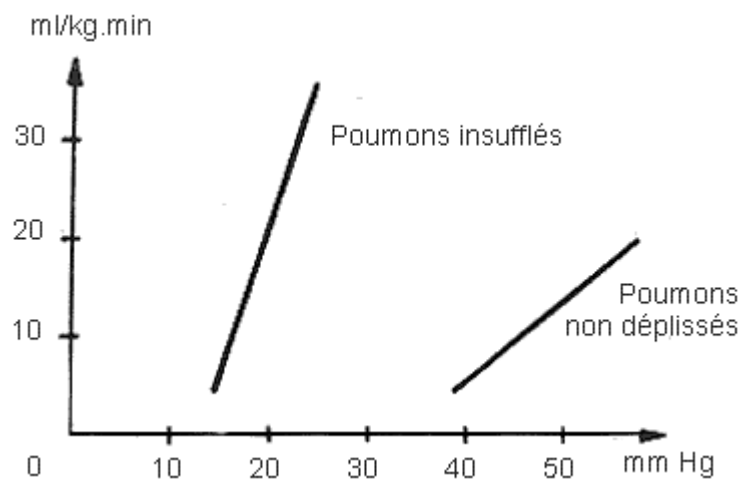
Son aération pulmonaire doit être rapide et durable associée à la chute des résistances capillaires pulmonaires.

Pour réussir une aération rapide de son poumon, le nouveau-né doit posséder une maturité pulmonaire suffisante, une commande ventilatoire en bon état, un appareil musculaire normal. **La maturité pulmonaire anatomique et biochimique** n'est bien établie qu'après 35 semaines d'aménorrhée après la phase de maturation alvéolaire permettant le maximum d'échanges gazeux entre l'alvéole et le sang des capillaires. **Le liquide pulmonaire**, sécrété dès la 17^e semaine,

excrété pour la plus grande partie dans la cavité amniotique et réabsorbé pour l'autre part par les lymphatiques et les capillaires pulmonaires, favorise le développement des alvéoles pulmonaires à partir des structures initiales.

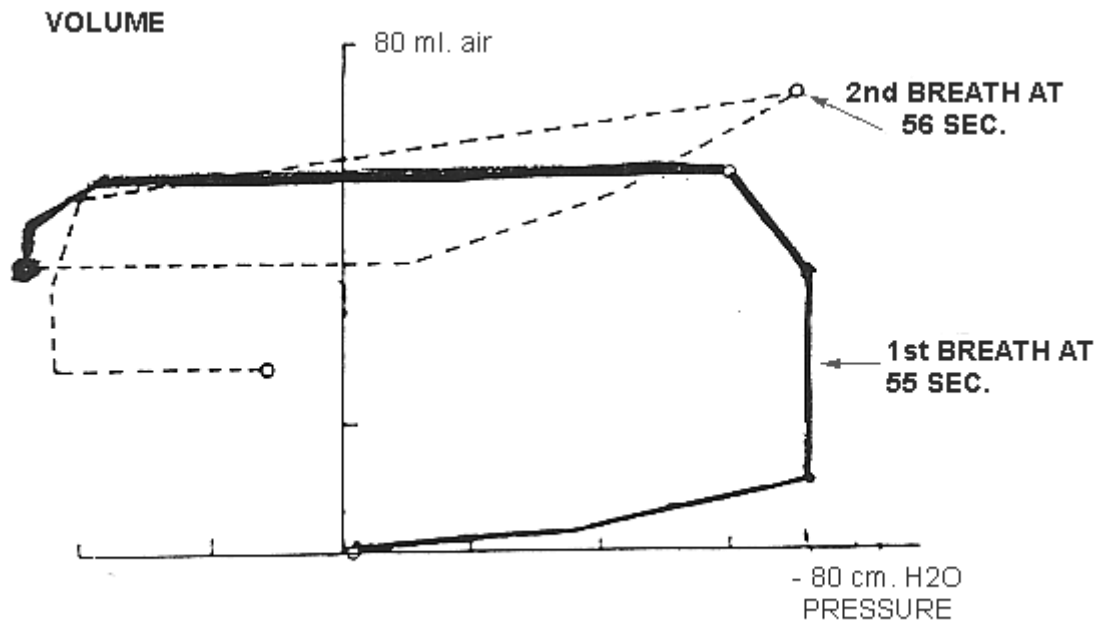
A la naissance, après l'expulsion du liquide alvéolaire par les voies aériennes favorisée par la compression thoracique, l'aération rapide des poumons se fait grâce à **l'ouverture du "parachute pulmonaire"** sous l'influence des stimuli physiques et gazométriques. Cette inflation pulmonaire permet **l'érection des capillaires pulmonaires** et **la chute des résistances pulmonaires** qui entraîne immédiatement un afflux de sang au poumon (figure 1).

Figure 1 : La quantité de sang qui traverse les poumons est beaucoup plus grande lorsque les alvéoles sont pleins d'air à pression circulaire égale.



Les dépressions nécessaires pour ouvrir les alvéoles pulmonaires à la première inspiration sont importantes. En effet, en ventilation spontanée le nouveau-né doit développer des dépression de -40 à -70 cm d'eau pour faire entrer dans son poumon un volume courant de gaz d'environ 30 ml. Il existe une pression d'ouverture pour faire parvenir le gaz dans l'alvéole et ce n'est que lorsque cette pression critique est atteinte que l'air peut pénétrer dans les alvéoles (figure 2).

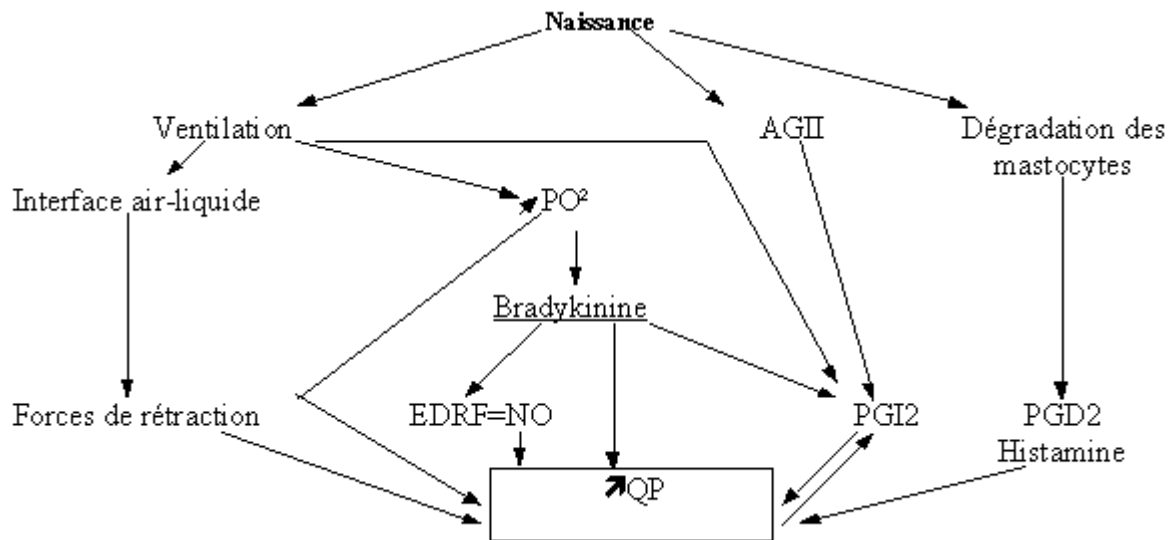
Figure 2 : Courbes pression-volume, lors des deux premiers mouvements ventilatoires. (Tiré de Karlberg et Cole, 1962).



Cette physiologie est nécessaire à connaître pour la réanimation du nouveau-né en salle de travail ou il faudra, au cours des premières insufflations, savoir appliquer des pressions positives souvent supérieures à la pression dite de "sécurité" de 30 cm d'eau. Cette inflation pulmonaire provoque immédiatement l'érection des capillaires pulmonaires.

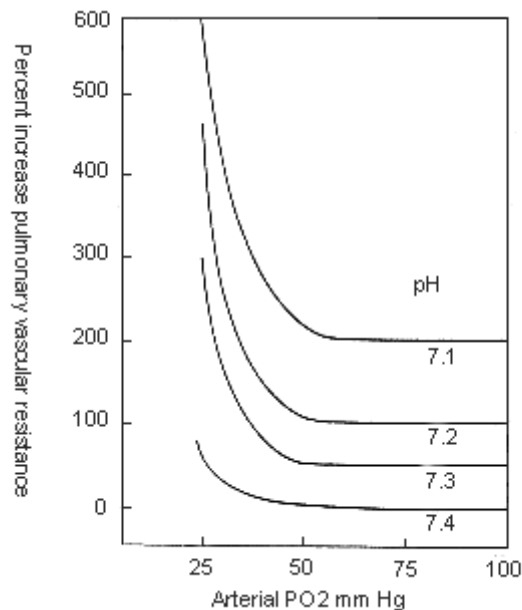
La sécrétion de substances vasodilatatrices locales : histamine, prostaglandines, angiotensine, bradykinine et monoxyde d'azote (NO) favorise l'ouverture de ces capillaires pulmonaires et les maintient ouverts (figure 3).

Figure 3 : Chute des résistances pulmonaires : les différents facteurs mis en jeu (AGII : angiotensine II ; EDFR : endothélial-relaxing factor ; PG : prostaglandine ; QP : débit pulmonaire).



La bonne oxygénation et la baisse immédiate de la capnie favorisent la vasodilatation capillaire, alors que l'acidose, quelle soit respiratoire ou métabolique, ainsi que l'hypoxie provoquent une vasoconstriction pulmonaire et le retour en circulation foetale (figure 4).

Figure 4 : Rôle de l'hypoxie et de l'acidose sur les résistances pulmonaires.
(D'après Rudolph A. M., J. clin. invest. 1966)

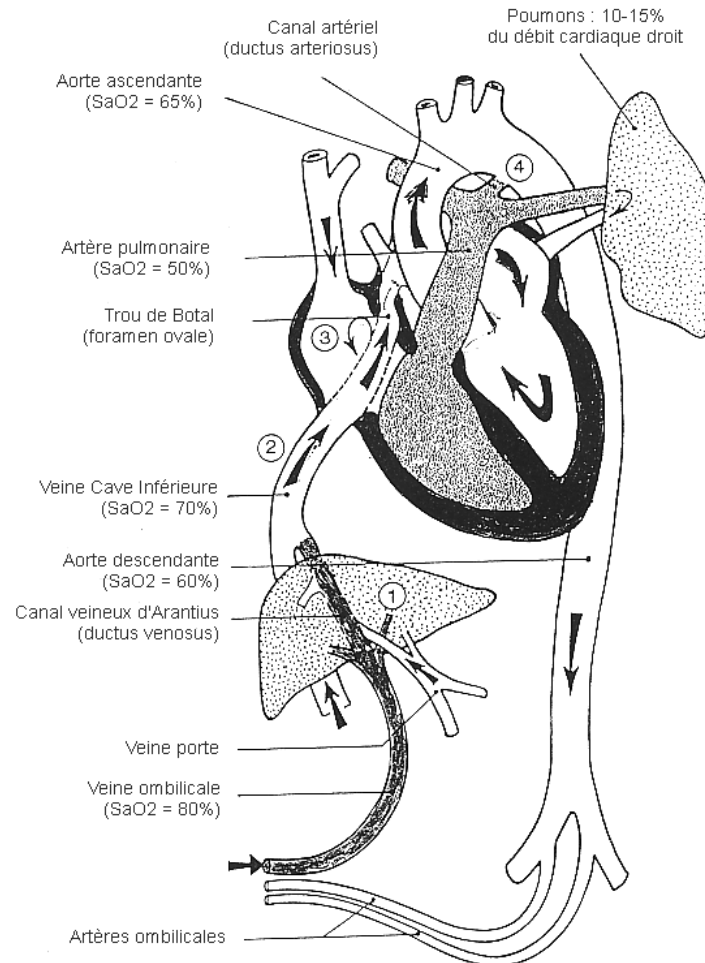


En cas d'asphyxie périnatale il faudra donc aider à l'inflation pulmonaire et lutter en premier lieu contre l'HYPOXIE et l'ACIDOSE par la prise en charge ventilatoire et l'oxygénation.

L'adaptation cardiovasculaire se produit en même temps que la mise en route ventilatoire afin de réaliser rapidement une circulation de type "adulte" après une phase transitionnelle :

circulation pulmonaire à basse pression, **circulation systémique** à haute pression.
 Immédiatement après la section du cordon, le débit du ventricule gauche doit doubler, les résistances systémiques s'élèvent et le myocarde doit s'adapter à ce surcroît de travail. C'est la libération massive de catécholamines pendant l'accouchement qui permet cette adaptation.
 La circulation foetale est résumée sur la figure 5.

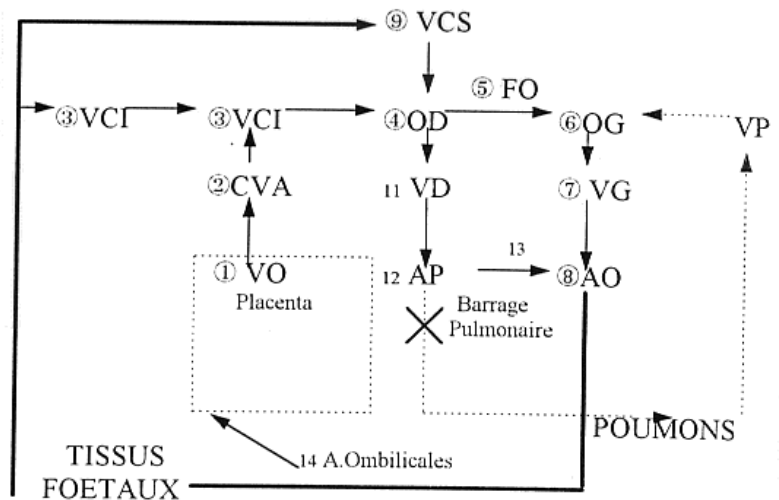
Figure 5



A la naissance les deux circulations se mettent en série avec la circulation pulmonaire à faible pression et la circulation systémique à forte pression. Il y a d'abord une circulation transitionnelle avec inversion des flux dans le CA et fermeture fonctionnelle du Foramen Ovale à cause de l'augmentation de pression dans l'oreillette gauche du fait du retour veineux pulmonaire puis une circulation Adulte après fermeture définitive des 2 schunts.
 Les deux modes de circulation sont résumés sur la figure 6

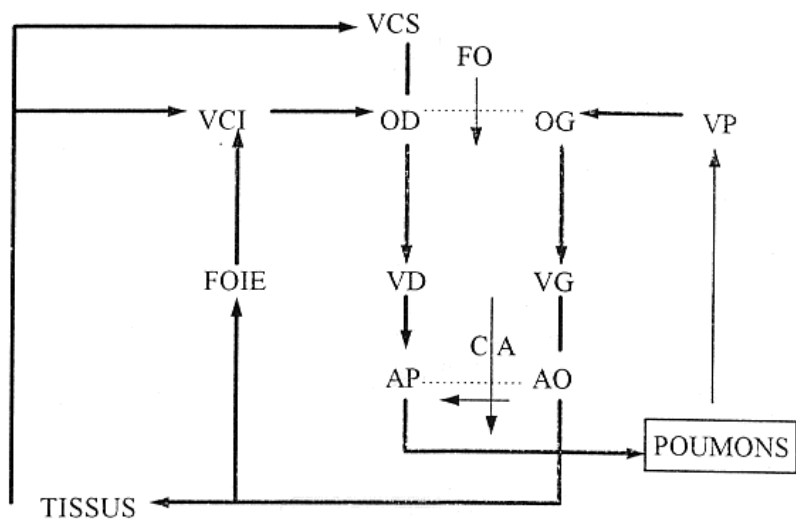
Hémodynamique foetale

1. VO = veine ombilicale
2. CVA = canal veineux Arantuis
3. VCI = veine cave inférieure
4. OD = oreillette droite
5. FO = foramen ovale
6. OG = oreillette gauche
7. VG = ventricule gauche
8. AO = aorte
9. VCS = veine cave supérieure
11. VD = ventricule droit
12. AP = artère pulmonaire
13. CA = canal artériel
14. A. ombilicales



Hémodynamique Néonatale

- Ouverture du poumon
- Erection des capillaires pulmonaires
- Diminution des résistances pulmonaires
- Retour VP : veines pulmonaires
- OG : Fermeture du foramen ovale FO
- VG - Aorte
- Inversion du shunt puis fermeture CA
- Tissus - VCI + VCS ®
OD ® VD ® AP ®
Poumons ® VP



2 circulations en série :

- Circulation pulmonaire à faible pression
- Circulation systémique à forte pression

Fermeture des 2 shunts :

- Foramen Ovale
- Canal artériel

Toutes ces modifications se produisent immédiatement à la naissance :

- expulsion du liquide alvéolaire
- inflation pulmonaire
- chute des résistances capillaires pulmonaires grâce à leur vasodilatation
- adaptation du coeur gauche et de la pression artérielle

Ces changements doivent être **DURABLES** pour obtenir une bonne adaptation à la vie extra-utérine. **L'aération pulmonaire doit rester correcte** et l'enfant ne doit pas refermer ses poumons à chaque expiration. C'est grâce au film liquidien qui tapisse les alvéoles et en particulier au **SURFACTANT** qu'il contient, que le nouveau-né peut maintenir correctement ses alvéoles ouvertes en fin d'expiration et garder un volume résiduel. Le surfactant pulmonaire est synthétisé par les pneumocytes de type II. Après la 35^e semaine sa synthèse est assurée par la **LECITHINE-SYNTHEASE**, enzyme stable et résistante. Par contre entre 22 et 35 semaines sa synthèse est assurée par une **METHYL-TRANSFERASE** qui est plus fragile ; cet enzyme peut être inhibée par l'asphyxie, l'hypothermie, l'hypoperfusion pulmonaire, l'oedème pulmonaire. Le surfactant peut donc être insuffisamment fabriqué à cause d'une immaturité des pneumocytes ou désorienté ou détruit par un "**stress néonatal**". Ce surfactant est constitué d'un mélange de phospholipides dont le composé principale est la dipalmitoyl phosphatidyl choline et de protéines qui favorisent son étalement et son orientation à la surface des alvéoles. **Son rôle principal est de diminuer la tension superficielle, de permettre la création du volume résiduel pulmonaire, d'éviter les atélectasies à l'expiration, l'exsudation et l'oedème donc la création des membranes hyalines.** Sa production est accélérée par les **glucocorticoïdes** et les hormones thyroïdiennes, base du **traitement préventif** de la maladie des membranes hyalines du prématuré. En cas de détresse respiratoire chez un prématuré le surfactant de remplacement doit être administré très rapidement dans une sonde d'intubation pour éviter la formation des membranes hyalines source principale d'insuffisance respiratoire néonatale du prématuré.

L'état circulatoire doit aussi rester stable et se maintenir sur un modèle adulte. Toute hypertension artérielle pulmonaire, vasoconstriction capillaire pulmonaire qui entraîne des pressions des cavités droites supérieures aux pressions gauches systémiques, entraînera en effet un **Retour à la Circulation Foetale (RCF)** avec shunts droit-gauche au niveau du foramen ovale et du canal artériel. L'hypoxémie sera alors majeure. Cet accident (RCF) se rencontre fréquemment au cours des détresses respiratoires du nouveau-né.

La Thermorégulation : est le troisième problème à résoudre pour le nouveau-né.

- **La Thermolyse foetale** se fait par le débit placentaire qui est un échangeur thermique. La température du fœtus est supérieure à celle de sa mère de 0,3 à 0,8°C.

- **A la naissance, la thermolyse** va être très importante. Le nouveau-né arrive mouillé, son rapport surface corporelle/poids est élevé et ses pertes par évaporation, radiation, conduction, convection, se font rapidement et doivent être évitées. Il est très sensible au froid : un nouveau-né nu et exposé à 24°C baisse sa température de 0,25°C par minute s'il n'est pas soumis à une ambiance lui délivrant une température proche de sa température de neutralité thermique de 32°C (nouveau-né à terme), 35°C (prématuré), 22°C (adulte).

- **La thermogénèse** est possible au pris d'une dépense énergétique importante. Le nouveau-né ne possède que la thermogénèse chimique (sous la dépendance des catécholamines) pour produire de la chaleur. Celle-ci s'obtient à partir des stocks glycogéniques hépatiques et des graisses

brunes ; par contre, le nouveau-né n'a pas de thermogénèse musculaire (frissons ou exercice musculaire) car ses systèmes extra-pyramidal et pyramidal sont immatures.
- L'hypothermie est très délétère, elle entraîne hypoglycémie, vasoconstriction pulmonaire, baisse de la synthèse du surfactant et hémorragie péri ou intraventriculaire.

Conclusion :

C'est grâce à la meilleure connaissance de tous ces phénomènes d'adaptation que l'on peut comprendre les gestes de réanimation à faire en salle de travail au cas où le nouveau-né aurait des difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine ainsi que les grandes pathologies respiratoires du nouveau-né et leur prise en charge.

Sémiologie cardio-respiratoire: installation progressive des volumes pulmonaires

- Le surfactant
- Le liquide alvéolaire
- Les fibres élastiques
- Le développement du poumon: les sacs alvéolaires
- Les voies respiratoires: partie épithéliale et partie pariétale

$P = \frac{2T}{r}$
 $P = \frac{2 \times 50}{1}$
 $P = 100$

$P = \frac{2T}{r}$
 $P = \frac{2 \times 50}{2}$
 $P = 50$

P = pressure to inflate

Rôle des Catécholamines

Naissance → augmentation des catécholamines +++

- Adaptation circulatoire systémique
 - ↓ P Ao, contractilité du VG
- Adaptation ventilatoire
 - réabsorption du liquide alvéolaire
- Effet sur la circulation pulmonaire

Le pic des catécholamines observé à la naissance engendre les effets sur le myocarde, sur le métabolisme, sur la thermogénèse, et fait stopper la production du liquide alvéolaire. La prématurité, les beta-bloquants maternels, l'anesthésie maternelle péridurale ou générale sont tous des facteurs qui réduisent ce pic.

l'adaptation
cardio – vasculaire et respiratoire
à la naissance

	In utero	après
paO2 mmHg:	25-30	> 60
QO2 ml/kg/min:	6- 8	Idem
T apnée: 90%		< 20 %
Hb	+++ F	++ A1
Alimentation: type entérique, continue; composition: HC 60%, AA 30 %, L < 2 %		Type entérique, discontinue; composition: HC 50 %, AA 15%, L 30 %
Débit cardiaque: 3 l/m2		Idem
Débit pulmonaire: < 10 %		50 %

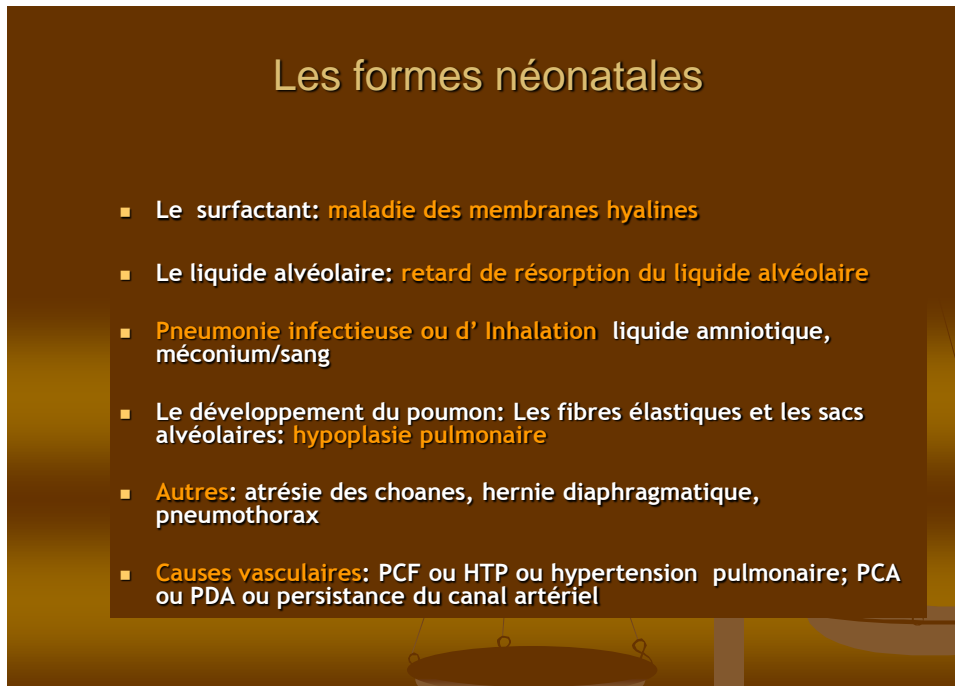
Ce tableau résume les différences importantes entre la vie intra-utérine et extra-utérine.

Les détresses respiratoires

$\text{PaCO}_2 > 65$ ou $\text{PaO}_2 < 100$ (< 60) sous FiO_2 100 (60) %

- **Définition:** polypnée-bradypnée, tirage, gémissement, saturation insuffisante; il peut s'y associer des signes de difficultés circulatoires.
- On peut les classer en **situations obstructives** ou en situations **restrictives**
- **Causes néonatales:** maladie des membranes hyalines, retard de résorption du liquide alvéolaire, pneumonie d'inhalation ou infectieuse. Hypertension pulmonaire. Autres cause plus rares.
- **Causes pédiatriques:**
 - toute obstruction significative: épiglottite, laryngite, crise asthmatiforme, bronchiolite, bronchite, trachéobronchite;
 - Toute restriction significative: pneumonie-pleurésie, ...

Détresses respiratoires du nouveau-né et les cardiopathies à révélation néonatale



Les formes néonatales

- Le surfactant: **maladie des membranes hyalines**
- Le liquide alvéolaire: **retard de résorption du liquide alvéolaire**
- **Pneumonie infectieuse** ou d' **Inhalation** liquide amniotique, méconium/sang
- Le développement du poumon: Les fibres élastiques et les sacs alvéolaires: **hypoplasie pulmonaire**
- **Autres**: atrésie des choanes, hernie diaphragmatique, pneumothorax
- **Causes vasculaires**: PCF ou HTP ou hypertension pulmonaire; PCA ou PDA ou persistance du canal artériel

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 à 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 à prendre avec le plus grand sérieux.

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 (³ 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 :

- 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.

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 PaO₂, de la PaCO₂ du PH sanguin, de la réserve alcaline.

Résultats :

- **l'hypoxémie** se juge en fonction de la fraction inspiratoire de l'oxygène (FIO₂ 21 à 100 %). Elle analyse la gravité de l'atteinte pulmonaire. La PaO₂ normale à terme sous une FIO₂ de 21 % est aux alentours de 90 mm de mercure. L'hypoxémie est considérée comme dangereuse pour une PaO₂, inférieure à 50 mm de mercure (7 KPA). Chez l'enfant prématuré la PaO₂ 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 SaO₂

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 pCO₂ normale est de 40 mm Hg (5 KPA) Au dessus de 60 à 65 mm Hg, elle fait discuter la prise en charge ventilatoire. Une pCO₂ 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, oxygène-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
<p>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 β Retour en circulation foetale + Troubles hémodynamiques</p>	<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 • Attention aux infections associées • Complications pneumothorax, hémorragies pulmonaires. 	<p>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 Dobutrex selon hémodynamique.</p>

<p>Retention de liquide alvéolaire</p> <p>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 dégageement des épaules. - Aspiration soigneuse en salle de travail. - Oxygénothérapie, ventilation assistée sous anesthésie. - NO SI RCF. - Antibiothérapie
<p>Collections gazeuses intra thoraciques</p> <p style="text-align: center;">=</p> <p>Pneumothorax</p> <p>Pneumomédiastin</p> <p>Pneumo péricarde</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nouveau-né ventilé au masque. • Rétention de liquide. Inhalation amniotique ou moeconiale. • Latence possible : détresse respiratoire s'aggravant brutalement. bradycardie. Apnée. Syndrome cave supérieur, ballonnement abdominal. • Hypercapnie et hypoxie brutale. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge ventilatoire oxygénation. - Exsufflation à l'aiguille. - Drainage pleural - Oxygénothérapie. - Calme.

	<ul style="list-style-type: none"> • Epreuve de la lampe. • Radiographie - poumons noir (incidence de Muller) - Poumon décollé de la paroi - Thymus volant, médiastin. cerné par un liseré gazeux 	
<p>Infections pulmonaires</p> <p>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</p> <p>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> <p>Retro micrognathisme Glossoptose Fente palatine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire + lutte. • Apnées obstructives et centrales 	<ul style="list-style-type: none"> - Décubitus ventral - Canule buccale ou si besoin intubation. Elle est souvent difficile (se servir d'une grande lame).

<p>Obstacles laryngés ou malformations glottiques ou sous glottique :</p> <p>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 	<ul style="list-style-type: none"> - Intubation si détresse respiratoire. - Traitement chirurgical. - Trachéotomie quelque fois nécessaire.
<p>Obstacles trachéaux</p> <p>Tumeurs Kystes neuro entériques Kystes bronchogéniques Anomalies arcs vasculaires Trachéomolacie</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 	<ul style="list-style-type: none"> - Intubation si nécessaire. - Traitement chirurgical.

2.3 Les causes chirurgicales

Etiologie - Physiologie	Particularités cliniques et paracliniques - Diagnostic	Traitement
<p>Hernies diaphragmatiques</p> <p>Brèche diaphragmatique laissant passer une partie des viscères abdominaux dans le thorax. 90% hernies gauches.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic anténatal par échographie. • Détresse grave, cyanose intense, thorax distendu immobile silencieux, du côté atteint. Bruits du 	<ul style="list-style-type: none"> - CI à la ventilation, au masque si diagnostic connu ou suspecté. - Ventilation sur tube. - Sonde gastrique en aspiration.

<p>Passage des viscères variables dans la chronologie de la grossesse. D'autant plus grave que plus précoce car hypoplasie pulmonaire</p>	<p>coeur déviés à droite si hernie gauche. Abdomen plat, 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proclive. - Voie d'abord, perfusion. - Intervention. - Réanimation post opératoire, difficile. Mortalité lourde.
<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. • Fausses 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. • Fausses routes. • Crise de ballonnement abdominal. • Troubles de ventilation. Atélectasies. • Transit oesophagien peut visualiser la fistule. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gavage. - Cure chirurgicale de la fistule.

	<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopie bronchique et oesophagienne. 	
Malformations pulmonaires Malformation adénomatoïde du poumon.	<ul style="list-style-type: none"> • Détresse respiratoire souvent bien supportée. • Abdomen normal. Diagnostic différentiel avec hernie diaphragmatique gauche. • Hyperclartés thoraciques avec abdomen sans préparation normal. 	- Intervention chirurgicale. - Lobectomie
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 brachiocéphaliques. 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)
1. **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.
1. **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 **myocardiopathie**, 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 diaphragmatique bloqué, associe une détresse respiratoire, une cyanose, une hépatomégalie avec à la radiographie un petit coeur 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 facilement réductibles par la Striadyne puis par la Digitaline et la Cordarone 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 vacularisation 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.

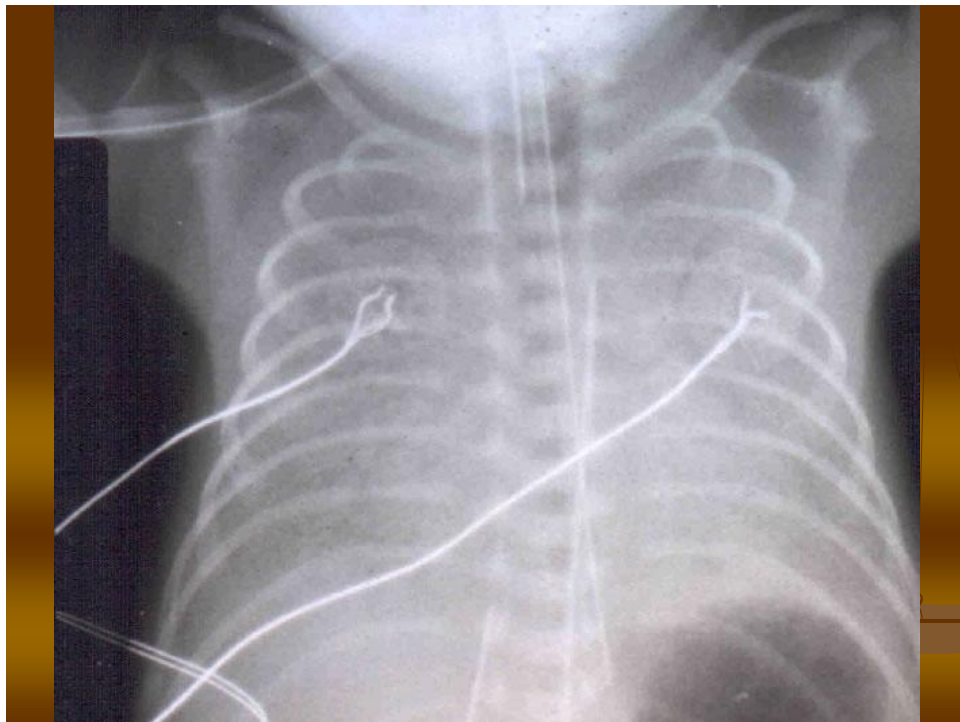
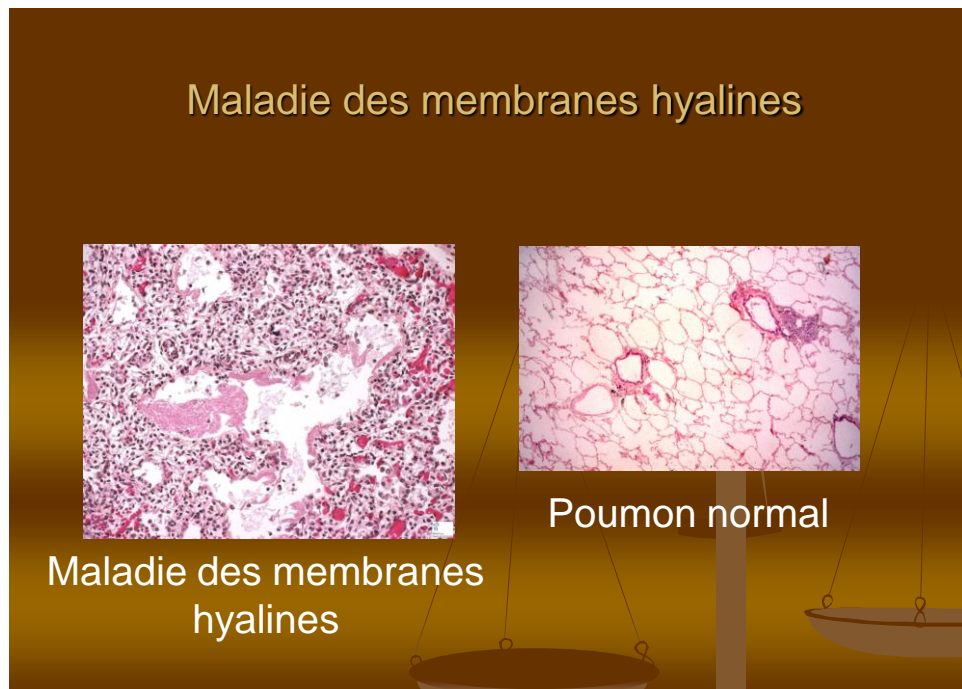
Chaque cause, a ses particularités et son traitement. Cependant, on peut dégager :

une prise en charge globale de l'enfant en insuffisance respiratoire.

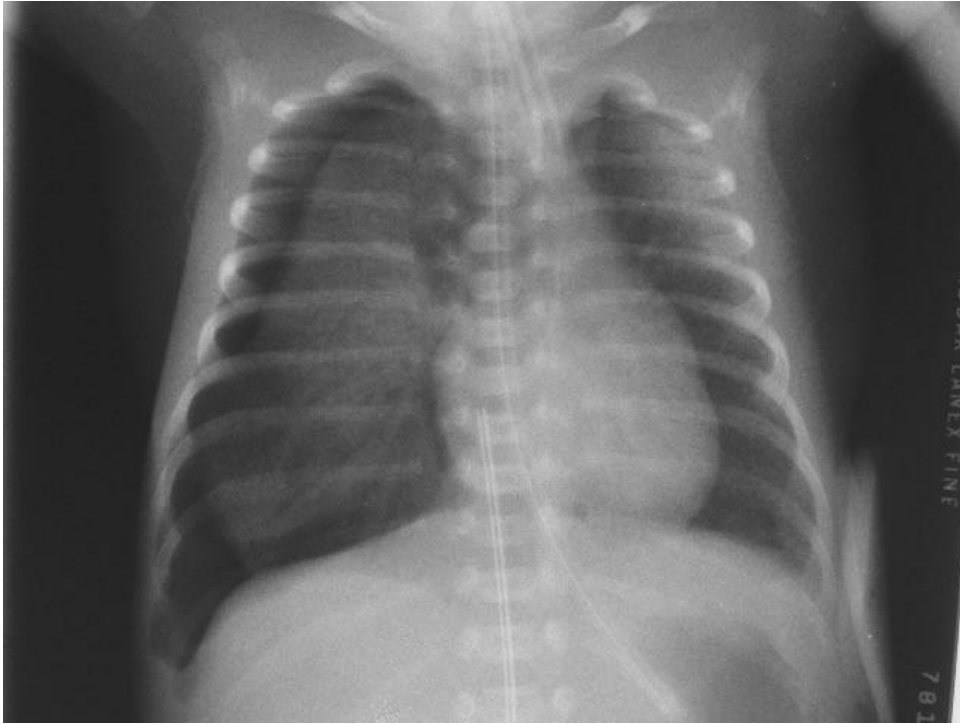
Répetons encore que **ces nouveau-nés sont très fatigués et très fragiles**. Ils utilisent toute leur énergie à respirer et **décompensent à la moindre stimulation**, donc dans toute leur prise en charge, il faudra beaucoup de **douceur, de confort et éviter tout stress**.

- 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 FIO₂ (Fraction Inspiratoire d'Oxygène), **soit avec une ventilation pharyngée et une pression de distension alvéolaire** (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 PaO₂ < 60 Torr sous une FIO₂ de 60% doit faire envisager la mise sous ventilation et sous pression distension alvéolaire.
- Une PaCO₂ > 60-65mm 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'oxygène-dépendance, 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}
 - Sa_{O_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.**



Le pneumothorax



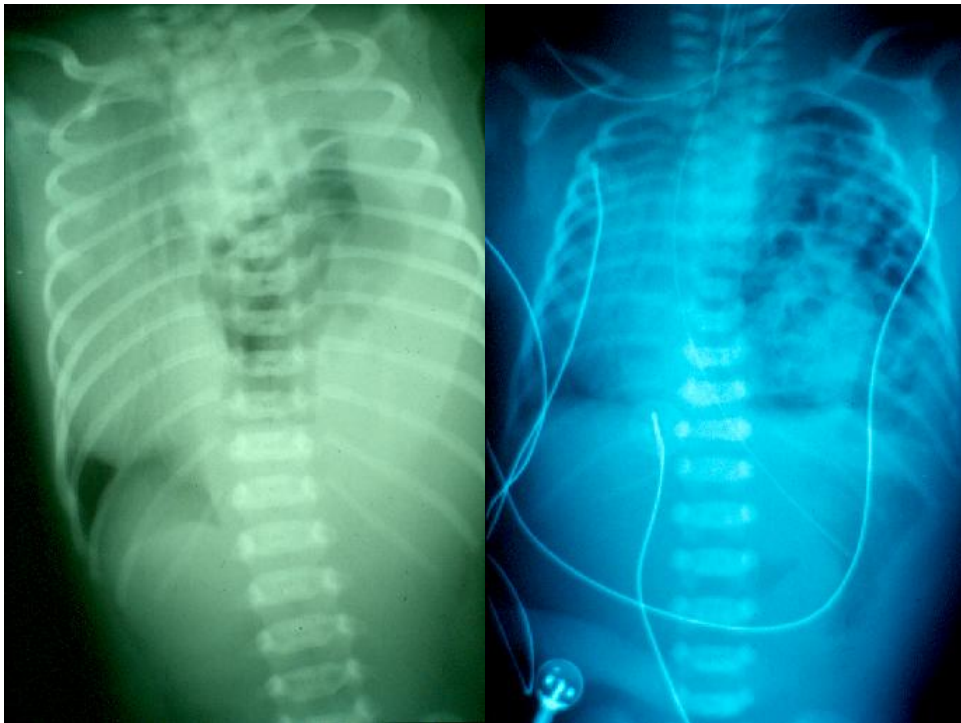
Le retard de résorption du liquide alvéolaire



L'inhalation de liquide amniotique méconial



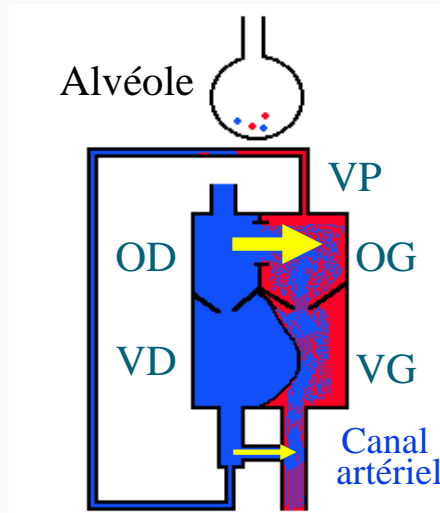
La Hernie diaphragmatique



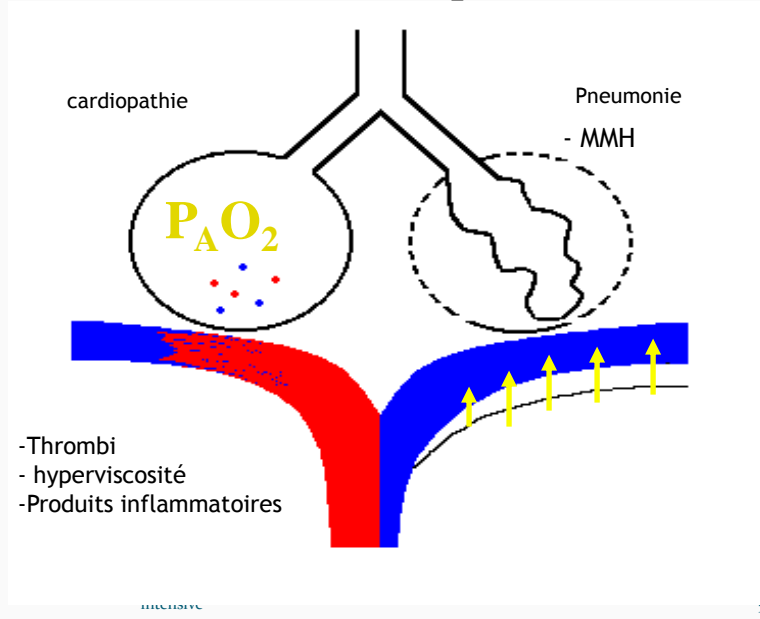
Le retour en circulation fœtale ou hypertension pulmonaire

Le Retour en « circulation fœtale »

HTAP ou PCF



Résistances vasculaires pulmonaires



Les détresses respiratoires de l'enfant

Les formes « pédiatriques »

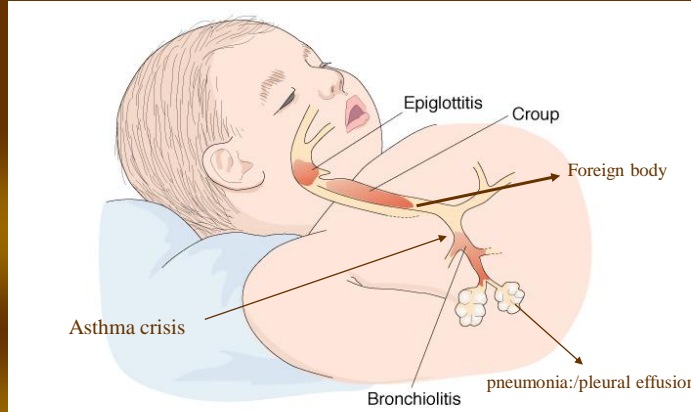
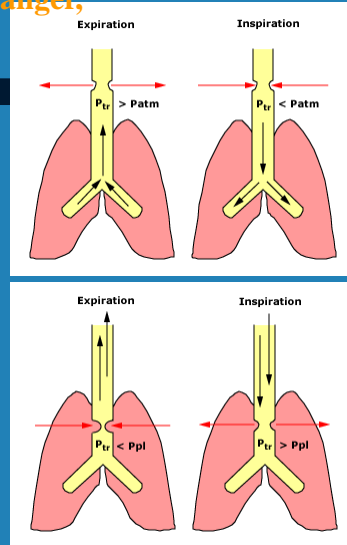
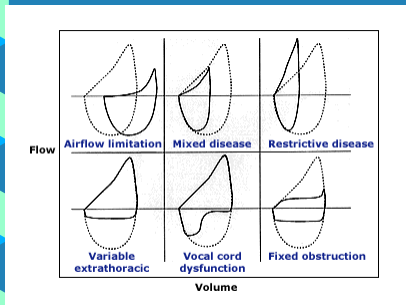


Figure 30-10 Location of airway obstruction in epiglottitis, acute laryngotracheobronchitis (croup), and bronchiolitis. (Courtesy of Carole Russell Hilmer, C.M.I.)

Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Port's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*, Seventh Edition.

Trachéomalacie, sténose sous-glottique, inflammation, corps étranger,



Prof O Battisti, détresses respiratoires

On peut citer les causes suivantes :

- L'Epiglottite
- Les Stridors et laryngites, y compris les formes sous glottiques
- La crise d'asthme
- La bronchiolite
- Le corps étranger dans les voies respiratoires ; ceci sera vu dans un chapitre séparé
- Les pneumopathies aiguës dyspnéisantes

Clinique → Orientation diagnostique

Modification de la fréquence respiratoire

- polypnée/tachypnée
 - origine pulmonaire ou cardiaque

Type de dyspnée

- dyspnée aux 2 temps (inspiration et expiration) : trachée et bronches
- dyspnée inspiratoire : origine laryngée
- dyspnée expiratoire : origine bronchique

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Respiration buccale Battements de ailes du nez



Prof O Battisti, détresses respiratoires

Flexibilité de la cage thoracique Fatigabilité musculaire

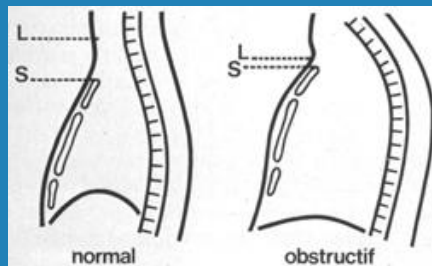


Prof O Battisti, détresses respiratoires

Le signe de Campbell

descente inspiratoire vers le thorax du cartilage thyroïde
une diminution du segment sus-sternal de la trachée qui varie
normalement entre 3 et 5 cm.

Le signe de Campbell est corrélé à la **sévérité** du syndrome
obstructif

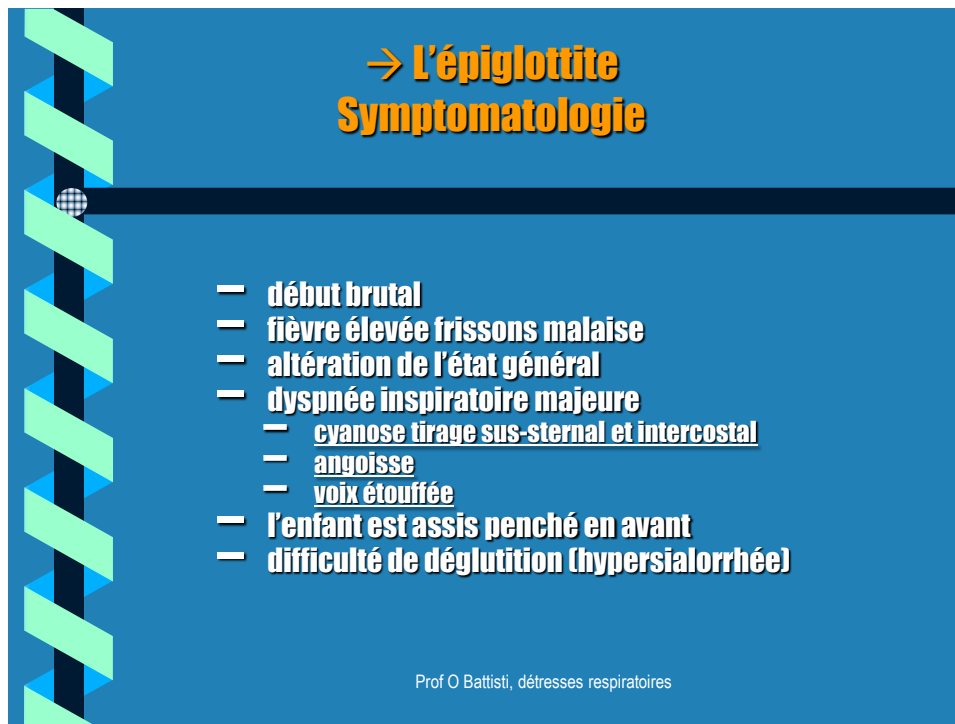


Prof O Battisti, détresses respiratoires

L'Épiglottite

L'épiglottite est une infection bactérienne de l'épiglotte par *hemophilus influenzae* type b (→ pathologie moins fréquente depuis la vaccination) qui, fortement gonflée par la réaction inflammatoire, cause une obstruction asphyxiante. Elle est donc une urgence.

Il faut la reconnaître, intuber l'enfant avec une prémédication, mettre une céphalosporine de 3^e génération en IV. Les aérosols à l'adrénaline (1/3 volume dans 2/3 de volume de NaCl 0.9 %) et les corticoïdes (dexaméthasone 0.2 mg/kg ou hydrocortisone 5 mg/kg en IV) peuvent aider.



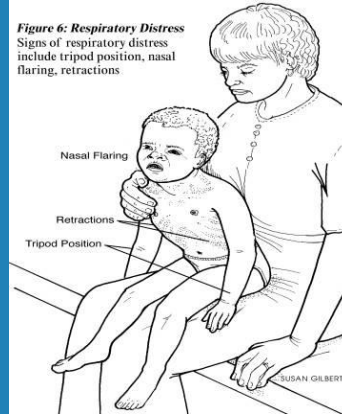
The infographic features a blue background with a decorative vertical border on the left consisting of alternating light green and dark blue diagonal stripes. At the top, the title '→ L'épiglottite Symptomatologie' is written in orange and white. Below the title, a list of symptoms is presented in white text with black dashes. At the bottom right, the author's name 'Prof O Battisti, détresses respiratoires' is written in small white font.

**→ L'épiglottite
Symptomatologie**

- **début brutal**
- **fièvre élevée frissons malaise**
- **altération de l'état général**
- **dyspnée inspiratoire majeure**
 - **cyanose tirage sus-sternal et intercostal**
 - **angoisse**
 - **voix étouffée**
- **l'enfant est assis penché en avant**
- **difficulté de déglutition (hypersialorrhée)**

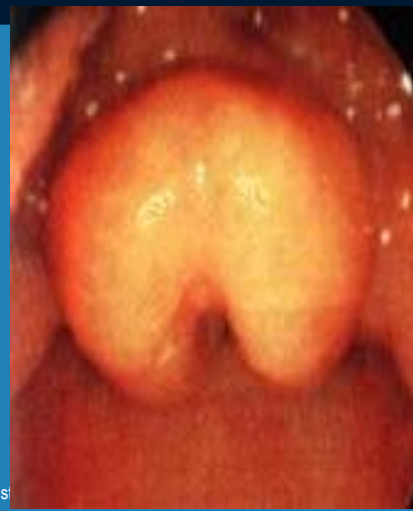
Prof O Battisti, détresses respiratoires

Epiglottite



Prof O Battisti, détresses respiratoires

Epiglottite



Les Stridoros et laryngites, y compris les formes sous glottiques

score de Westley dans les laryngites

	0	1	2	3	4	5
Stridor	absente	à 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

Prof O Battisti, détresses respiratoires

→ Laryngites striduleuses

- **cause la plus fréquente de dyspnée laryngée**
- **possible à tout âge, surtout 1-3 ans**
- **pathologie bénigne mais récidivante**
- **Physiopathologie**
 - **spasme brutale de la glotte**
 - **variante de l'hyperactivité bronchique**
 - **agent causal**
 - **virus**
 - **variation climatique**
 - **rarement allergique**

Prof O Battisti, détresses respiratoires



Laryngites striduleuses

Symptomatologie

- **apparition brutale souvent nocturne**
 - enfant réveillé par la gêne respiratoire
- **dyspnée inspiratoire sans signe de gravité**
- **voix conservée**
- **absence de fièvre ($T^{\circ} < 38,5^{\circ}C$)**

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Laryngites striduleuses

Evolution et traitement

- évolution spontanée toujours favorable
- disparition rapide de la dyspnée en qq heures
- persistance d'un toux rauque, gênante
- risque de rechute dans les 48 premières heures
- corticothérapie
 - inhalée : budésonide 4 mg (puis 2 x 2mg/j)
 - orale :
 - » méthyl-prednisolone 2 mg/kg/j (comp)
 - » bétaméthasone 0,1 mg/kg/j : Célestone (sol)

Prof O Battisti, détresses respiratoires

→ Laryngites sous-glottiques

Laryngites sous-glottiques

- **survenue épidémique hiver et printemps**
- **évolution variable avec risque de décompensation**
- **observation en milieu hospitalier indispensable**
- **Physiopathologie**
 - **l'inflammation est le phénomène dominant**
 - **sous-glotte trachée et bronches**
 - **origine virale (co-infection bactérienne)**

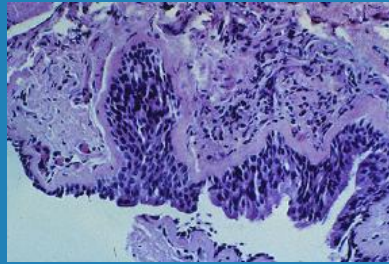
Prof O Battisti, détresses respiratoires

Laryngites sous-glottiques

- **Critères cliniques de surveillance**
 - **fréquence respiratoire**
 - **fréquence cardiaque**
 - **pression artérielle**
 - **état de conscience**
 - **oxymétrie de pouls (indicateur peu fiable)**
 - **gaz sanguin**
 - **importance des signes de lutte**

Prof O Battisti, détresses respiratoires

→ La crise d'asthme



Maladie « obstructive » à composante inflammatoire

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Crises d'asthmes

Facteurs déclenchants

- infections respiratoires virales
 - RSV Paramyxovirus Myxovirus
- infections bactériennes : plus rare
 - mycoplasma chlamydiae
- effort
 - course (temps froid et sec)
- variation climatique
- pollution
 - atmosphérique (ozone)
 - domestique (tabac)
- allergies
- contraintes psychologiques

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Crises d'asthmes

Présentation clinique

- **Equivalents asthmatiques**
 - très fréquents chez l'enfant
 - recherche par l'anamnèse
 - parfois seule expression de la maladie
 - variables d'un enfant à l'autre
 - trachéite "spasmodique"
 - bronchites dyspnéisante sans T°
 - laryngites
 - gêne respiratoire à l'effort
 - sibilances wheezing isolé

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Crises d'asthmes

Facteurs de gravité des crises

- **groupes à risque décompensation grave**
 - nourrissons (fragilité anatomo-physiologique)
 - adolescents (conduites déviantes, asthme ancien,...)
 - contexte psycho-social
 - asthme instable
- **durée de la crise**
- **facteurs déclenchant (allergène, virus,...)**
- **Absence de réversibilité rapide sous bêta2-mimétiques**
- **ne pas retarder un traitement symptomatique**

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Crises d'asthmes

4. Apprécier la gravité des crises

- Critères cliniques
 - tirage inter-costal, sus-sternal
 - cyanose ou sueurs
 - troubles hémodynamiques
 - troubles vaso-moteurs
 - hypo ou hyper tension
 - troubles de la conscience
 - difficultés d'élocution, agitation
 - Fréquence respiratoire
 - > 50 chez le petit enfant
 - > 30 chez le grand enfant
 - emphysème sous-cutané

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Crises d'asthmes

4. Apprécier la gravité des crises

Critères paracliniques

- SpO₂ < 94 %
- PaCO₂ > 50 mmHg
- débit expiratoire de pointe < 50 % de la valeur théorique
- anomalie du cliché thoracique

CRITERE DE GRAVITE = HOSPITALISATION

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Crises d'asthmes

5. Approche thérapeutique

Bronchodilatateurs

- indiqués quelle que soit la gravité de la crise
- action rapide (5 minutes)
- utilisation préférentielle des béta 2 mimétiques
- théophylline injectable :
 - complément en cas de crise grave
- contrairement aux habitudes "locales" l'ipratropium bromide (Atrovent) n'est pas un traitement de la crise d'asthme

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Crises d'asthmes

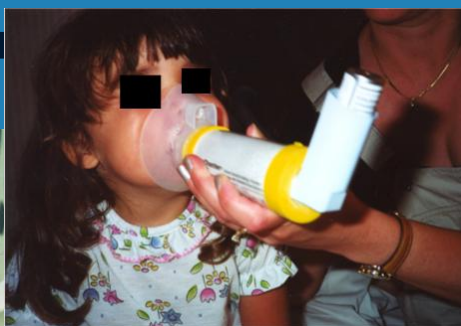
5. Approche thérapeutique

Béta2mimétiques en aérosol doseur

- avec une chambre d'inhalation
 - posologie élevée et répétée
 - 2 x 100 mcg de salbutamol
 - répétition possible toutes les 20 minutes

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Chambre d'inhalation en pratique



Prof O Battisti, détresses respiratoires

Crises d'asthme : score de WOOD crise sévère si score > 4

	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

Prof O Battisti, détresses respiratoires

La bronchiolite

Bronchiolites → score de GADOMSKI

	0	1	2	3
Battement des ailes du nez	aucun		modéré ou intermittent	marqué et persistant
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	

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Physiopathologie

- **agents causals**
 - **virus syncytial respiratoire RSV**
 - type A et B (coexistence)
 - type A = bronchiolite sévère
 - **adénovirus**
 - **autres virus (non identifié en pratique courante)**

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Le Virus syncytial respiratoire

La contamination

- gouttelettes par voies aériennes
- mains et matériels souillés

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Le Virus

- Ω survit 30 minutes sur la peau
- Ω survit 6 heures sur le linge et surface humide
- Ω période d'incubation 2-8 jours
 - multiplication muqueuse NASALE
- Ω période de contagion : jusqu'à 6 semaines

Prof O Battisti, détresses respiratoires

La confirmation biologique

Aspiration des sécrétions nasales pour recherche par immunofluorescence des antigènes viraux

- RSV
- adénovirus
- influenzae et para influenzae
- n'influence pas la prise en charge
- = CLINIQUE

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Critères d'hospitalisation

Hospitalisation obligatoire : la clinique

- aspect "toxique" = atteinte de l'état général
- cyanose et/ou apnées (pfs centrales!)
- fréquence respiratoire > 60 /min
- **SpO2 < 94 % air ambiant au repos**
- perte de poids > 5 %
- (anomalie radiographique)

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Critères d'hospitalisation

Ω Hospitalisation obligatoire : le contexte

- Age légal < 2 mois
- Age gestationnel corrigé < 3 mois
- Prématurité < 34 semaines
- Cardiopathie congénitale
- Pathologie pulmonaire
 - malformation
 - chirurgie thoracique
 - dysplasie bronchopulmonaire
- Difficulté psycho-sociale (téléphone, véhicule, famille,...)
- Troubles digestifs
 - Autonomie < 50% de la normale

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Critères d'hospitalisation

Ω Critères "facultatifs"

- Cliniques
 - altération de l'état général
 - gêne respiratoire
 - âge de l'enfant
- Données anamnestiques
 - observation parentale de l'enfant
 - malaise apathie
 - antécédents particuliers ou mal compris
 - évolution traînante
- Données familiales
 - compréhension du problème
 - capacité à réaliser les soins au domicile

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Signes d'aggravation Notions à dispenser à la famille

- Refus alimentaire
- troubles digestifs (vomissements)
- altération du comportement
- aggravation des difficultés respiratoires
- fièvre élevée (> 39,5°C)

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Les lésions

- Atteinte épithélium des voies aériennes
 - ciliopathie
 - abrasion muqueuse
 - inflammation pariétale
- Obstruction endoluminale
 - bouchon muqueux
 - inflammation pariétale
- Spasme bronchique **INCONSTANT**

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Evolution à court terme

Ω Phase aiguë de 2 à 4 jours (sauf cas sévère)

Ω Evolution favorable dans la majorité des cas

- signes d'obstruction : 8-10 jours
- toux 15 jours

Ω Formes graves

- facteurs favorisants (prématurité)
- hospitalisation et soins intensifs

Prof O Battisti, détresses respiratoires

L'évolution

Ω Guérison spontanée en +/- 7 jours

Ω 3-4 semaines activité muco-ciliaire

Ω exceptionnellement séquelle anatomique

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Evolution à moyen terme

Persistance de signes cliniques au delà de trois semaines dans 25% des cas

- wheezing = sifflement audible
 - accru pas de retenau repas ou à l'effort
- pas de retentissement général

Rechute possible dans les deux premières années

- immunité temporaire contre le sous-type
- > 3 rechutes sur 1 an = asthme du nourrisson
 - 75 % disparition
 - facteurs de risque
 - terrain allergique
 - tabagisme passif

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Les traitements

Mesures générales

- **ESSENTIELLES but = stabiliser l'affection**
- **apports hydriques**
 - 100 ml/kg/j < 6 mois
 - 80 ml/kg/j > 6 mois
- **position**
 - proclive dorsal 30°
 - tête en légère extension
- **désobstruction nasale avec du LP**
- **T° de la pièce 19°C**
- **arrêt du tabagisme passif**

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Oxygénothérapie

si SpO₂ < 90 % de façon prolongée, détresse respiratoire modérée, chez des enfants non à risque

si SpO₂ < 94 %
si détresse respiratoire plus sévère
ou chez des enfants à risque.

Dès que la SpO₂ ≥ 90 %, que l'enfant s'alimente correctement et n'a qu'une détresse respiratoire modérée, stopper O₂

Quand l'état de l'enfant s'améliore, la surveillance de la SpO₂ n'est plus nécessaire (sauf < 6 sem)

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Toilette nasale

Les nourrissons de moins de 4 mois sont des respirateurs nasaux obligatoires !

Pas de données amenant à recommander l'instillation d'un produit autre que le sérum physiologique .

Ecoler les parents !

Pas de Nésivine^o
systématique

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Alimentation et hydratation

Garantir une hydratation et un apport calorique suffisants.

Désobstruction nasale avant l'alimentation

Fractionnement des repas

Eventuellement épaississement des biberons

Alimentation entérale et/ou perfusion intraveineuse.

Il n'y a pas lieu de prescrire systématiquement un traitement anti-reflux (grade A).

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Aérosols bronchodilatateurs

Aucune preuve de l'efficacité des atropiniques ...

Essai thérapeutique comportant trois nébulisations de **Ventolin®** ou d'**adrénaline** afin de tenter d'identifier les enfants chez qui cette thérapeutique a un effet + à court terme.

=> continuer si l'évaluation au moyen d'un score validé démontre un effet positif (grade B).

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Les corticoïdes

Leur utilisation n'est habituellement pas recommandée dans la mesure où la plupart des études ne révèlent aucun bénéfice (grade B).

Par voie générale:
parfois efficaces en cas d'asthme du nourrisson ou de dysplasie bronchopulmonaire.

Par voie inhalée:
Aucun bénéfice selon deux études récentes
Intérêt dans les bronchiolites traînantes reste à démontrer.

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Le traitement recommandé

- Ω **Calme**
- Ω **Apports liquidiens et caloriques suffisants**
- Ω **O₂ si nécessaire**
- Ω **Envisager aérosols**
- Ω **Envisager kinésithérapie respiratoire**
- Ω **Envisager transfert aux soins intensifs dans des cas particuliers: syndrome apnéique, hypoxie réfractaire**

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Intubation et ventilation assistée

En cas d'insuffisance respiratoire décompensée.

Les formes apnéisantes touchant essentiellement les enfants < à 6 semaines sont les formes qui conduisent le plus souvent à une intubation.

Environ 2 % des bronchiolites
Mortalité très faible.

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Ω ADMINISTRATION DU SYNAGIS

Indications

- enfants prématures nés avant l'âge gestationnel de 28 semaines qui n'ont pas atteint 12 mois au début de la saison VRS
- Enfants prématures nés entre 28 et 31 6/7 semaines d'âge gestationnel ayant nécessité une ventilation endotrachéale de minimum 48h, et qui n'ont pas 6 mois au début de la saison VRS.
- enfants avec une *maladie pulmonaire chronique* qui reçoivent une oxygénothérapie ou un support respiratoire continu, ceci pendant la période VRS et limité jusqu'à l'âge de 2 ans.
- Les cardiopathies (sous la supervision du cardiopédiatre).

Dosage 15mg/kg 1x/mois

Administrer seulement dans la période du 01/10 au 31/3 (définie comme la saison VRS).

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Bronchopneumopathies virales aiguës

Aspects cliniques

- fièvre modérée 38,5°C
- catarrhe oculo-nasal
- toux irritative en quintes nocturnes ++
- examen clinique pauvre
 - rhino-pharyngite banale
 - auscultation peu perturbée (râles crépitants diffus)
 - résolution lente
- séquelles = hyperactivité bronchique

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Bronchopneumopathies virales aiguës

Examens complémentaires

- Rx Thorax
 - images interstitielles
 - accentuation hilaire
- hémogramme : leucopénie
- peu de perturbation inflammatoire

Traitement : symptomatique

- kinésithérapie si toux productive
- antibiothérapie si antécédents pulmonaires

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Diagnostic positif

- **Arguments radiologiques**
 - syndrome alvéolaire localisé
 - syndrome interstitiel diffus
- **Arguments biologiques**
 - leucocytose variable
 - CRP > 100 mg/l
 - (test de coombs positif)
 - sérologie marquant une infection aiguë
 - mycoplasma pneumoniae
 - chlamydia pneumoniae
 - PCR + sécrétion nasale

Prof O Battisti, détresses respiratoires

Indications de la RX Thorax dans les infections respiratoires basses

- **1. Pas d'indication**
 - bronchite aiguë
 - bronchiolite aiguë typique sans critères de gravité
- **2. Indications**
 - toux fébrile + polypnée ou dyspnée
 - fièvre isolée persistante (> 4 jours)
 - fièvre âge < 6 mois
 - pneumonies récidivantes
 - possibilité de corps étranger

Prof O Battisti, détresses respiratoires

La tuberculose pulmonaire

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 tuberculique, il est capital de savoir la rechercher.

Recherche de l'allergie tuberculique :

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 4^{ème} jour.

- négative : aucune réaction locale,
- positive : érythème + induration supérieure à 2 mm.

1.1.2 Les tests quantitatifs

L'intra-dermo réaction de Mantoux :

C'est 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 1/10^{ème} 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 myco- bactéries 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 1/10^{ème} de ml.

Lecture : 3 jours après l'injection (72^{ème} 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 tuberculinique.

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 tuberculinique

Il en est autrement de **la recherche de l'allergie tuberculinique** (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 tomодensitométrie 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 contagement 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 patentées. 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 patentées

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 5^{ème} et le 8^{ème} 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 tâché (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 hémotogène.

Une phage 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 tuberculique 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 ± 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 cytolyse 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 hépato-toxique. Il permet de raccourcir la durée totale du traitement. Des complications à type de cytolyse 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 : 50 mg/kg/j, I. M. ;
- Grand enfant : 30 mg/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 ;
- 300 mg/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.

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 patentés).

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.

ID Tuberculin

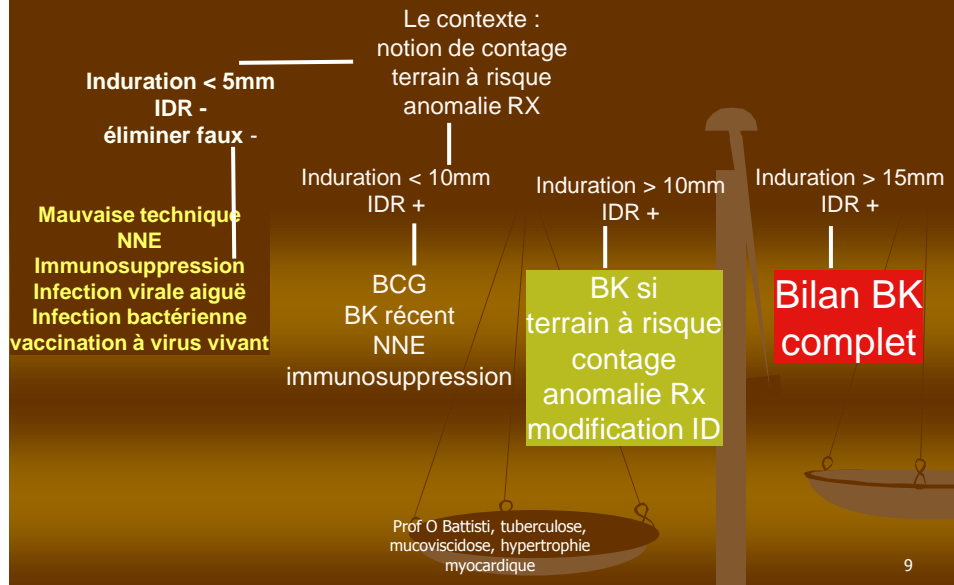
10 unités (0,1 ml)
face antérieure de l'avant-bras
intra-dermique
lecture 48-72 heures

■ + (?) si induration > 5mm (10 mm si BCG)

Prof O Battisti, tuberculose,
mucoviscidose, hypertrophie
myocardique

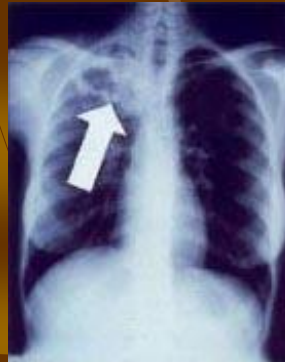
8

Interpréter une ID



Radiologie

- Adénopathie hilare ou médiastinale
- Calcification
- Condensation
- Atélectasie
- Pleurésie



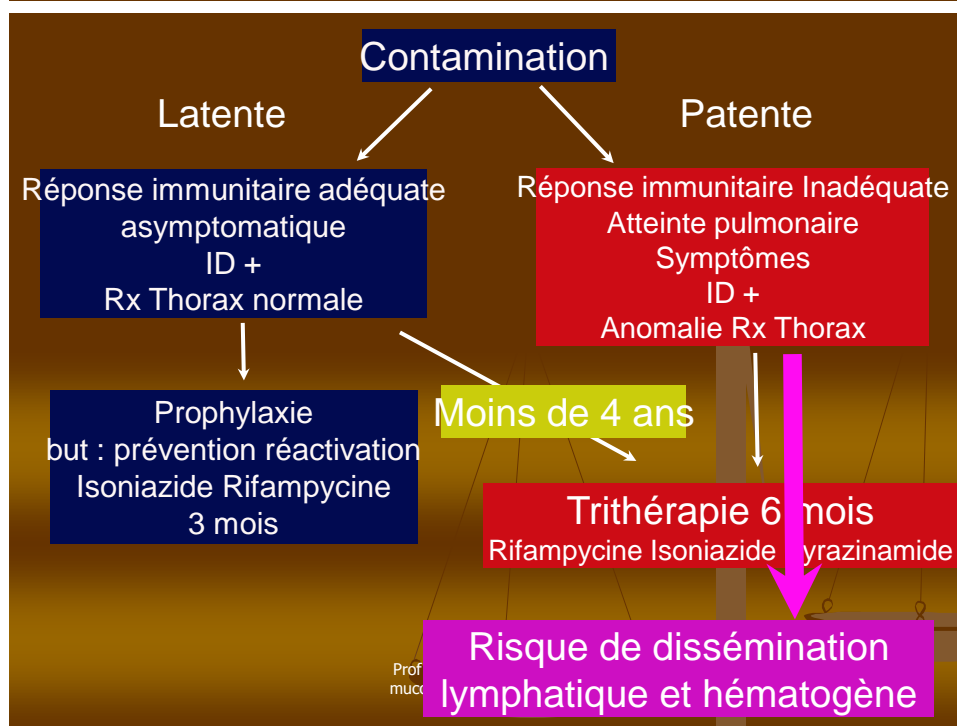
Traitement

1. Isoniazide ou H : bactéricide
2. Rifampycine ou R : bactéricide
3. Pyrazinamide ou Z : bactériostatique
4. Ethambutol ou E: bactériostatique
5. Streptomycine ou S: bactéricide

- Cas le plus fréquent = ID +
 - Isoniazide 6 mois ou
 - isoniazide + rifampycine 3 mois

Prof O Battisti, tuberculose, mucoviscidose, hypertrophie myocardique

12



Particularités

- Nouveau-né de mère tuberculeuse
 - reçoit un traitement de TB patente
- Nourrisson (< 18 mois)
 - reçoit un traitement de forme patente en cas de positivité ID
 - un traitement prophylactique même en cas d'ID + si le contaminant fait partie de la famille proche

Prof O Battisti, tuberculose,
mucoviscidose, hypertrophie
myocardique

14

Méningite tuberculeuse

- Installation sur quelques jours
 - irritabilité
 - altération de l'état général
 - état subfébrile
- Syndrome infectieux net
- Signes méningés
 - albuminorachie hyperleucocytose

Prof O Battisti, tuberculose,
mucoviscidose, hypertrophie
myocardique

15

Méningite tuberculeuse

Pronostic =
Précocité du Diagnostic

- Quadrithérapie : INH RMP EMB PZA
 - durée : deux mois
- Bithérapie : INH RMP
 - durée : 10 mois
- Corticothérapie (prednisone 1-2 mg/kg)
 - jusqu'à normalisation du LCR

Prof O Battisti, tuberculose,
mucoviscidose, hypertrophie
myocardique

17

Schéma récent recommandé en cas de TBC avérée

- Phase 1: Pendant 2 mois: H R Z [E*] ou H R [S**] Z S
- Phase 2: Les 4 mois suivants: H R
- En 1 prise quotidienne avec adjonction de Vit B6
- En cas d'atteinte du SNC, la phase 2 est portée à 10 mois.
- Monitoring du patient: expectorations, RX, fonction hépatique, vision des couleurs, acide urique, audiogramme si S
- * pas avant 6 ans; ** pas pendant la grossesse

Prof O Battisti, tuberculose,
mucoviscidose, hypertrophie
myocardique

19

Lecture pour les plus curieux: General principles of the treatment of tuberculosis

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. (See "Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-negative patients" and see "Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients" and see "Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients").

The American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease Control (CDC), and Infectious Disease Society of America (IDSA) statement on the treatment of tuberculosis [1], as well as other ATS guidelines, can be accessed through the ATS web site at www.thoracic.org/sections/publications/statements/index.html.

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 [2-6]:

- 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 [2]. 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 [3] . 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 [4] . 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 [5] . 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 [6] . 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 (show table 1) [1] . These regimens are applicable to most patients with tuberculosis, although modifications are made for specific populations. (See "Management in special circumstances" below).

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 [7] . 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 [8] . 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. (See "Diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis").

The initial phase of treatment may be given:

- Daily (show table 1, regimens 1 and 4)
- Daily for two weeks, then twice weekly for six weeks (show table 1, regimen 2)
- Three times weekly for eight weeks (show table 1, regimen 3)

The second regimen, option 2a in the table (show table 1), 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 [1] .

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 [1] :

- 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. (See "Adherence to tuberculosis treatment").

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 [9] . 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 [10] .

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]) [11,12] or 18 months of INH and EMB [7] .

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 [7] .

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 [13] . (See "Epidemiology of tuberculosis", 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. (See "Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients").

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 [7,14,15] . 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 [7] .

Pregnant women — Pregnant women should be treated for tuberculosis with a regimen consisting of INH, RIF, and EMB [7] . 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 [1] .

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 [16,17] . Eight of ten countries with the highest incidence of diabetes worldwide are also classified as endemic for TB [18] . 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 [19] . 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. (See "Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis").

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 (See "Diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis").

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 [20] .

MAJOR ANTITUBERCULOUS DRUGS — The major drugs used to treat tuberculosis, along with the appropriate doses, are listed in the following table (show table 2A-2C) [21] :

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. (See "Isoniazid: An overview" and see "Isoniazid hepatotoxicity").

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 [13] .

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. (See "Rifampin and other rifamycins").

The other rifamycins used to treat tuberculosis, including rifapentine and rifabutin, are used less frequently or only in special populations and are discussed separately. (See "Second-line antituberculous therapy").

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. (See "Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-negative patients" section on Rifampin plus pyrazinamide (not recommended), and see "Pyrazinamide: An overview").

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. (See "Ethambutol: An overview").

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. (See "Second-line antituberculous therapy").

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 [1]. 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) [22] . 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 [23] . 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 ([show table 3](#)) 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 [1] . 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 [24] . 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 [4,5,25-27] . 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 [26,28] .

- 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) [28] .
- A prospective cohort study in South African mineworkers identified 65 patients with recurrent infection following treatment for pulmonary tuberculosis [26] . 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 [27,29,30] .

Duration of therapy — A meta-analysis of 47 prospective studies evaluated the effect of the duration of initial treatment on recurrence [30] . 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 [26,27,30]. In the meta-analysis, HIV-infected patients were significantly more likely to have recurrent disease (7.0 compared to 4.2 percent) [30]. 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 [29]. 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 [31]. 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 [32].

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 [33,34]. 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 [35]. 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.

INFORMATION FOR PATIENTS — Educational materials on this topic are available for patients. (See "Patient information: Tuberculosis"). We encourage you to print or e-mail this topic review, or to refer patients to our public web site, www.uptodate.com/patients, which includes this and other topics.

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
- (See "Introduction" above).

- 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 (show table 1). (See "Recommended regimens" above).
- 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. (See "Recommended regimens" above).
- We agree with the ATS/CDC/IDSA guidelines that suggest directly observed therapy (DOT) as the best way to assure completion of appropriate therapy. (See "Directly observed therapy" above).
- 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. (See "Drug intolerance" above).
- 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. (See "Children" above).
- We suggest that pregnant women be treated with a regimen of INH, RIF, and EMB (**Grade 2C**). (See "Pregnant women" above).

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. (See "Baseline and follow-up studies" above).

- 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. (See "Baseline and follow-up studies" above).
- 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. (See "Response to treatment" above).

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. (See "Recurrent TB" above).
- 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. (See "Management of treatment failure (relapse)" above).

GRAPHICS

Drug regimens for culture-positive tuberculosis caused by drug-susceptible organisms

Initial phase			Continuation phase			Range of total doses minimal duration	Rating*	
Regimen	Drugs	Interval and doses [•] , minimal duration	Regimen	Drugs	Interval and doses [•] , minimal duration		HIV-	HIV+
1	INH RIF PZA EMB	Seven days per week for 56 doses (8 wk) or 5 d/wk for 40 doses (8 wk)◊	1a	INH/RIF	Seven days per week for 126 doses (18 wk) or 5 d/wk for 90 doses (18 wk)◊	182-130 (26 wk)	A	A
			1b	INH/RIF	Twice weekly for 36 doses (18 wk)	92-76 (26 wk)	A	A§
			1c¥	INH/RPT	Once weekly for 18 doses (18 wk)	74-58 (26 wk)	B	E
2	INH RIF PZA EMB	Seven days per week for 14 doses (2 wk), then twice weekly for 12 doses (6 wk) or 5 d/wk for 10 doses (2 wk)◊, then twice weekly for 12 doses (6 wk)	2a	INH/RIF	Twice weekly for 36 doses (18 wk)	62-58 (26 wk)	A	B§
			2b¥	INH/RPT	Once weekly for 18 doses (18 wk)	44-40	B	E
3	INH RIF PZA EMB	Three times weekly for 24 doses (8 wk)	3a	INH/RIF	Three times weekly for 54 doses (18 wk)	78 (26 wk)	B	B
4	INH RIF EMB	Seven days per week for 56 doses (8 wk)◊ or 5 d/wk for 40 doses (8 wk)	4a	INH/RIF	Seven days per week for 217 doses (31 wk) or 5 d/wk for 155 doses (31 wk)◊	273-195 (39 wk)	C	C
			4b	INH/RIF	Twice weekly for 62 doses (31 wk)	118-102 (39 wk)	C	C

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/children	Daily	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 (max)	5 mg/kg (300 mg)	15 mg/kg (900 mg)	15 mg/kg (900 mg)	15 mg/kg (900 mg)
		Children (max)	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 Δ (max)	10 mg/kg (600 mg)	-	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
		Children (max)	10-20 mg/kg (600 mg)	-	10-20 mg/kg (600 mg)	-
Rifabutin	Capsule (150 mg)	Adults Δ (max)	5 mg/kg (300 mg)	-	5 mg/kg (300 mg)	5 mg/kg (300 mg)
		Children	Appropriate dosing for children is unknown	Appropriate dosing for children is unknown	Appropriate dosing for children is unknown	Appropriate dosing for children is unknown
Rifapentine	Tablet (150 mg, film coated)	Adults	-	10 mg/kg (continuation phase) (600mg)	-	-
		Children	The drug is not approved for use in children	The drug is not approved for use in children	The drug is not approved for use in children	The drug is not approved for use in children
Pyrazinamide	Tablet (500 mg, scored)	Adults	See table 4	-	See table 4	See table 4
		Children (max)	15-30 mg/kg (2.0 g)	-	50 mg/kg (4g)	-

Ethambutol ◇	Tablet (100 mg; 400 mg)	Adults	See table 5	-	See table 5	See table 5
		Children△ (max)	15-20 mg/kg (1.0 g)	-	50 mg/kg (4g)	-
Second line drugs						
Cycloserine	Capsule (250 mg)	Adults (max)	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
		Children (max)	15-20 mg/kg (1.0 g/d)	-	-	-
Ethionamide	Tablet (250 mg)	Adults¥ (max)	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	Adults/children	Daily	1X/wk	2X/wk	3X/wk
Ethionamide (continued)		Children (max)	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	Adults (max)	‡	‡	‡	‡
		Children (max)	20-40 mg/kg (1 g)	-	20 mg/kg	-
Amikacin/kanamycin	Aqueous solution (500 mg and 1-g vials) for intravenous and intramuscular administration	Adults (max)	‡	‡	‡	‡
		Children (max)	15-30 mg/kg (1 g) intravenous or intramuscular as a single dose	-	15-30 mg/kg	-
Capreomycin	Aqueous solution (1-g vials) for intravenous or intramuscular administration	Adults (max)	‡	‡	‡	‡
		Children (max)	15-30 mg/kg (1 g) as a single daily dose	-	15-30 mg/kg	-
p-aminosalicylic acid (PAS)	Granules (4-g packets) can be mixed with food; tablets (500 mg) are still	Adults	8-12 g/d in two or three 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
		Children	200-300	There are	There are	There are

	available in some countries but not in the United States; a solution for intravenous administration is available in Europe	(max)	mg/kg in two to four doses (10 g)	no data to support intermittent administration	no data to support intermittent administration	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	There are no data to support intermittent administration	There are no data to support intermittent administration
		Children	**	**	**	**
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	There are no data to support intermittent administration	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/children	Daily	1X/wk	2X/wk	3X/wk
Gatifloxacin	Tablets (400 mg); aqueous solution (200/20 ml; 400 mg/40 ml) for intravenous injection	Adults	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.

La mucoviscidose

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 D 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 adrénériques.

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 48^{ème} 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, inexplicée 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),
- **myocardiopathie 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 antityocyane appartiennent essentiellement à trois familles : les bêta-lactamines, les aminosides, les fluoroquinolones. Bêta-lactamines 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

Deux scores peuvent être utilisés dans la mucoviscidose

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

→ Piégeage linéaire :

**distension pulmonaire généralisée avec bombement sternal, dépression diaphragmatique et/ou cyphose dorsale:
0 si absent, 1 à 5 selon l'intensité;**

→ opacités linéaires :

**denses, en rail, +/- armorisées, ou à extrémité semi-circulaire :
0 si absent, 1 à 5 selon l'intensité ;**

→ opacités nodulaires ou kystiques :

**multiples, 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 ;**

→ 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**

Epidémiologie - Définition

L'asthme bronchique

- **Définition clinique :**
 - épisode de dyspnée obstructive
 - réversible par le bêta 2 mimétiques
- pas de notion d'âge
- asthme "accidentel" : post-infectieux viral
- asthme "définitif" : terrain atopique familial

Prof O Battisti, asthme et spectre asthmatiforme

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).

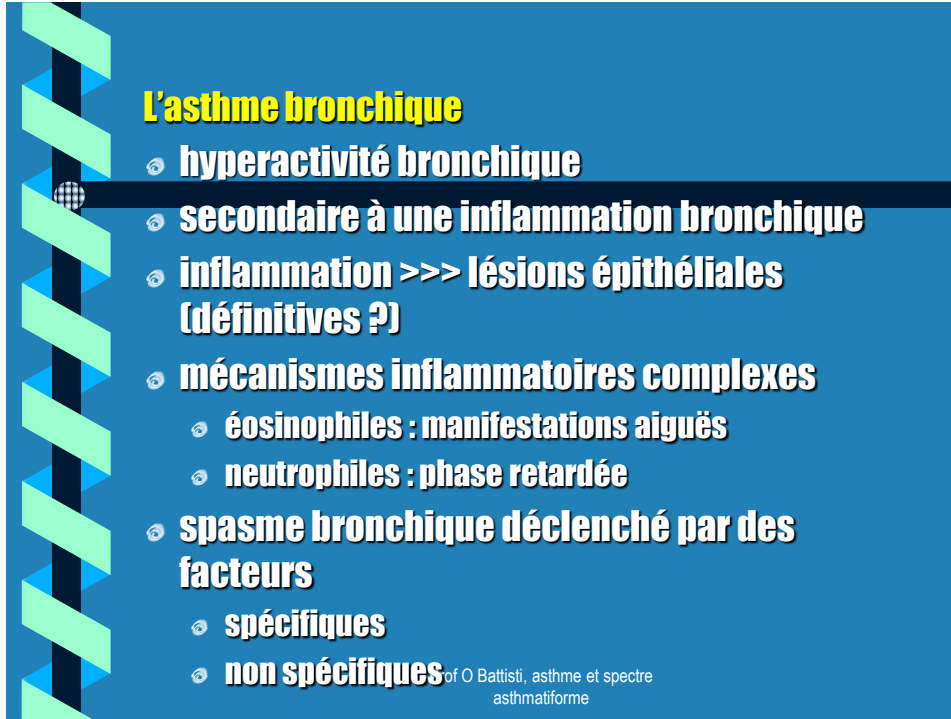
C'est donc un syndrome obstructif (SOE) défini à l'aide de trois critères :

- 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".



L'asthme bronchique

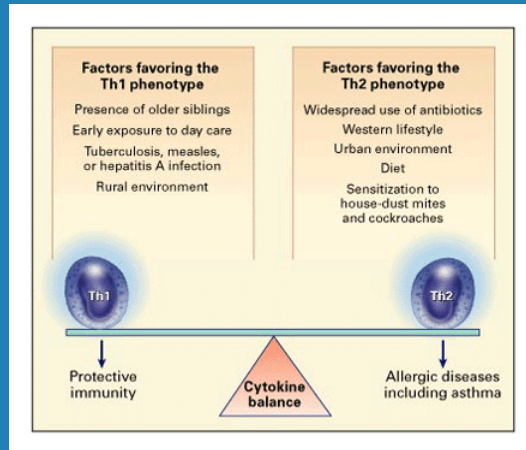
- hyperactivité bronchique
- secondaire à une inflammation bronchique
- inflammation >>> lésions épithéliales (définitives ?)
- mécanismes inflammatoires complexes
 - éosinophiles : manifestations aiguës
 - neutrophiles : phase retardée
- spasme bronchique déclenché par des facteurs
 - spécifiques
 - non spécifiques

of O Battisti, asthme et spectre asthmatiforme

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'oedème muqueux et d'hyper sécrétion bronchique.

L'asthme bronchique allergique



Prof O Battisti, asthme et spectre asthmatiforme

Facteurs déclenchant les manifestations

- **A. Infections bactériennes et virales**
 - **tous les virus pneumotropes**
 - RSV
 - Adénovirus
 - **bactéries :**
 - *chlamydia pneumoniae*
 - *mycoplasma pneumoniae*

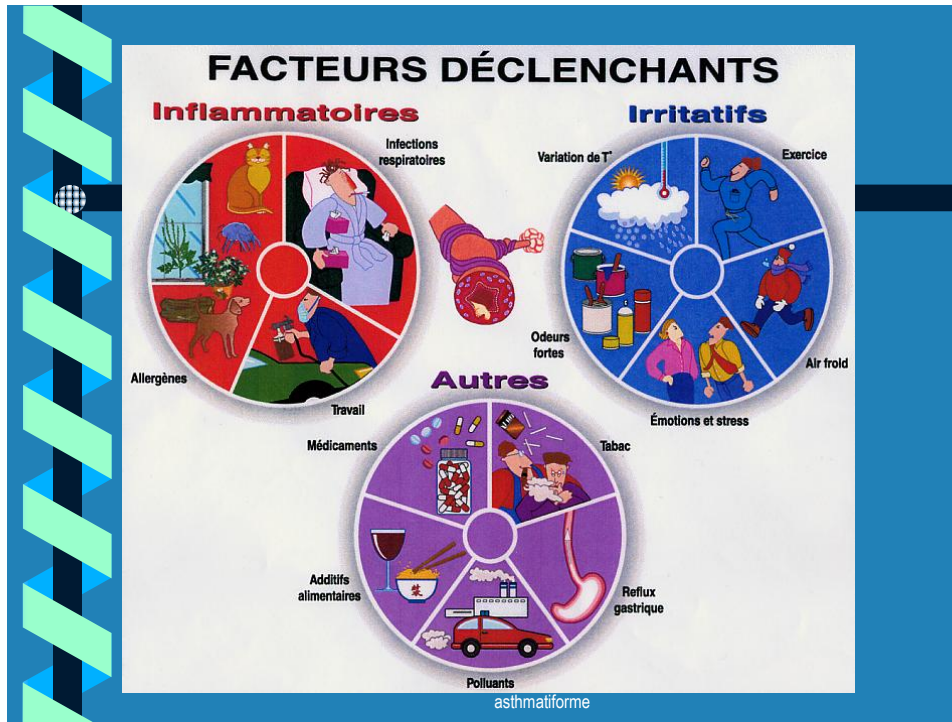
Prof O Battisti, asthme et spectre asthmatiforme

La part neurogène peut faire intervenir :

- le système nerveux cholinergique (bronchoconstricteur prédominant sur les petites bronches, rôle dans l'asthme fort),
- le système nerveux adrénargique (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 adrénérgique, non cholinérgique, 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).



Facteurs déclenchant les manifestations

- Effort
 - course par temps froid
- Facteurs psychologiques
- Facteurs climatologiques

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

Facteurs déclenchant les manifestations

- Les allergènes
 - pneumallergène :
 - acariens
 - pollens
 - poils d'animaux
 - trophallergènes :
 - arachide
 - lait
 - oeuf
 - poisson

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

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

L'asthme bronchique Le diagnostic

- ① **A. Diagnostic évident**
 - ② **épisodes de dyspnée expiratoire avec sibilances**
 - ③ à intervalles réguliers
 - ③ intensité variable
 - ③ levés par les bronchodilatateurs et les corticoïdes
 - ② **stéréotypés**
 - ③ prodromes : rhinite aqueuse éternuements toux
 - ③ bradypnée ou polypnée avec dyspnée expiratoire
 - ③ toux grasse signant la fin de la crise

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

L'asthme bronchique Le diagnostic

B. Diagnostic moins évident :

notion d'équivalent asthmatique

- pas d'épisode dyspnéique
- gêne respiratoire frustrée
 - toux spasmodique nocturne effort rire
 - laryngite récidivante
 - rhinites et bronchites récidivantes
 - sifflements (wheezing)
 - audibles par les proches
 - ou à l'auscultation
- dyspnée toux wheezing à l'effort

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

L'asthme bronchique

Faire le lien entre le symptôme et l'hyperréactivité bronchique

- Prédominance nocturne
- caractère irritatif de la toux (toux sèche)
- absence de signe infectieux
- levée des symptômes par les
bêta2mimétiques
- résistances aux traitements
symptomatiques
 - antitussifs
 - fluidifiants
- lien anamnestique entre un facteur
déclenchant et l'apparition des
manifestations

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

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 (predisposant 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.

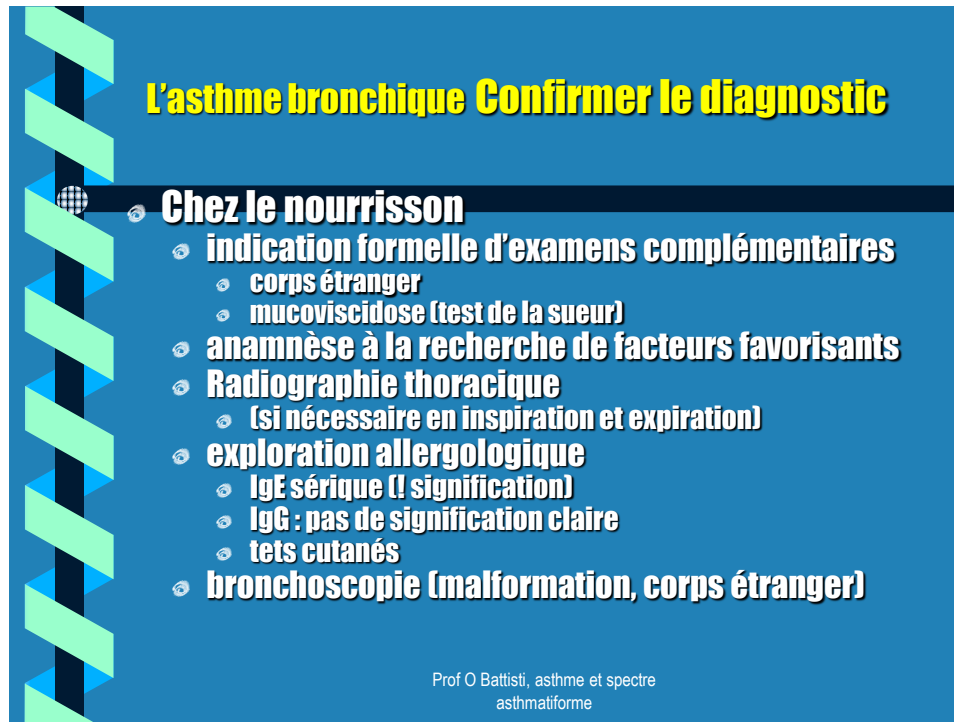
2.2 L'enfant d'âge scolaire

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.



L'asthme bronchique Confirmer le diagnostic

Chez le nourrisson

- ① **indication formelle d'examens complémentaires**
 - ② corps étranger
 - ③ mucoviscidose (test de la sueur)
- ④ **anamnèse à la recherche de facteurs favorisants**
- ⑤ **Radiographie thoracique**
 - ⑥ (si nécessaire en inspiration et expiration)
- ⑦ **exploration allergologique**
 - ⑧ IgE sérique (! signification)
 - ⑨ IgG : pas de signification claire
 - ⑩ tets cutanés
- ⑪ **bronchoscopie (malformation, corps étranger)**

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

L'asthme bronchique Confirmer le diagnostic

⑥ Chez l'enfant

⑥ ces examens sont recommandés

- ⑥ Radiographie du thorax
- ⑥ tests allergiques systématiques
- ⑥ explorations fonctionnelles respiratoires
 - ⑥ perturbations infra-cliniques
 - ⑥ réversibilité aux bronchodilatateurs
 - ⑥ (test de provocation)

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

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 a 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 favorisant / 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,
- coupes 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 pharmaco 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

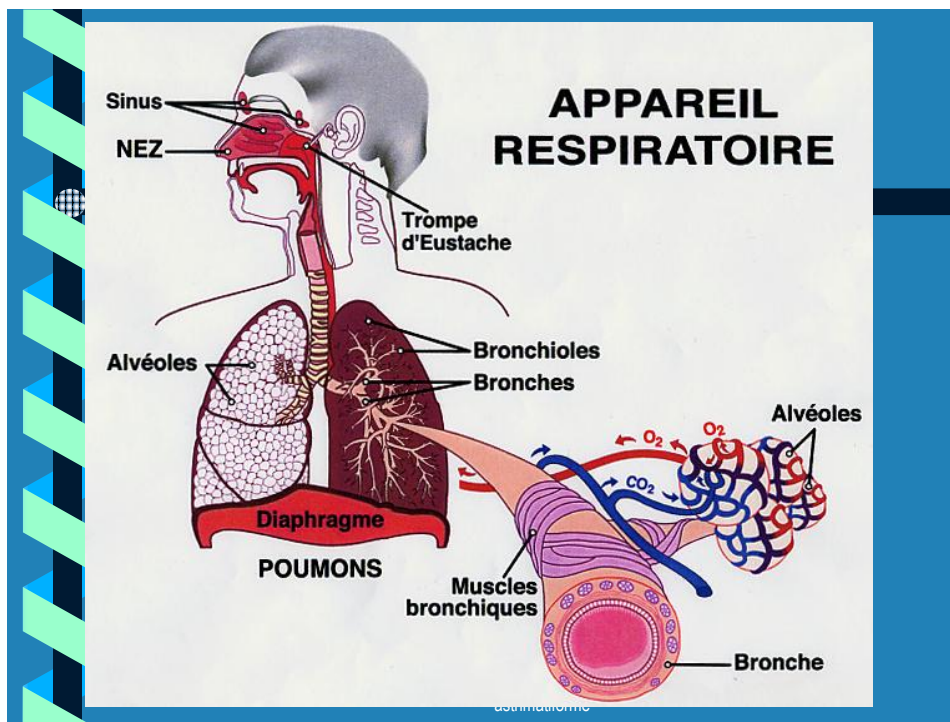
Attention, tout ce qui siffle n'est pas asthme, et d'autres causes de SOE sont à éliminer de principe en particulier chez le tout petit.

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.**





Mesures communes à tout type d'asthme

- Education aux techniques d'inhalation
 - indispensable
- Présentation adaptée à l'âge
- utilisation des bronchodilatateurs à courte durée d'action
 - à chaque épisode de dyspnée
 - au début d'une toux spasmodique
 - en prévention de l'asthme induit par l'exercice

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

Traitements En dehors des crises

Gestion de l'environnement domestique

- **aération correcte de la chambre de l'enfant**
- **tolérance 0 pour le tabac**
- **diminution des sources d'acariens**
- **literie anti-acariens**

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

Traitements En dehors des crises

Le traitement médicamenteux

- asthme intermittent = Béta2mimétiques à la demande
- asthme persistant léger = corticoïdes inhalés à faibles doses
- asthme persistant modéré = corticoïdes inhalés à faibles doses + bêta2mimétiques à longue durée d'action ou antileukotriènes
- Asthme persistant grave = corticoïdes inhalés à fortes doses + antileukotriènes + bêta2mimétiques à longue durée d'action + corticoïdes per os si nécessaire (+ théophylline ?)

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

Traitements En dehors des crises

Traitements adjuvants

- 1. Désensibilisation**
 - acariens et pollens
 - asthme lié ou aggravé par ces allergènes
 - > 6 ans
 - effet 3-6 ans
 - sub-linguale ou sous-cutanée
- 2. Physiothérapie**
 - asthme grave et nourrisson
 - désobstruction et contrôle respiratoire
 - rééducation à l'effort
- 3. Cure thermale**

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

Asthme du nourrisson

- **Définition**
- **3 épisodes de wheezing**
- **avec dyspnée et/ou sibilances**
- **avant deux ans**

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

Présentation clinique.

- 60 % des cas = **siffleur transitoire**:

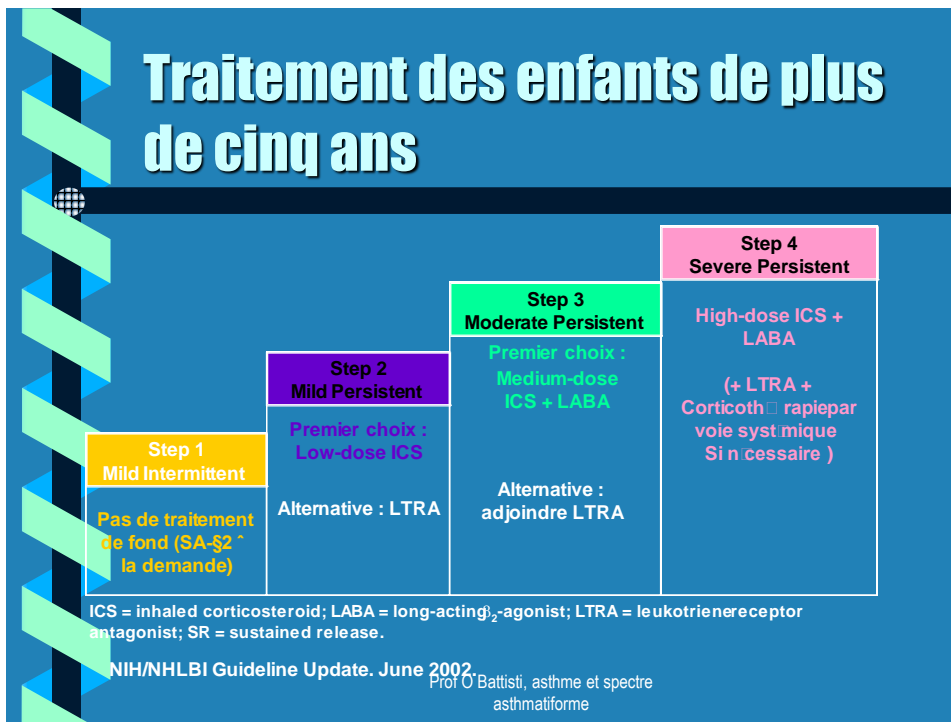
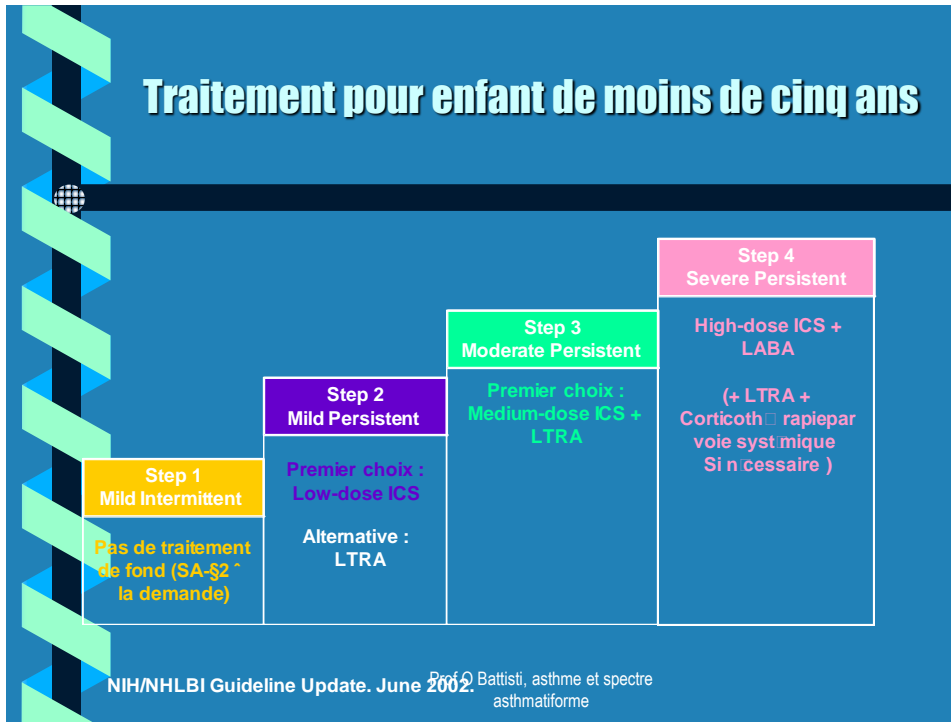
tabagisme foetal, pas d'atopie, épisodes viraux,
amélioration avant 3 ans;

- 20 % des cas = **siffleur non atopique**:

événements viraux, hyperréactivité bronchique,
amélioration à la puberté;

- 20 % des cas = **siffleur atopique**

Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme



→ La participation active de l'asthmatique et de sa famille à la gestion de la maladie et du traitement est une part essentielle de cette prise en charge. -

→ L'éducation de l'asthmatique est donc la première étape de la démarche thérapeutique. Elle seule permet d'utiliser de façon efficace les médicaments qui vont supprimer ou prévenir la survenue des crises.

→ Le traitement de l'asthme comprend deux éléments :

- le traitement de la crise d'asthme ;

- le traitement préventif de la survenue des crises : il s'agit alors de la prise en charge d'une maladie chronique pour laquelle la stratégie thérapeutique est élaborée en fonction de la sévérité de la maladie.

Les médicaments de l'asthme

- L'obstruction bronchique : les bronchodilatateurs ;

- l'inflammation des voies aériennes: les anti-inflammatoires (les glucocorticoïdes et les antileukotriènes).

Les bronchodilatateurs

→ **Les bêta 2 mimétiques** : Ils permettent le relâchement du muscle lisse bronchique (par stimulation des récepteurs bêta 2). Ils n'ont pas d'effet anti-inflammatoire, mais ils augmentent la clearance mucociliaire.

Les bêta 2 mimétiques sont les plus utilisés dans le traitement de la crise d'asthme. Ils existent sous diverses formes permettant l'administration :

- par voie *locale*.
 - aérosol doseur pressurisé (spray)
 - solutions pour nébulisation
 - poudre pour inhalation.
- par voie *orale*:
 - comprimés à libération normale ou retardée
 - sirop à usage pédiatrique.
- par voie *injectable*
 - pour injection sous-cutanée
 - pour injection intraveineuse.

L'effet par inhalation ou par injection est très rapide (quelques minutes), il reste maximal pendant environ une heure. La durée d'action est de l'ordre de quatre à six heures.

Les formes orales présentent moins d'intérêt dans la crise, car l'effet est trop tardif et les effets secondaires plus importants qu'avec les formes inhalées.

La forme intraveineuse est exclusivement réservée aux formes sévères, prises en charge en milieu hospitalier, avec surveillance cardio-vasculaire. Les bêta 2 mimétiques s'administrent alors en injection intraveineuse à débit continu.

Les contre-indications absolues des bêta 2 mimétiques sont rares: troubles du rythme cardiaque non contrôlés, insuffisance cardiaque décompensée.

→ La théophylline

C'est le plus ancien médicament de l'asthme. Bronchodilatateur, moins efficace que les bêta 2 mimétiques, il agit également en augmentant la clairance mucociliaire et en améliorant la contraction des muscles striés (diaphragme). L'utilisation de la théophylline est quasiment abandonnée étant donné le risque de toxicité: en effet, les concentrations toxiques sont proches des concentrations thérapeutiques. Le métabolisme de la théophylline varie selon les sujets, leur âge (plus rapide chez les enfants), certains médicaments associés (macrolides en particulier). Le traitement est difficile à ajuster si on ne peut réaliser des dosages de la concentration plasmatique. On sera alerté par la survenue d'effets secondaires, dépendants de la dose: nausées, vomissements, tremblements, tachycardie. Un surdosage peut aboutir à des convulsions et des troubles du rythme cardiaque.

La voie d'administration est essentiellement orale :

- sous forme de sirop, d'utilisation simple chez le petit enfant ;
- de comprimés, en particulier les formes à libération prolongée intéressantes dans le traitement de long cours.

L'utilisation de la forme injectable est devenue rare et reste réservée à l'usage hospitalier.

→ les anticholinergiques :

Les anti-inflammatoires

Ils limitent l'inflammation bronchique et ont une action préventive.

→ Les corticoïdes

Ils sont un des traitements majeurs de l'asthme. La voie d'administration peut être:

- *locale*: corticothérapie inhalée, dont l'efficacité peut être améliorée par l'utilisation d'une "chambre d'inhalation " ;
- *orale*: en cure courte en traitement d'attaque (moins de 15 jours), ou en traitement de long cours (prise matinale de préférence) ;
- *intraveineuse*: réservée au traitement d'urgence.

Les effets secondaires des formes orales et IV sont nombreux, dépendant de la posologie et de la durée du traitement. Aussi, leur utilisation par voie intraveineuse ou orale ne doit s'envisager qu'après échec des traitements par bêta 2 mimétiques bien conduits.

→ **les antileukotriènes** : il s'agit essentiellement du montelukast, utilisé dans la prévention des crises, surtout après l'âge de 4 ans.

→ **Les « antiallergiques »**

Ils ne sont actifs que dans le cadre d'un traitement préventif.

- *Le kétotifène (Zaditen®)*

Il a une action antihistaminique et antidégranulante. Actif essentiellement chez l'enfant, il s'administre par voie orale (2 prises par jour). Il n'a pas d'effet secondaire.

- *Le cromoglycate de sodium (Lomudal®)*

Antidégranulant, c'est un anti-inflammatoire (inhibition de la libération de médiateurs à l'origine de la réaction inflammatoire). La voie d'administration est locale, en spray (2 bouffées 2 à 4 fois par jour). Il n'a pas d'effet secondaire.

→ **les combinaisons beta-2mimétiques et corticoïdes sont également disponibles.**

La technique de l'inhalation

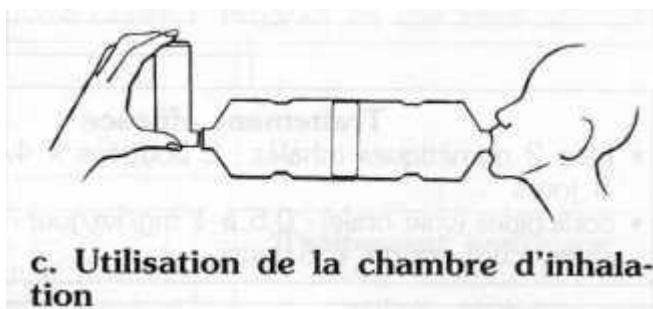
1 - inspiration profonde

=> déclenchement du spray

2 - apnée de quelques secondes

La chambre d'inhalation

L'enfant ne sait pas coordonner le déclenchement de l'aérosol et l'inspiration profonde suivie d'une apnée. On interpose entre la bouche de l'enfant et l'aérosol une chambre d'inhalation commercialisée (Nébuhaler®) ou fabriquée simplement.



d. Une **antibiothérapie** est prescrite s'il existe des signes d'infection des voies respiratoires. Les antibiotiques sont plus facilement prescrits chez les enfants (attention au risque d'allergie).

PRISE EN CHARGE D'UNE CRISE D'ASTHME AUX URGENCES

1. Prise en charge initiale (MIN 0)

EVALUATION :

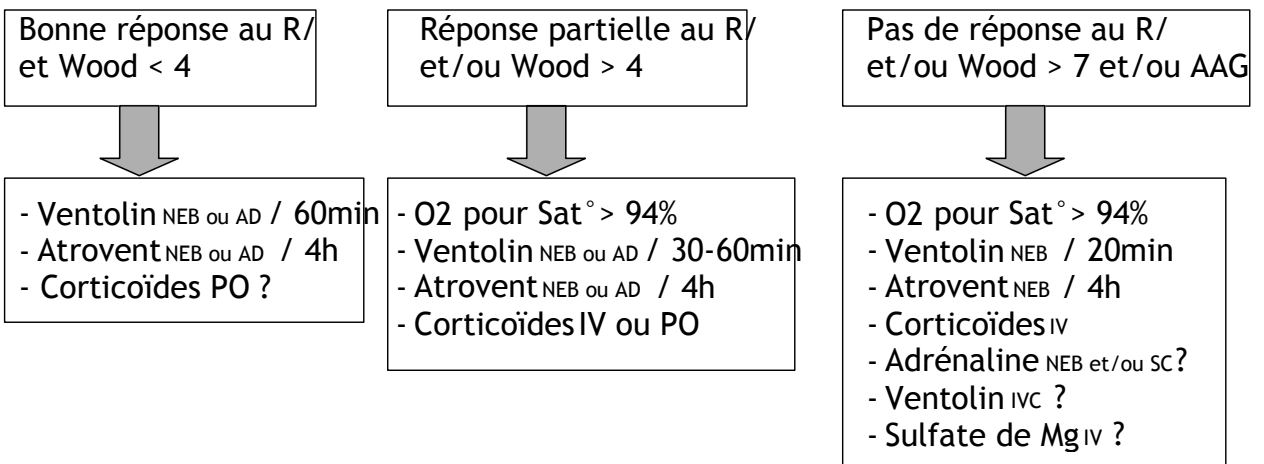
- ATCD, R/ de fond, Compliance
- Examen clinique, Sat° O2
- Asthme aigu grave AAG ?
- Score de Wood
- (Gazo artérielle Si Sat° O2 < 92% sous FiO2 > 40%)

TRAITEMENT :

- O2 pour Sat° > 94%
- Ventolin NEB /20min x 3 ou AD /5min x3
- Atrovent NEB ou AD une seule fois
- Corticoïdes PO (ou) IV si crise sévère et pas de réponse rapide au ventolin



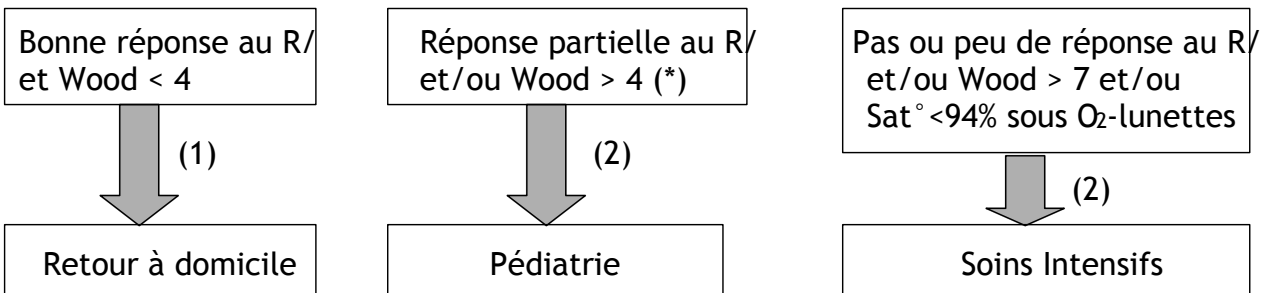
2. Réévaluation et adaptation du traitement (MIN 20-60)



(voir tableau 3 pour posologies)



3. Hospitalisation ?



(1) : dépend aussi de la capacité de l'enfant et des parents à gérer le R/ à la maison

(2) : dépend aussi du taux d'occupation des salles et de la présence ou non des parents

La théophylline orale est poursuivie chez les patients qui étaient traités avant la crise par théophylline. L'utilisation de la forme injectable est devenue exceptionnelle, les risques de toxicité sont importants.

Traitement de la crise

Aérosols (avec O₂)

- Salbutamol (Ventolin[°]) 0,5% max/3h, soit 0,03-0,05 ml/kg/dose (surv) (1ml = 20 gttes)

→ en pratique : 10 - 15 kg : 0,5ml Ventolin 1,5ml LP

> 15 kg : 1ml Ventolin 1 ml ..LP

Ipratropium (Atrovent[°]) 0,025% max/3h 1 ml Atrovent avec 1 ml LP

On peut utiliser le Lomudal pendant la phase aiguë comme solvant pour les β₂ mimétiques et les anticholinergiques et/ou pour son effet antiinflammatoire direct et, à fortiori, si l'enfant prenait déjà du Lomudal dans son traitement de fond. (+ asthme nocturne ou d'effort Lomudal : 1 à 2ml/aérosol 4x/j

Si hospitalisation :

→ O₂-Humidification-Réhydratation (mise en perfusion)-Kiné

→ Corticoïdes IV ou PO (selon l'état de l'enfant)

Solumédrol IV 2mg/kg (1 dose puis en 3x/jour)

Médrol PO

Dexaméthasone 0,2mg/kg (1 dose puis en 3x/jour)

Solucortef IV 40mg/kg (en 4 à 8x/jour)

Hydrocortisone PO

→ Théophylline IV (Aminophylline-Euphyllin[°])

6mg/kg en 20 min (si pas de Théophylline avant)

puis 1mg/kg/h en IV continu

CI: insuffisances cardiaque et hépatique ; comitialité (relatif)

NB : 1 ampoule = 240 mg d'aminophylline

(= 10ml) = 196 mg de théophylline ; multiplier la dose de théophylline par 1,25 pour obtenir la dose d'aminophylline à injecter.

Taux thérapeutique : 10 à 20 µg/ml

→ Antibiothérapie IV : Amoxyclav, Cefuroxime, Biclar

→ **β2 mimétiques en IV continue** (Ventolin°)

5μg/kg/5 min puis 0,2 à 2μg/kg/min

NB : 1 ampoule = 5000μg/5ml

1 ampoule de 5 ml + 495 ml de G5% → 10μg/ml

1/2 ampoule = 2,5ml + 97,5 ml de G% → 25μg/ml

-Dilution (0,3ml x poids en kg)= x ml Ventolin + y ml de G5% = 25ml de solution

→ 1m/h = 0,2μg/kg/min

→ **Intubation-Ventilation assistée**, avec contrôle de l'angoisse et de la douleur.

→ **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.

→ **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.

→ **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.

→ **Institution d'un traitement symptomatique.**

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

Le traitement bronchodilatateur :

Beta-2 stimulants:

ce traitement est indiqué quand malgré les traitements précédents bien suivis, fréquentes (plus d'une par mois).

A ce prix, ce traitement est efficace. Il est bien toléré dans une prescription sur de longues périodes.

Hyposensibilisation :

oui si les critères sont respectés :

- après l'âge de 7 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 (voire plus) ; la forme sublinguale est possible.
- bonne tolérance locale et générale des injections.

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 (formes isolées : Flixotide, Qvar, Pulmicort ; formes combinées : Symbicort, Inuvair).

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

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.

Le traitement préventif

Les objectifs actuels sont :

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

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 (anti-H1).

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),

Le traitement bronchodilatateur par bêta 2 mimétiques inhalés est le traitement de première intention de la crise d'asthme: son but est de lever l'obstruction bronchique. L'association de corticoïdes n'est systématique qu'en l'absence d'amélioration rapide et durable.

L'absence de réponse au traitement conduit à l'utilisation de posologies plus élevées et de formes d'administration différentes (formes orales ou injectables). Malgré le traitement précoce et bien conduit d'une crise d'asthme, il existe des formes graves. Leur prise en charge nécessite une structure hospitalière où les soins seront poursuivis sous surveillance cardio-respiratoire.

Le traitement de fond doit être expliqué au malade: indications des traitements, manipulation des sprays, importance de la poursuite du traitement. Le patient sera ainsi capable de prévenir ou de limiter la survenue des crises sévères.

La surveillance de long cours est essentielle, en particulier chez les enfants, afin d'évaluer le profil évolutif de la maladie, d'adapter la prise en charge thérapeutique et de préserver le devenir respiratoire.

Education de l'enfant et de sa famille dans le problème de la prise en charge d'une maladie nécessitant un traitement de « longue haleine » (sans jeu de mots).

Wheezing illnesses other than asthma in children

Author Khoulood Fakhoury, MD

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 [1-3] .

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 (show table 1). 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. (See "Approach to wheezing in children" and see "Evaluation and diagnosis of chronic asthma in children younger than 12 years" and see "An overview of asthma management" and see "Emergent evaluation of acute respiratory distress in children").

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 ([show table 2](#)).

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 [5]. 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. 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 emphysema. 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 [23]:

- 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 [29]. 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).

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 [1]. 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 [2]. 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 [3-5]. In comparison, up to 80 percent of patients with symptomatic asthma have some degree of EIB [6]. The magnitude of EIB is most strongly correlated with the underlying degree of airway hyperresponsiveness [7]. 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 [8,9]. This is supported by the finding that EIB is attenuated when the inspired gas is more fully humidified and closer to body temperature [10,11]. The effect of large-volume dry air inhalation on airway surface osmolality may be the primary stimulus responsible for bronchoconstriction [12]. Other relevant observations regarding EIB include:

- Levels of bronchoconstrictive and inflammatory mediators are increased, particularly leukotrienes LTC₄ and LTD₄ [13], histamine [14], and interleukin (IL)-8 [15]. (See "Agents affecting the 5-lipoxygenase pathway in the treatment of asthma").
- Peripheral TH₂-type lymphocytes are activated, with an increase in T cells expressing CD25 (IL-2R), and B cells expressing CD 23 [16]. These changes favor production of IgE and activation of eosinophils. (See "Anti-IgE therapy").
- Eosinophil influx and activation, measured using eosinophilic cationic protein levels, sputum eosinophils, or peripheral eosinophil counts, have been noted in some [17,18], but not all [11,19], 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 [20-22]. (See "Exhaled nitric oxide analysis").

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 [23]. 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 (show figure 1).

In most patients with EIB, bronchoconstriction is followed by a refractory period,

during which repeated exertion causes less bronchoconstriction [24] . 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 (show figure 2) [25] .

Acute bronchoconstriction was previously believed to be followed by late phase bronchoconstriction in some patients [26] . Findings in subsequent studies have been variable [27,28] ; however, it does appear that the risk and severity of late phase bronchoconstriction due to EIB is decreased when compared to allergen-induced asthma [29,30] .

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). (See "Bronchoprovocation testing", section on exercise challenge).

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 [31] . 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 [32,33] . 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) [34] . 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 [35] .

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 [36,37] . 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 [38-40] . (See "Beta agonists in asthma: Controversy regarding chronic use".)

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 [41] . 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 [42] . 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 [46,47] .

Some studies have noted that inhaled glucocorticoids do not decrease EIB in a dose-

related manner [48,49] . 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 [13,50] . Protection from EIB is apparent by two hours after a single dose of montelukast, and post-exercise recovery is accelerated [51,52] . The long half-life of this agent allows once-daily dosing with durable protection from EIB for up to 12 hours [50,53] .

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 [54] . 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 (show figure 3).

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 [55] . 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 [56] .

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 [57,58] .

Several new drugs have been tested as possible prophylactic agents against EIB. Inhaled medications, including furosemide [59] , prostaglandin E₂ [60] , indomethacin [61] and heparin [62] , 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. (See "Patient information: Exercise-induced asthma"). We encourage you to print or e-mail this topic, or to refer patients to our public web site www.uptodate.com/patients, which includes this and other topics.

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.

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.

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 diagnostique de certaines pathologies respiratoires comme la tuberculose et d'autres maladies infectieuses bactériennes du poumon.

Dans l'asthme, ou 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 (2).

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 (3).

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 bétamimétique 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.

BI 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 (18) 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 (3); modérés (2); excessifs(1),

intégrité cellulaire: préservée (3); dommage cellulaire isolé (2); dommage cellulaire important (1),

impression générale: bonne (3); acceptable (2); mauvaise (1).

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.

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.

DI 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 (26)(27)(28)(29).

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 récent 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 (33).

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 mêmes 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.

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 (3).

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 cytocentrifugation, 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 est 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 glycoprotein) 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 béclo méthasone 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 (45)(46).

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 (eosinophiles, 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 ou 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 (58). Les taux d'ECP sont également corrélés à la sévérité de l'asthme (1). 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 (éosinophiles 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 mêmes 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'éosinophiles 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'éosinophiles 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'éosinophiles 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'éosinophiles 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'éosinophiles mais avec une tendance pour l'ECP, dans l'appréciation de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique par rapport au pourcentage d'éosinophiles 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.

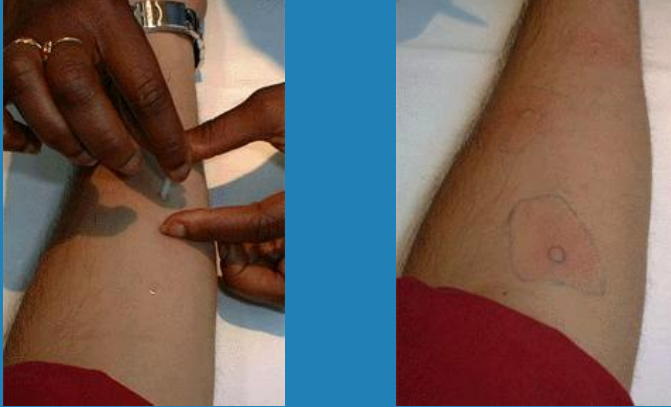
A titre indicatif: choix des allergènes pour les tests cutanés

Avant 2 ans	Après 2 ans
Trophallergènes <ul style="list-style-type: none"> • Lait de vache • Blanc d'œuf • Arachide • Morue • Soja • Blé • Jaune d'œuf • noisette 	Trophallergènes <ul style="list-style-type: none"> • arachide • Lait de vache • Blanc d'œuf • Morue • Soja • Blé • blanc d'œuf • noisette
Pneumallergènes <ul style="list-style-type: none"> • dermatophagoïdes pteronyssinus • dermatophgoïdes farinae • chat • chien 	Pneumallergènes <ul style="list-style-type: none"> • dermatophagoïdes pteronyssinus • dermatophgoïdes farinae • chat, chien, cheval • pollens de graminées • pollens de betulacées ou autre arbre • alternaria • latex

Prof O Battisti, asthme et spectre asthmatiforme

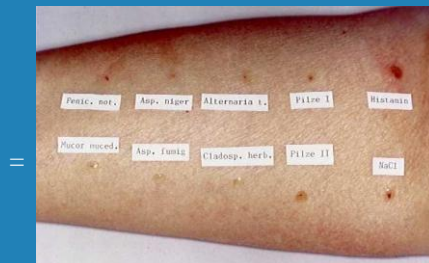


Les tests cutanés



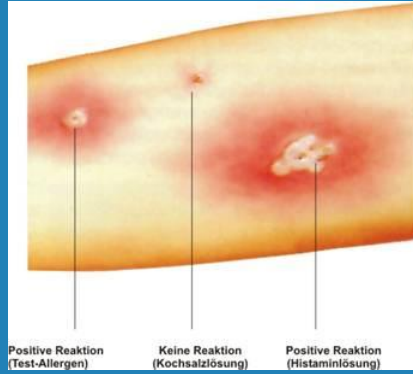
Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

Les tests cutanés



Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

Les tests cutanés



Prof O Battisti, asthme et spectre
asthmatiforme

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, flèchettes 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 bâtard,
- 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.

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 **récidive** 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'écllosion 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 récives 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 tympans 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 acquise 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'épanthème 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 tympans sont normaux et conservent leur aspect blanc nacré.

- Des **adénopathies périphériques** sont fréquentes, de petit volume, indolores, sans

péri-adénite, surtout rétrocervicales ou rétromaxillaires. 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		+	+	++			+++
Epiglottite							
Laryngite	++	++++	++	+	+		
Bronchite	+	+++	+++	+	+		
Bronchiolite		+	++++	+	+		
Pneumonie	+	+++	+++	+			

	BACTERIES					
	Streptocoque A	Streptocoque pneumoniae	Staphylococcus aureus	Hemophilus influenzae	Anaérobies	Mycoplasma pneumonia
Rhinopharyngite	+					
Otite purulente	+	++++	+	++++	++	+
Sinusite	+	++++	+	++++	++	
Angine	++++					
Epiglottite		+		++++		
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 postériori" : 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 rhinopharyngites 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 Ciblorâ , le Pédiazoleâ (érythromycine + sulfamide) 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 inexpiquée.

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 100 mg/kg pendant 10-15 jours associée éventuellement à une corticothérapie (PREDNISONNE 1mg/kg, pour favoriser le drainage du sinus bouché par l'oedème). Un **traitement décongestif local** peut être mis en oeuvre et utiliser l'ARGYROPHEDRINE 0,5 ou 1%, 3 à 4 pulvérisations par jour. 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 contagion 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.

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 récidives (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 à la posologie de 300 mg/kg toutes les trois 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 récidives. 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'examens 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, 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, adéno-virus...). 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 nasopharyngée. 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)**.

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,
- trainées 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 (voir [cours](#)).

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, pommettes 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 France 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 : Tétracycline - Erythromycine - Binocycline ou abstention.

Les infections respiratoires restent à l'heure actuelle la maladie la plus fréquente de l'enfant, contribuent significativement à la morbidité en pédiatrie et à la mortalité des jeunes enfants dans les pays en voie de développement. Elles sont deux fois plus fréquentes chez le nourrisson. L'inhalation est le mode habituel de propagation de l'infection. Plus rarement, notamment chez le nouveau-né, l'atteinte pulmonaire se fait par voie hématogène.

Le mode épidémique est fréquent, particulièrement au cours des mois d'hiver et de printemps. Dans certains cas, le début est brutal, ailleurs, il est progressif faisant suite à une atteinte des voies aériennes supérieures. La clinique associe à des degrés divers signes généraux, notamment la fièvre, à des symptômes respiratoires : encombrement respiratoire, toux, dyspnée.

1. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

1.1. Agents pathogènes

Les infections des voies respiratoires inférieures de l'enfant sont le plus souvent dûes à des virus. Ceux-ci sont en cause 9/10 chez des enfants d'âge pré-scolaire. Ce sont essentiellement le virus respiratoire syncytial (VRS), le virus para-influenzae, les adéno-virus et les para-myxo-virus. Entre 6 et 15 ans, environ un enfant sur trois pourrait être infesté par le mycoplasma-pneumoniae. Pendant les deux premiers mois de vie, l'infection à chlamydia trachomatis transmise lors du passage par la filière génitale de la mère est une cause bien identifiée et se manifeste avec un certain délai par rapport à la naissance.

Les bactéries sont responsables d'environ 5% des BPA de l'enfant. En période néonatale, le streptocoque B et D, les germes d'origine digestive, le pneumocoque sont les plus habituels. Entre 3 mois et 5 ans prédominent le pneumocoque et l'hémophilus influenzae. Après 5 ans, le pneumocoque est la bactérie la plus fréquemment rencontrée. Enfin, le staphylocoque doré et Klebsiella s'observent plus rarement quelque soit l'âge.

Il faut bien savoir qu'en pratique, malgré les progrès récents de la microbiologie, une recherche spécifique des agents en cause ne sera que rarement entreprise. Parfois l'hémoculture sera contributive. Certains agents peuvent être mis en évidence retrospectivement grâce à l'étude sérologique. Le plus souvent, on se contentera d'une suspicion clinique devant des données épidémiologiques associées à la présentation clinico-radiologique.

1.2. Facteurs favorisants

D'une certaine façon, beaucoup de ces infections respiratoires peuvent être considérées comme "obligatoires" chez l'enfant, qu'elles soient inapparentes ou patentes. Bien entendu, il existe des conditions favorisantes qu'il faut connaître telle que l'existence d'infections endémiques particulièrement sensibles quand le nourrisson vit en communauté, la pollution atmosphérique, la cigarette parentale, les mauvaises conditions socio-économiques favorisant la promiscuité et la contagion. On considère aussi que sont des facteurs favorisants, la prématurité, l'asthme et les affections allergiques.

L'enfant est particulièrement sensible aux infections respiratoires aiguës probablement en raison de l'augmentation des résistances périphériques liées au calibre extrêmement réduit des bronchioles terminales par rapport à celui des voies aériennes centrales. L'occlusion des bronches périphériques est donc fréquente, d'autant que les circulations collatérales inter-alvéolaires sont moins bien développées que chez l'adulte.

La communication du rhinopharynx et de l'oreille moyenne par la trompe d'Eustache, souvent courte, peut également contribuer à la prédominance des infections. Enfin, il faut également y ajouter la déficite immunitaire physiologique de la période comprise entre la fin de l'immunité passive transmise par la mère, et celle où l'immunité active se développe.

Outre ces conditions générales, certains enfants présentent des facteurs favorisants particuliers susceptibles d'expliquer chez eux la répétition des atteintes respiratoires. Parmi ceux-ci, on peut bien sûr citer : les troubles de la déglutition d'étiologie variée, le reflux gastro oesophagien, les fistules trachéo-oesophagiennes, les fentes palatines, les déficits de l'immunité congénitaux ou acquis, les cardiopathies congénitales, le syndrome d'immotilité ciliaire, certaines malformations de l'arbre trachéo bronchique. On mettra à part le corps étranger bronchique qui peut être par lui-même source de détresse respiratoire, mais qui peut aussi se surinfecter.

2. PRÉSENTATION CLINIQUE ET INDICATION DES EXAMENS RADIOLOGIQUES

Le plus souvent, le diagnostic clinique de BPA ne fait pas doute. Ceci est particulièrement le cas chez le nourrisson et chez le petit enfant chez lesquels la présentation la plus fréquente est celle de symptômes respiratoires bruyants avec parfois tirage et battement des ailes du nez, alors que la toux est plus rare. Il existe des signes d'obstruction tel que le wheezing. Parfois cependant, et ceci est notamment vrai dans les pneumopathies bactériennes localisées, le malade se présente comme porteur d'une pyrexie isolée. Il s'agit volontiers d'enfants entre 3 et 6 ans chez lesquels la symptomatologie respiratoire peut rester fruste. Parfois même, il existe des douleurs abdominales aiguës, violentes suggérant faussement le diagnostic d'appendicite aiguë ou d'autres affections abdominales aiguës. Dans tous les cas, ce qui est important de noter c'est que, l'examen physique proprement dit, s'il repère facilement l'existence de sibilants et de ronchi, reste parfois difficile

notamment chez le petit, et surtout possède une sensibilité relativement faible dans la détection des atteintes alvéolaires focalisées.

Ce rappel permet de situer la place des indications de l'examen radiologique.

2.1. A titre diagnostique

On le voit, le cliché pulmonaire ne peut être intéressant que dans le cas où la symptomatologie respiratoire est absente, c'est à dire essentiellement chez le grand enfant porteur d'une pneumopathie en foyer. On admet par contre, que chez le nourrisson, moins de 5% des radiographies sont "pathologiques" quand le seul symptôme présent est la fièvre. Ceci est important d'un point de vue de la pratique en urgence, notamment hospitalière.

2.2. Pour la prise en charge thérapeutique

La question se pose si l'on doit systématiquement pratiquer une exploration radiologique en présence d'enfant porteur d'une BPA. Il suffit d'observer la différence de comportement entre les pratiques de ville et hospitalière pour s'apercevoir que bon nombre de ces BPA de l'enfant sont parfaitement prises en charge en médecine de ville, sans recours à l'examen radiographique. En effet, dans un grand nombre de cas, le diagnostic clinique est aisé et le pédiatre n'a rien à attendre de la précision apportée par l'examen radiologique pour mettre en oeuvre une thérapeutique qui sera le plus souvent efficace. Beaucoup de pédiatres en médecine ambulatoire ne demandent un examen radiologique que quand "les choses ne s'arrangent pas selon les délais prévus". Une autre attitude consiste à être plus large dans l'indication d'examen radiographique. Cette attitude pourrait se justifier chez ceux qui tiennent compte des données de l'examen radiologique pour essayer d'adapter leur conduite thérapeutique. Et notamment pour faire la part entre une infection des voies aériennes supérieures et une atteinte proprement broncho-pulmonaire.

3. TECHNIQUE

L'examen radiographique doit toujours débiter par une incidence antéro postérieure ou postéro antérieure selon l'âge, et la pratique systématique du thorax de face et de profil (voire parfois comme on le voit écrit face et deux profils !) doit être rejetée. Si le premier cliché est normal (en ayant bien examiné la partie rétro-cardiaque et la partie du poumon derrière les coupes) l'examen doit s'arrêter là. On se contentera également de l'incidence de face quand on mettra en évidence une pathologie parfaitement focalisée que l'analyse sémiologique localise avec suffisamment de précision. L'incidence de profil est peut être plus utile dans la pathologie pulmonaire diffuse, pour aider à la compréhension d'images hilaires, pour évaluer facilement une distension pulmonaire, pour apprécier le calibre trachéal.

On n'hésitera pas à s'aider de clichés positionnels pour confirmer ou infirmer l'existence d'un épanchement pleural, de clichés dynamiques en inspiration et expiration quand on a des doutes sur l'existence d'un emphysème obstructif.

L'échographie peut être utile dans certains cas, notamment pour aider au diagnostic et surtout à la ponction d'un épanchement pleural.

Dans l'immense majorité des cas, seuls ces examens simples seront nécessaires et le recours à la tomodensitométrie reste exceptionnel en l'absence de complication évolutive particulière. Insistons aussi sur le fait qu'il n'est nullement nécessaire de contrôler l'aspect évolutif des images radiographiques quotidiennement (habitude prise dans les services de réanimation où faut-il le rappeler les préoccupations sont tout à fait différentes). Généralement, un contrôle pratiqué 10 à 15 jours après le premier examen est largement suffisant, en l'absence de complication mécanique particulière propre aux bronchiolites dyspnéisantes du petit enfant ou aux staphylococcies pleuro pulmonaires. Dans un contexte clinique non équivoque, on peut d'ailleurs se passer de ce contrôle qui, quand il est pratiqué systématiquement, est surtout destiné à éliminer toute hypothèse d'anomalie congénitale sous jacente révélée par une infection intercurrente.

4. ASPECTS RADIOLOGIQUES

Plusieurs aspects syndromiques peuvent être décrits :

• *Pneumopathie diffuse prédominant sur les conduits aériens, bronches et bronchioles altérant leurs parois et obstruant leur lumière.* Cette pathologie s'associe pratiquement toujours à une infiltration lymphocytaire interstitielle. Les signes radiologiques associent à des degrés variables :

- Un épaississement péribronchique sous forme d'opacités linéaires, s'étendant des hiles vers la périphérie et occupant plus volontiers les territoires des lobes moyen et inférieurs. Ces opacités habituellement provoquent un flou vasculaire.
- Des signes de distension et/ou de trappage alvéolaire : hypertransparence diffuse ou localisée, augmentation du volume antéro postérieur du thorax, aplatissement ou inversion des coupes diaphragmatiques. Les critères habituels de distension (+ de 6 arcs antérieurs costaux ou 10 arcs postérieurs peuvent être utilisés ; il faut noter que c'est chez le nourrisson que se produisent les plus grandes distensions et à cet âge il est tout à fait exceptionnel qu'une inspiration normale même bien enregistrée "découvre" plus d'arcs costaux). La distension s'apprécie aussi bien sur le profil : aplatissement ou inversion des coupes, augmentation de l'espace clair rétro-sternal
- Petites opacités alvéolaires pseudo-nodulaires diffuses, en général interprétées comme des

lésions d'atélectasie focale et/ou de surinfection.

- *Syndrome de comblement alvéolaire étendu aboutissant à une condensation homogène occupant toute ou partie d'un lobe.* Ces aspects sont dûs à une nécrose progressive suivie d'infiltration leucocytaire à partir d'une infestation acinaire qui diffuse rapidement et d'une manière centrifuge. La condensation s'appuie en règle sur une surface pleurale du poumon. Un épanchement pleural accompagne souvent ce type de pathologie. Le développement de pneumatoçèle est possible et doit être systématiquement recherché (staphylocoque). Le développement d'abcès pulmonaire est rare mais également possible.

- *PNEUMOPATHIE RONDE* : cette image n'est pas rare. Il s'agit d'une opacité dense, unique, arrondie, de 3 à 6 cm de diamètre, qui peut siéger un peu n'importe où mais peut être préférentiellement dans les lobes inférieurs. Cette opacité est en réalité la forme la plus pure de pneumonie à extension centrifuge. Elle peut donner le change avec une tumeur. Il est exceptionnel que cette pneumonie soit parfaitement ronde et on s'attachera à rechercher une certaine irrégularité du pourtour et la visibilité d'un bronchogramme aérique qui permet d'affirmer la nature alvéolaire de l'opacité. Dans un contexte infectieux patent, on sera se donner quelques jours pour en observer la guérison sous traitement antibiotique.

- *Aspect de pneumopathie lobulaire* : opacités localisées ou disséminées mal définies, moins denses et moins homogènes que dans les condensations alvéolaires massives. L'opacité réalisée à souvent un aspect bigarré du fait de la juxtaposition des zones opaques et de zones saines. Dans un tel cas, on considère que l'infection initiale s'est localisée au niveau des bronchioles puis dans les alvéoles péri-bronchiolaires des lobules secondaires dont les cloisons conjonctives limitent pour un temps l'extension du processus expliquant ainsi la juxtaposition de lobules secondaires sains, clairs, et atteints, opaques, responsables de l'aspect bigarré de l'image.

- *Aspect dit "de cœur hirsute"* : il s'agit d'un aspect fréquemment rencontré d'infiltrat périhilaire s'étendant vers les bases et concernant lobe moyen et lingula. Cet aspect est appelé "cœur hirsute". Il s'associe souvent à des zones d'hyperaération, d'atélectasie ou d'opacités focales et parfois également d'adénopathies hilaires. L'aspect a été dit évocateur de coqueluche et correspond à la description qui avait été faite primitivement des pneumonies dite atypiques. Une étiologie virale est fréquemment en cause.

- *Aspect de pneumopathie diffuse mixte, interstitielle et alvéolaire* : cet aspect comporte une association d'opacités multiples alvéolaires de relative petite taille, d'une infiltration périhilaire souvent asymétrique, d'images réticulo-nodulaires, parfois d'opacités segmentaires ou d'atélectasie et enfin d'un épanchement pleural modéré. Cet aspect est dit suggestif de mycoplasme-pneumoniae et on le rencontre de préférence chez l'enfant d'âge scolaire.

- *Image normale* : alors même que le tableau clinique est celui d'une BPA, en règle dominée par une toux importante, l'aspect radiologique peut être normal. Ceci est souvent le cas, dans les

bronchites aiguës du grand enfant quand l'atteinte bronchique ne s'accompagne pas de trouble de ventilation secondaire. En effet, les troubles directs d'atteinte bronchique en phase aiguë peuvent très bien rester infra-radiologiques.

- *Aspect de discret "épaississement péribroncho-vasculaire"* : il faut bien dire que chez le jeune enfant notamment, il est parfois difficile de décider si l'image est normale ou s'il existe un discret épaississement péribroncho-vasculaire. En effet, il semble bien qu'en période hivernale notamment, peu d'enfants radiographiés, (même en l'absence de symptomatologie virale respiratoire) présentent une radiographie tout à fait normale. D'un autre côté on s'abstiendra de description par excès. Des études scientifiquement menées ont d'ailleurs bien montré dans ces cas la variabilité de l'interprétation d'un interpréteur à l'autre ou chez le même interpréteur à des moments différents.....

- *Adénopathies* : la majorité des BPA aiguës de l'enfant ne s'accompagne pas d'adénopathies médiastinales radiologiquement décelables sur la radiographie conventionnelle. Quand l'examen montre d'importantes adénopathies, notamment latéro-trachéales droites, il convient de se poser la question d'une infection atypique et notamment d'une tuberculose. Toutefois, l'existence d'adénopathies médiastinales volontiers inter-bronchiques de volume modéré mais parfaitement décelables sur l'examen radiographique conventionnel est indéniable. On admet généralement que ce sont les affections virales qui s'accompagnent plus volontiers d'adénopathies. Parfois, l'affirmation de ces ganglions ne pose pas de problème ; souvent, les opacités sont noyées dans les infiltrats hilaires péribroncho-vasculaires et il est difficile alors de faire la part entre l'intumescence ganglionnaire et l'atteinte parenchymateuse proximale. Il ne semble pas nécessaire en présence d'adénopathies authentiques ou présumées de réaliser des explorations par scanner. Plus volontiers, on doit proposer un contrôle par radiographie standard qu'on peut situer aux alentours de trois semaines après le début de l'affection. Ce contrôle confirmera la régression ganglionnaire. Ce n'est qu'en cas de persistance ou éventuellement d'augmentation des adénopathies que les explorations complémentaires seront envisagées.

- *Abscès du poumon* : l'abcès primitif du poumon est relativement rare chez l'enfant. Il se présente comme une pneumopathie fébrile, le plus souvent commune. C'est l'examen radiologique qui en fait en règle le diagnostic. L'abcès siège le plus souvent à droite et comporte dans la grande majorité des cas un niveau liquide. L'évolution sous traitement antibiotique est toujours favorable et il faut savoir que dans certains cas l'évolution radiologique peut être longue alors même que sont obtenues guérison clinique et biologique. Les séquelles fonctionnelles restent exceptionnelles. Il peut persister une image claire finement cerclée intrapulmonaire qui correspond le plus souvent à une cicatrice plutôt qu'à une cavité résiduelle.

L'abcès du poumon est en règle primitif chez l'enfant. Ce n'est que devant certains aspects particuliers, notamment en cas d'évolution particulièrement longue ou quand l'abcès siège dans le lobe inférieur notamment à gauche, qu'on devra discuter de la possibilité d'un corps étranger ou d'une anomalie sous jacente et en premier chef celui d'une séquestration. Traditionnellement, c'est l'aortographie qui fera la preuve de cette malformation en montrant la vascularisation systémique ; Actuellement, échographie et/ou TDM/IRM la démontrent parfaitement et plus

simplement.

5. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La banalité des bronchopneumopathies aiguës chez l'enfant ne doit pas faire oublier qu'il existe à cet âge une pathologie non infectieuse. Parmi les plus fréquentes il faut citer :

- les inhalations : corps étrangers divers, hydrocarbures, vomissements ou troubles de la déglutition ;
- l'asthme ou les autres syndromes d'hyper-réactivité bronchique responsables d'atélectasies par bouchon bronchique ;
- cardiopathie congénitale notamment quand elle comporte un shunt gauche/droit ;
- plus exceptionnellement, malformations congénitales comme les séquestrations, les kystes bronchogéniques ou les malformations adénomatoïdes ;
- adénopathies médiastinales d'étiologies variées, processus néoplasiques etc...

Nous avons déjà mentionné la tuberculose. Il faut se rappeler que ce diagnostic ne saurait être radiologique mais que certains aspects doivent pouvoir attirer l'attention.

6. DIAGNOSTIC "ÉTIOLOGIQUE"

Les données de l'examen radiologique ne sauraient être systématiquement corrélées avec chacun des agents en cause, ni même avec les deux grandes catégories que sont les infections virales et les infections microbiennes. Toutefois, une analyse méthodique de la séméiologie radiologique confrontée à la présentation clinique, à l'âge, et parfois à la numération formule, est susceptible d'orienter raisonnablement ce diagnostic "étiologique".

• *Les virus* : le virus respiratoire syncytial mais aussi les para-influenzae sont responsables de la plus grosse partie des *bronchiolites*. L'aspect d'une bronchiolite est cliniquement et radiologiquement caractéristique. Il existe sur le cliché une hyper-inflation diffuse, homogène ou inhomogène. Les coupes diaphragmatiques sont parfois inversées tant la distension est grande. Il existe une hyperclarté. Le plus souvent est associé un flou péri-broncho-vasculaire périhilaire diffusant plus ou moins loin en périphérie. Des troubles de ventilation associés peuvent être observés occasionnellement.

La plupart des infections virales sont observées chez le petit enfant et entraînent des signes associant des degrés variables, un épaississement péri-broncho-vasculaire, des images en rail, une distension avec emphysème obstructif, des opacités alvéolaires en motte relativement peu

confluentes, denses. Parfois, on peut observer des bouchons muqueux bronchiques avec des véritables atélectasies en aval. De grandes condensations segmentaires ou lobaires sont exceptionnelles dans les infections virales. De même l'épanchement pleural s'il existe n'est jamais important. Rien ne distingue des pneumopathies virales entre elles. Celles dues à la varicelle peuvent laisser derrière elles de petites calcifications diffuses séquellaires. Les pneumopathies de la rougeole sont actuellement rares chez le non immuno-déprimé. (Cf infra)

• *Les bactéries* : le diagnostic d'affection bactérienne est suggéré en présence de condensation pulmonaire étendue partant d'une surface pleurale du poumon, d'un éventuel épanchement de moyenne ou grande abondance. Les bactéries concernent l'enfant soit dans la période immédiatement néonatale, entre 0 et 15 jours, soit l'enfant plus grand entre 3 mois et 5 ans. Là encore, l'aspect radiologique n'est absolument pas systématiquement corrélé avec chacun des germes. Une évolution rapide suggère un pneumocoque ou un hémophilus influenzae. La gravité de la staphylococcie pleuro-pulmonaire tient au pouvoir toxique et nécrosant du germe dont on sait qu'il "s'adapte" aux différents antibiotiques qui lui sont successivement opposés. A la phase initiale, la radiographie ne montre qu'une opacité alvéolaire localisée, plus rarement des petites opacités alvéolaires disséminées. Certains éléments peuvent orienter : absence de bronchogramme aérique car les bronches contiennent du pus, présence d'une ligne bordante pleurale, distension gazeuse abdominale. En fait, c'est surtout l'évolution très rapide des images qui va conforter le diagnostic ; apparition de nécrose au sein de l'opacité avec constitution de bulles, aggravation de l'épanchement qui devient compressif. Des complications mécaniques sont redoutées : bulles extensives, pneumothorax, pneumomédiastin. Sous traitement efficace le syndrome régresse, la pleurésie purulente guérit lentement mais totalement, les bulles mettent quelques semaines à régresser (après avoir augmenté de volume même sous traitement efficace). Elles finissent par disparaître, parfois lentement, en quelques mois. Parmi les bactéries, le bacille de Bordet Gengou responsable de la coqueluche entraîne des modifications inhabituelles. L'aspect ressemblerait plutôt à une pneumopathie virale avec un infiltrat broncho-pulmonaire périhilaire descendant vers la lingula et le lobe moyen et donnant l'aspect classique de coeur hirsute. Enfin, l'abcès pulmonaire correspond toujours à une atteinte bactérienne.

Chez le nouveau né (J0-J15), les bactéries le plus souvent en cause sont les streptocoques du groupe B, les colibacilles, la listeria. Les signes d'atteinte pulmonaire sont variables. Opacités floues disséminées ou confluentes, aspect miliaire, opacités lobaires ou segmentaires, ou encore opacité en travées périhilaires. Les épanchements sont relativement rares. La cardiomégalie est fréquente. Le plus souvent, le tableau clinique et biologique est suggestif d'une atteinte infectieuse. Parfois, c'est l'aspect radiologique qui suggère l'origine infectieuse même en l'absence de symptômes respiratoires. Rappelons que le tableau d'inhalation méconiale est devenu très rare chez le nouveau né en raison de la modification des pratiques péri et néonatales en salle de travail.

• *Mycoplasme pneumoniae* : les mycoplasmes sont des micro organismes uni-cellulaires procaryotes qui sont principalement caractérisés par leur absence de paroi ce qui les distingue des bactéries et explique leur insensibilité totale aux Béta lactamines. Ce sont les plus petits organismes connus (50 à 300 nm) capables de multiplication autonome en milieu acellulaire ce qui les différencie des virus. L'aspect radiologique est souvent riche. L'aspect le plus habituel

est celui d'une pneumopathie mixte souvent plus plurifocale à tendance unilatérale comportant des petites zones de comblement alvéolaire et un syndrome interstitiel. L'infiltration périlobulaire périhilaire est fréquente et habituellement asymétrique. On peut trouver des atteintes segmentaires ou des atélectasies mais rarement de grands syndromes de condensation alvéolaire. L'épanchement pleural peut se voir. Il est en général de petite abondance. Des adénopathies médiastinales d'importance moyenne peuvent être également observées. Là encore, le diagnostic peut être suggéré devant l'aspect radiologique et l'âge (6-15 ans). Toutefois, le diagnostic précis ne peut être qu'éventuellement biologique. Il faut noter que les signes radiologiques s'intensifient volontiers au cours des deux premières semaines dans environ 25% des cas et que ces signes régressent relativement lentement en environ 3 à 4 semaines.

- *Pneumopathies de type Chlamydiae* : à cet âge, il existe un groupe clinico-radiologique de BPA caractéristiques provoquées par des agents transmis par la mère au moment de l'accouchement : chlamydia trachomatis, essentiellement, mais aussi CMV, pneumocystis carinii. L'infection à chlamydia serait la plus fréquente. La maladie commence entre 1 et 2 mois et ressemble à une coqueluche par la prédominance de la toux. Une conjonctivite est présente dans un cas sur deux. L'apyrexie est de règle. Le tableau radiologique est comparable à celui d'une bronchiolite : hyperinflation plus ou moins importante associée à des infiltrats de type interstitiel qui peuvent parfois être confluents. Un tel tableau survenant chez le tout petit sans notion épidémique familiale doit faire suggérer le diagnostic qui est confirmé par l'examen sérologique. Ces pneumopathies paraissent sensibles à l'érythromicine, la tétracycline ou les sulfonamides.

- *BPA chez l'enfant immuno-déprimé* : Il s'agit là d'une condition très particulière qui peut s'observer soit chez un enfant porteur d'un déficit congénital de l'immunité, soit surtout chez un enfant traité pour une affection maligne ou encore chez l'enfant VIH +. En effet, l'utilisation de médicaments immuno-dépresseurs efficaces a fait apparaître une série d'infections par des agents pathogènes dont le rôle était quasi nul chez le sujet normal. Au cours de chimiothérapies de longue durée, les pneumopathies aiguës surviennent chez 20% des malades. Ces BPA mettent en jeu le pronostic vital. Elles sont extrêmement difficiles à dépister et la contribution du radiologiste est essentielle ; encore faut-il qu'il soit averti des pièges propres à cette pathologie.

Sans entrer dans les détails, on peut retenir que les immuno-dépresseurs altèrent essentiellement l'immunité cellulaire. Ceci explique la fréquence des atteintes de l'alvéole et l'interstitium dont la défense est assurée par le lymphocyte T et le macrophage alors que les infections bronchiques sont plus rares car sous la dépendance des IGA sécrétoires. Au cours des leucoses aiguës on observe surtout des pneumopathies bactériennes (pneumo, strepto, staphylocoque, pyocyanique) et mycosiques, à la phase d'aplasie, et des pneumopathies virales, mycosiques et surtout à pneumocystis carinii lors de la rémission. A la phase d'aplasie, le pronostic est encore plus grave, notamment si le chiffre des polynucléaires est inférieur à 1000.

L'examen radiologique va être demandé d'une manière systématique non seulement au moindre signe pulmonaire mais aussi devant toute altération de l'état général, toute asthénie chez cet enfant suivi pour une affection maligne. Les signes que l'on va être amené à rechercher sont souvent discrets et ce qui implique une technique correcte (éviter les radios au lit dans la mesure

du possible). Surtout, il est essentiel +++ de s'imposer la comparaison minutieuse avec les clichés antérieurs et notamment avec le dernier cliché normal. Certes, il arrive qu'on se trouve d'emblée devant les signes évolués ; leur polymorphisme est grand et leur spécificité nulle ; ils confirment seulement l'atteinte pulmonaire. Ils sont volontiers disséminés à l'ensemble des deux champs : opacités périhilaires, péribronchiques, opacités miliaires ou micro-nodulaires, opacités nodulaires, aspect en rayon de miel avec des zones d'hyperclarté, condensations en motte, épanchements pleuraux et adénopathies sont possibles. Nous insisterons surtout sur les signes de début et d'autre part sur la démarche commune qui fait suite au diagnostic positif d'atteinte pulmonaire de l'enfant immuno-déprimé.

- Les signes de début : l'atteinte interstitielle débutante doit être recherchée soigneusement sur les critères habituels. Un bon signe est la diminution de compliance pulmonaire objectivée par une ascension des coupes réalisant un aspect de cliché en expiration. Il convient donc de s'assurer des conditions d'examen et savoir interpréter ce signe à sa juste valeur. C'est à ce stade que le traitement a le plus de chance de donner des résultats. L'étude parallèle des gaz du sang permettra également un dépistage précoce, par la mise en évidence d'un bloc alvéolo-capillaire.

- Une fois affirmée l'atteinte pulmonaire, il est urgent de la traiter de manière spécifique. Or, tout le monde s'accorde à dire que l'examen radiologique, s'il permet une certaine présomption étiologique, ne permet en aucun cas une certitude indispensable sur ces terrains. Il faut savoir de plus qu'un tableau de pneumopathie aiguë chez un enfant traité par ID peut relever de bien d'autres causes : atteinte métastatique (leucose, neuroblastome,), atteinte médicamenteuse pulmonaire (+ de 12 agents cytotoxiques ont été reconnus responsables et parmi eux de methotrexate, la bleomicine, le bisulfan, le cyclophosphamide, la vincristine...), atteinte cardiaque (adriamicine), atteinte radique, hémorragie pulmonaire, poumons leucocytaires. En pratique, le problème va rapidement se poser de la manière suivante : s'agit-il d'une infection opportuniste ? laquelle ? s'agit-il d'une éventuelle toxicité médicamenteuse ?

- La recherche de germe pathogène va obliger à toute une série d'actes agressifs qui vont conduire fréquemment la biopsie chirurgicale (++) ; aucun examen sérologique n'apporte de renseignement utile. L'examen de l'expectoration donne des résultats aléatoires, de même que celui du tubage gastrique. L'aspiration trachéale peut aider mais son interprétation est faussée par la contamination des germes d'origine ORL. Le brosseage bronchique a une fiabilité de 70% et il comporte des complications. La biopsie transcutanée ou transbronchique permet le diagnostic dans certains cas mais se complique fréquemment de pneumothorax. Le lavage alvéolaire sélectif réalisé sous bronchoscopie et amplificateur de brillance donne de bons résultats, mais la technique est délicate. En fait la biopsie pulmonaire chirurgicale est l'examen le plus fiable. Elle permet de ramener un fragment qui sera étudié conjointement par l'histologiste, le virologue, le bactériologiste et le parasitologue. Une association pathogène peut être en cause. Parfois, on conclura à une pneumopathie interstitielle aspécifique en rapport possible avec les médicaments.

On le voit, le diagnostic d'atteinte pulmonaire est très lourd de conséquences. C'est pourquoi il

convient d'insister sur l'importance de la juste appréciation des signes de début (ni faux positif, ni faux négatif), le besoin d'une étroite corrélation avec l'oxymétrie et la nécessité de pratiquer des examens radiologiques répétés à brefs intervalles et orientés. Il faut souligner que chaque médication anti-infectieuse est spécifique et agressive par elle-même. En pratique, c'est après un bref essai d'antibiothérapie antibactérienne et/ou antivirale que, si il n'y a pas d'amélioration, on envisage une recherche agressive.

• *Les facteurs de gravité des BPA* : dans la grande majorité des cas, les BPA ne constituent pas à l'heure actuelle un événement pathologique menaçant. Les traitements symptomatiques et/ou antibiotiques parviennent à contrôler plus ou moins rapidement l'infection. Il convient de s'assurer par des contrôles radiologiques raisonnablement espacés de la guérison totale et définitive. Et notamment de l'existence d'atélectasie persistante qui imposerait un traitement spécifique (corticothérapie, broncho-aspiration, kinésithérapie). Néanmoins, certaines éventualités défavorables peuvent s'observer qui sont dûes à différents facteurs. Nous avons déjà largement évoqué le cas particulier de l'enfant immuno-déprimé et nous n'y revenons pas. Les pneumonies du nouveau-né restent encore à l'heure actuelle fréquemment graves, parfois mortelles. Chez le nourrisson, il faut garder en mémoire la gravité potentielle des staphylococcies pleuro-pulmonaires non reconnues et traitées à temps. Graves également dans l'immédiat, sont les BPA survenant chez les nourrissons hospitalisés et surinfectés par des germes hospitaliers, anaérobies ou parfois par le candida. Les formes oedémateuses (virus ou hémophilus influenzae) peuvent être d'évolution rapidement mortelle en l'absence de mesures thérapeutiques appropriées. Les bronchiolites du nourrisson peuvent être également très inquiétantes du fait de leur évolution immédiate ou du fait de leurs possibles séquelles. Les évolutions immédiatement défavorables sont plus volontiers l'apanage des tableaux comportant des lésions alvéolaires diffuses. Par contre, les formes o \square domine l'atteinte bronchiolaire seraient susceptibles de laisser des séquelles graves qui vont grever lourdement la fonction respiratoire. Les adéno-virus des groupes 3,7 et 21 sont à ce titre les plus redoutables. Toutes les séquelles découlent de l'obstruction bronchiolaire. Les parois bronchiolaires sont le siège de remaniements intenses allant du tissu de granulation à la fibrose. Les bronchiectasies surviennent fréquemment. Un tableau de bronchiolite oblitérante diffuse peut s'installer. Parfois, des formes localisées peuvent s'observer : atélectasie ou emphysème obstructif localisé, poumon clair unilatéral (syndrome de Mc-Leod), bronchiectasies en foyer. Au minimum, les bronchiolites sont susceptibles de ne laisser qu'une atteinte infraclinique très probablement responsable d'une partie de la pathologie respiratoire et chronique de l'adulte. Enfin, disons qu'on insiste de plus en plus, d'une part sur les relations entre bronchiolites et asthme et d'autre part sur la gravité particulière des infections à VRS chez le nourrisson porteur d'une cardiopathie congénitale comportant un shunt gauche/droit.

7. CONCLUSION

La radiographie du poumon dans le contexte d'une BPA est certainement l'examen le plus

fréquemment demandé en radiologie pédiatrique. Sa contribution ne peut être réelle qu'au prix d'une étude soignée au plan séméiologique par le radiologiste et par une confrontation systématique au contexte particulier de chaque patient. Nous avons essayé de montrer quels étaient les éléments déterminants de ce contexte. Il sera également très important de savoir apprécier l'évolution par une comparaison systématique et répétée des clichés tout au long de l'évolution. C'est seulement dans ces conditions que l'interprétation de ces clichés pourra être significative.