

Prise en charge de l'asthme aigu grave chez l'enfant : un défi thérapeutique

Management of Status Asthmaticus in Children: a Therapeutic Challenge

B. Crulli · G. Mortamet · N. Nardi · S.M. Tse · G. Emeriaud · P. Juvet

Reçu le 12 avril 2018 ; accepté le 8 juillet 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Chez l'enfant, les crises d'asthme sont fréquentes mais potentiellement fatales et nécessitent donc une reconnaissance et une prise en charge rapides. La prise en charge initiale devrait inclure l'administration de corticostéroïdes systémiques, de bêta-agonistes et d'anticholinergiques inhalés ainsi que d'une oxygénothérapie adaptée. Devant un manque d'amélioration, une escalade de traitement comprendra l'administration de bronchodilatateurs par voie intraveineuse (bêta-agonistes et magnésium) et un support par ventilation non invasive. En cas d'échec de ces traitements conventionnels, le recours à une ventilation invasive est parfois nécessaire. Plusieurs thérapies adjuvantes pourront y être associées, mais leur efficacité n'a pas été formellement prouvée.

Mots clés Enfant · Nourrisson · Réanimation · Asthme aigu grave · Ventilation artificielle

Abstract In children, asthma exacerbations are common but can sometimes be life-threatening. Therefore, they require prompt recognition and management. Initial treatment includes systemic corticosteroids, inhaled beta-agonists and anticholinergics, as well as appropriate oxygen therapy. A child that does not subsequently improve will require intravenous bronchodilators (beta-agonists and magnesium) and possibly

non-invasive ventilation. In case of conventional therapy failure, invasive ventilation is sometimes necessary and can be combined with various adjunctive therapies which lack formal evidence proving their efficacy.

Keywords Child · Infant · Critical care · Status asthmaticus · Artificial respiration

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 300 millions de personnes souffrent d'asthme dans le monde [1], et ce chiffre a tendance à augmenter chaque année dans les pays industrialisés [2]. C'est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant et aussi la première cause d'hospitalisation. En France, le taux d'hospitalisation pour crise d'asthme chez l'enfant était de 33 pour 10 000 en 2015 selon l'Institut de veille sanitaire (InVS). Bien que le taux d'admission pour crise d'asthme soit en diminution, la proportion d'enfants nécessitant des soins en réanimation augmente [3]. Aux États-Unis, cela correspond à environ 500 000 admissions en réanimation par an [4].

L'asthme aigu grave, aussi appelé *status asthmaticus* en Amérique du Nord ou état de mal asthmatique, est défini par une crise d'asthme ne répondant pas au traitement initial usuel et pouvant mener à une insuffisance respiratoire aiguë, potentiellement fatale. Les facteurs de risque d'admission en réanimation concernent surtout le contrôle de la maladie ainsi que les hospitalisations antérieures pour asthme aigu grave, mais aussi l'exposition environnementale, le statut socio-économique et les comorbidités. Cependant, jusqu'à un tiers des enfants présentant une crise fatale ne présenteront aucun de ces facteurs [5–7]. La mortalité totale est en diminution de 0,3 à 50 par 10 000 personnes asthmatiques [8,9] et de 2 à 4 % après admission en réanimation [8,10,11] ; la plupart des patients décèdent avant admission à l'hôpital [10]. L'issue fatale est plutôt attribuée à une asphyxie et à

B. Crulli · N. Nardi · G. Emeriaud · P. Juvet (✉)
Service des soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine,
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T
1C5, Canada
e-mail : philippe.juvet@umontreal.ca

G. Mortamet
Service de réanimation et de surveillance continue pédiatriques,
CHU Grenoble-Alpes, Bd de la Chantouze, F-38043 Grenoble,
France

S.M. Tse
Service de pneumologie, CHU Sainte-Justine,
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T
1C5, Canada

une hypoxie qu'à des arythmies ou à des complications iatrogènes [12]. Ainsi, un traitement intensif et précoce est nécessaire. Par ailleurs, la notion d'admission dans un service de réanimation est un facteur de risque pour un épisode futur fatal, donc le suivi de ces patients est essentiel, surtout s'il y a eu recours à une ventilation invasive [13].

Physiopathologie

Lors d'une crise d'asthme, un stimulus habituellement infectieux ou allergique engendre une cascade inflammatoire au niveau des voies respiratoires inférieures, qui entraîne trois phénomènes principaux : un œdème de la muqueuse, une contraction du muscle lisse bronchique (bronchospasme) et une augmentation de la production de mucus [14]. Ces phénomènes engendrent une diminution du diamètre intraluminal et donc une augmentation de la résistance des voies aériennes, ce qui allonge considérablement la constante de temps expiratoire et s'accompagne d'une hyperinflation pulmonaire par défaut de temps expiratoire suffisant. En ventilation spontanée, l'expiration devient alors nécessairement active pour pallier cette hyperinflation qui peut se compliquer d'une rupture alvéolaire (pneumomédiastin, pneumothorax, emphysème sous-cutané) et/ou d'une atteinte hémodynamique (pouls paradoxal). La persistance d'une certaine activité tonique des muscles inspiratoires (comme le diaphragme) pendant la phase expiratoire peut contribuer au phénomène d'hyperinflation [15,16]. Un déséquilibre du rapport ventilation/perfusion découle de l'augmentation de l'espace mort et de l'apparition de zones d'atélectasie et se déclare par une hypoxémie. L'existence d'une normocapnie dans ce contexte est un signe de gravité. Parmi les formes fatales, on distingue deux sous-types [17,18]. Le premier, d'apparition plutôt subaiguë, est le plus fréquent. Il survient dans un contexte de mauvais contrôle de la maladie, où l'inflammation (caractérisée par un infiltrat majoritairement neutrophilique) progresse, alors que l'utilisation courante de bronchodilatateurs limite l'efficacité du traitement d'urgence. Le second sous-type, plus rare, évolue plus rapidement et est caractérisé par un bronchospasme très important malgré une faible inflammation chronique (caractérisée par un infiltrat plutôt éosinophilique), souvent secondaire à un antigène spécifique. Ces patients peuvent décéder avant même d'arriver à l'hôpital [19,20], alors qu'ils ont habituellement une meilleure réponse aux bronchodilatateurs [21].

Prise en charge thérapeutique

Les lignes directrices nord-américaines couvrent peu la prise en charge des patients en réanimation [7], et la pratique clinique est variable [10]. En France, une conférence de

consensus de la Société de réanimation de langue française (SRLF) de 2002 offre certaines directions pour la prise en charge de l'asthme aigu grave pédiatrique [22]. La prise en charge de l'asthme aigu grave vise à renverser l'hypoxémie, la bronchoconstriction et l'inflammation pour rétablir des échanges gazeux physiologiques tout en effectuant une surveillance continue permettant de détecter une aggravation. Les différentes étapes de cette prise en charge sont détaillées ci-dessous et résumées sur la figure 1.

Surveillance

Une surveillance cardiorespiratoire continue est effectuée pour l'évaluation de complications à la fois physiologiques et iatrogéniques (par exemple : barotraumatisme, hypotension sur hyperinflation, tachycardie secondaire aux bêta-adrénergiques, hypertension ou bradycardie secondaire aux stéroïdes...). L'hypoxémie, notamment une SpO₂ inférieure à 91 %, est un signe de gravité de la crise d'asthme [23,24]. La gazométrie démontre habituellement une hypocapnie secondaire à l'hyperventilation. En progressant, la fatigue respiratoire se traduira d'abord par une normocapnie puis évoluera finalement vers une acidose à la fois respiratoire et métabolique [25–28]. La place des tests de fonction respiratoire, incluant une mesure de débit expiratoire de pointe, est limitée chez l'enfant en crise aiguë [7].

Prise en charge de première intention

Chez l'enfant tout comme chez l'adulte, les *glucocorticoïdes* sont la pierre angulaire du traitement pharmacologique. Leur rôle est de contrôler puis de renverser le processus inflammatoire central. Ils peuvent être administrés par voie entérale ou parentérale avec une biodisponibilité similaire. La voie intraveineuse est généralement privilégiée si disponible. Leur effet débute en une à quatre heures et est maximal en 8 à 12 heures. Leur administration doit donc être précoce [29]. On privilégie des molécules avec peu d'effets minéralocorticoïdes, généralement de la prednisone ou de la méthylprednisolone à raison de 1 à 2 mg/kg par jour pour

Traitement de première intention	<ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïdes systémiques • Bêta-2 agonistes +/- anticholinergiques inhalés • Oxygénothérapie +/- kinésithérapie
Traitement de deuxième intention	<ul style="list-style-type: none"> • Admission en réanimation • sulfate de magnésium IV, bêta 2-agonistes IV • +/- essai de ventilation non-invasive
Traitement de troisième intention	<ul style="list-style-type: none"> • Ventilation invasive • Kétamine IV • Agents halogénés, hélium, dérivés xanthiques
Dernier recours	<ul style="list-style-type: none"> • Assistance Respiratoire Extra-Corporelle

Fig. 1 Traitement de l'asthme aigu grave. Les thérapies suggérées peuvent être utilisées seules ou en combinaison selon la gravité de la situation. IV : intraveineux

un maximum de 60 à 125 mg/j [30]. Les corticostéroïdes inhalés n'ont pas de bénéfice dans le traitement de l'asthme aigu grave. Les effets secondaires comprennent principalement l'hyperglycémie, l'hypertension, l'agitation et peuvent se confondre avec les effets bêta-adrénergiques des bronchodilatateurs.

L'administration des *bêta-2 agonistes* à courte action par voie d'inhalation ou par voie systémique est une priorité afin de lever l'obstruction dynamique pendant que l'inflammation diminue. Dans le contexte d'une crise sévère, une administration continue sera souvent nécessaire. Si l'entrée d'air est suffisante pour assurer la pénétration des voies aériennes distales, la voie d'inhalation sera privilégiée pour son meilleur rapport efficacité/tolérance. Une nébulisation de salbutamol (ou albuterol) peut être administrée de façon intermittente (0,15 mg/kg chaque heure ; minimum : 2,5 mg ; maximum : 5 mg) ou continue (0,15 à 0,5 mg/kg par heure ; maximum : 30 mg/h). La nébulisation continue aurait un rapport coût/efficacité plus intéressant [31]. L'utilisation de chambre d'inhalation avec aérosols-doseurs est au moins aussi efficace et peut être une alternative intéressante chez un enfant qui n'a pas besoin d'oxygène ou de support ventilatoire continu [32]. On administre alors de cinq à dix bouffées de 100 µg à intervalles rapprochés. Chez le petit enfant, il existe des dispositifs permettant de s'assurer de la bonne administration par inhalateur. Lorsque l'entrée d'air est inadéquate (par exemple lors d'une auscultation thoracique quasi silencieuse, libre de sibilance), l'administration intraveineuse de bêta-agonistes pourra atteindre le muscle lisse bronchique. Deux molécules sont disponibles : le salbutamol et la terbutaline qui est moins bêta-sélective, bien que cette dernière n'ait pas démontré d'effet significatif lorsque ajoutée au traitement usuel dans un essai randomisé [33]. La posologie de terbutaline recommandée est un bolus de 10 µg/kg sur dix minutes, suivi d'une infusion de 0,1 à 10 µg/kg par minute. L'utilisation de salbutamol intraveineux est supportée par des données observationnelles (administration en perfusion continue) [34] et issues d'essais randomisés (administration en bolus) [35]. La voie d'administration intraveineuse n'a cependant pas démontré d'avantage dans les méta-analyses, que ce soit en utilisation seule ou combinée à la voie inhalée [36,37]. La dose est habituellement de 0,5 à 5 µg/kg par minute. Bien que l'adrénaline soit peu utilisée pour cette indication (en excluant l'anaphylaxie), son activité intrinsèque pour les récepteurs bêta-2 adrénergiques est plus grande que celle des molécules spécifiques comme le salbutamol. Une méta-analyse récente de données adultes hétérogènes compare l'adrénaline en nébulisation et les bêta-2 agonistes de façon non concluante [38]. La réponse individuelle peut être modulée par une susceptibilité génétique [39]. Tous ces bêta-agonistes partagent des effets secondaires d'hypokaliémie, de tachycardie, d'hy-

perglycémie, d'hypotension et d'augmentation de la créatine kinase, des troponines et de l'acide lactique [40,41].

Les *anticholinergiques de synthèse* (comme le bromure d'ipratropium) sont des ammoniums quaternaires dérivés de l'atropine qui ne traversent pas la barrière hématoencéphalique et qui vont diminuer l'œdème, la bronchoconstriction et les sécrétions au niveau des voies aériennes distales. Leur effet est moins important que celui des bêta-agonistes, mais il s'y ajoute. La dose suggérée de bromure d'ipratropium est de 250 à 500 µg aux 20 minutes pour trois doses ; elle peut ensuite être répétée aux quatre à six heures pour 24 heures. Son utilisation diminue le taux d'admission à l'hôpital lorsque administré avec un traitement bêta-agoniste [42], mais il ne devrait pas être utilisé seul [43]. Aucun bénéfice n'a été démontré chez les patients hospitalisés, et il n'y a aucune donnée disponible dans un contexte de réanimation [44]. Ces molécules sont généralement bien tolérées.

Une oxygénothérapie associée à une surveillance cardio-respiratoire continue est administrée pour corriger l'hypoxémie qui peut être péjorée par une augmentation de l'effet shunt à la suite d'un traitement bêta-agoniste [45]. Cela survient lorsqu'il y a augmentation de la perfusion qui précède ou dépasse l'augmentation de la ventilation, entraînant un déséquilibre. Après une dose de salbutamol, surtout si celle-ci est administrée par voie intraveineuse, la perfusion d'une zone hypoxique augmente à travers une vasodilatation (effet bêta-2 sur les vaisseaux pulmonaires) et une augmentation du débit cardiaque (effet bêta-1 sur le myocarde). Des traitements de kinésithérapie respiratoire sont utiles pour la gestion des complications mécaniques tels les bouchons muqueux et les atelectasies, mais aucune étude n'en démontre l'efficacité [46].

Une réhydratation intraveineuse prudente pourra corriger la déshydratation reliée à l'augmentation des pertes insensibles et à la diminution des apports, et atténuer l'hypotension dans le contexte de l'interaction cœur-poumon. La surcharge volémique est cependant à éviter devant le risque d'œdème pulmonaire secondaire aux grandes variations de pression intrathoracique.

Prise en charge de deuxième intention

Le *sulfate de magnésium* provoque une relaxation du muscle lisse par inhibition de l'entrée du calcium. Une dose de 25 à 50 mg/kg (maximum : 2 g) peut être infusée sur 20 à 30 minutes si la réponse au traitement initial n'est pas satisfaisante. Des données variables démontrent une diminution du taux d'hospitalisation et une amélioration clinique chez l'enfant [47–50]. Les données sur le magnésium inhalé sont pour l'instant trop éparpillées pour recommander son utilisation en première ligne [48,51]. Peu d'effets secondaires sont rapportés, mais une surveillance pour la survenue

d'hypotension est généralement conseillée. Une admission en réanimation devrait être considérée à ce stade.

Une *ventilation non invasive* (VNI) instaurée précocement permet de diminuer le travail respiratoire et d'améliorer les échanges gazeux en attendant l'effet maximal des médicaments anti-inflammatoires et bronchodilatateurs. Cet effet repose sur plusieurs mécanismes physiologiques potentiels. Une pression expiratoire positive (PEP) extrinsèque peut contrecarrer la PEP intrinsèque et ainsi diminuer la pression négative qui doit être générée pour initier une respiration. De plus, la PEP appliquée maintient les voies aériennes distales ouvertes et recrute les alvéoles collabées. Une pression inspiratoire positive (PIP) s'opposera à la limitation du débit aérien et augmentera ainsi le volume courant. De plus, l'utilisation de VNI améliore potentiellement la distribution de médication aérosolisée aux voies aériennes distales. Son avantage principal réside dans le maintien de la ventilation spontanée, des réflexes de toux et de l'expiration active de l'enfant. Un patient qui échoue un essai de VNI et/ou qui continue à se dégrader sous VNI ne devra pas tarder à être ventilé de façon invasive pour ne pas augmenter les risques déjà importants de l'intubation endotrachéale [52]. Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont exploré l'utilisation de la VNI dans ce contexte [53–56]. Trois essais randomisés ont démontré une amélioration possible de certains scores de sévérité sous VNI [57,58], mais une méta-analyse juge les données insuffisantes pour en recommander l'utilisation systématique [59]. Dans ces études, le support non invasif était généralement programmé initialement avec une PEP de 5 cmH₂O et une PIP entre 6 et 10 cmH₂O.

Le support par *lunettes nasales à haut débit* (LNHD) délivre un débit supérieur à la ventilation minute du patient. Cela permet d'assister à la fois la ventilation, en réduisant l'espace mort anatomique à travers l'élimination du CO₂ de la cavité nasopharyngée, et l'oxygénation en offrant une PEP d'environ 4,0 ± 2 cmH₂O [60]. Le gaz est par ailleurs saturé, humidifié et réchauffé, ce qui permet d'améliorer la clairance mucociliaire en liquéfiant les sécrétions et d'éviter une bronchoconstriction réflexe causée par un air froid et sec. Dans ce contexte, plusieurs groupes se sont intéressés à l'utilisation de cette technologie dans l'asthme et ont publié des données observationnelles supportant sa faisabilité et sa sécurité [61–63]. Le débit utilisé est généralement de 1 à 2 l/kg par minute.

En règle générale, la *sédation* est réservée aux patients sous ventilation invasive. Dans un contexte de VNI en réanimation, elle permet potentiellement de diminuer la tachypnée et l'asynchronie, et ainsi d'améliorer l'efficacité du travail respiratoire tout en diminuant la consommation d'oxygène. Chez l'enfant avec une anxiété qui n'est pas exclusivement secondaire à une hypoxie, la tolérance d'une interface de VNI peut aussi être améliorée par une sédation légère [56]. Parmi les médicaments sédatifs légers pouvant

être utilisés, la dexmédétomidine est intéressante, car son profil bradycardisant peut limiter l'augmentation de la fréquence cardiaque secondaire à la stimulation bêta-adrénergique [64].

L'ensemble de la prise en charge décrite ci-dessus, en conjonction si besoin avec de la VNI, permettra le plus souvent d'éviter une intubation endotrachéale.

Prise en charge de l'enfant sous ventilation invasive

La *ventilation invasive* est indiquée en cas de troubles de la conscience ou d'insuffisance respiratoire ne répondant pas au traitement médical maximal et à un essai éventuel de VNI sous surveillance stricte. Cette insuffisance respiratoire peut se manifester par une hypoxémie réfractaire ou une hypercapnie progressive. Elle permettra d'assurer des échanges gazeux suffisants pendant la levée pharmacologique de l'obstruction distale, tout en déchargeant les muscles respiratoires. Celle-ci est nécessaire chez moins de 1 % des enfants hospitalisés pour asthme [8] et chez 1 à 20 % des patients hospitalisés en réanimation [11,55,65,66]. L'utilisation de ventilation invasive est cependant associée à un taux important de complications (barotraumatisme, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, faiblesse musculaire) [67].

L'intubation endotrachéale est particulièrement délicate et devrait être prise en charge par la personne la plus expérimentée sur place. La préoxygénation sera difficile à assurer compte tenu de l'obstruction des voies aériennes inférieures. Une chute de la tension artérielle doit être anticipée par un remplissage liquidien ou des vasopresseurs. Il faut viser à diminuer le plus possible la stimulation trachéale qui peut accroître le bronchospasme. Plusieurs agents d'induction pourront être utilisés, mais on favorisera la kétamine [68,69]. Un tube endotrachéal à ballonnet avec le diamètre le plus grand possible doit être installé en prévision des pressions de ventilation élevées. En décours immédiat de l'intubation, en cas d'hyperinflation majeure, une expiration active manuelle par compression thoracique externe couplée à l'insufflation peut permettre de maintenir les échanges gazeux.

La ventilation s'effectue en visant une hypercapnie permissive, mais de façon progressive afin de permettre une compensation du pH [70] et d'éviter un collapsus de reventilation. La surveillance du CO₂ expiré démontrera une courbe avec pente ascendante. Peu de données existent dans la littérature pour suggérer un mode de ventilation spécifique chez l'enfant. Les modes à volume constant permettent d'observer l'évolution des pressions et des résistances en maintenant une ventilation minute. Cependant, ces modes peuvent entraîner une ventilation à pression élevée. Les modes de ventilation à pression constante sont les plus utilisés dans l'asthme aigu grave chez l'enfant [10] et permettent de

limiter les pressions de ventilation [71]. L'utilisation de modes spontanés favorise la synchronie patient-ventilateur [72] ainsi qu'une diminution des pressions de ventilation, mais n'est possible qu'en phase de sevrage où il n'y a plus d'hypercapnie permissive.

L'utilisation de PEP est controversée, mais celle-ci peut être initialement programmée à 2–3 cmH₂O afin de minimiser la survenue d'atélectasie et par la suite être ajustée selon l'effet sur la ventilation et l'hémodynamie, tout en limitant l'hyperinflation dynamique. Celle-ci est surveillée chez le sujet curarisé par mesure de PEP intrinsèque (ou auto-PEP), à débit nul, en fin d'expiration et de façon moins précise sur la courbe débit/temps qui ne montre pas de retour du débit expiratoire à zéro avant le cycle suivant. La fréquence respiratoire prescrite doit être suffisamment basse (8 à 12/minute [70]) pour permettre un T_i normal-bas pour l'âge et un temps expiratoire prolongé (rapport I/E : 1/3 à 1/5), le débit inspiratoire instantané doit être le plus élevé possible pour minimiser la durée de l'inspiration [73]. On visera idéalement un volume courant entre 6 et 8 ml/kg en conservant une PIP inférieure à 45 cmH₂O et une pression plateau (P_{plat}) inférieure à 30 cmH₂O. La P_{plat}, reflétant la pression alvéolaire en insufflation, est à garder la plus basse possible afin de minimiser le risque de barotraumatisme. Cela peut nécessiter une diminution du rapport I/E et parfois du volume courant en tolérant une capnie très élevée.

Lors d'une ventilation invasive, une sédation est indispensable. Parmi les agents sédatifs/analgésiques, le propofol peut être utilisé pour l'induction et de façon sécuritaire sur une courte durée [74,75], mais son utilisation ne devrait pas être prolongée chez l'enfant en raison du risque de syndrome d'infusion (PRIS). Il est à noter que certaines données suggèrent un relargage d'histamine secondaire à l'administration de morphine [76], ce qui fait privilégier l'usage d'autres opiacés comme le fentanyl. La plupart des curares utilisés couramment ne relâchent pas d'histamine [77] et sont souvent nécessaires durant l'induction et de façon continue durant la phase d'aggravation afin d'assurer une hypercapnie permissive, tout en s'assurant de l'absence d'accumulation par la réalisation régulière du *train-de-quatre* (quatre stimulations électriques nerveuses périphériques séparées d'une demi-seconde), par exemple. Une myopathie, bien que rare, peut se développer lors de l'association glucocorticoïdes-curares [78–82], ce qui nécessite de limiter au minimum la durée de la curarisation.

Traitements adjuvants sous ventilation invasive

La *kétamine* est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et un dérivé de la phencyclidine. Son administration engendre rarement une dépression respiratoire, mais peut cependant augmenter la quantité de sécrétions. À travers une augmentation des catécholamines

circulantes, elle peut même avoir un certain effet bronchodilatateur [56,83,84]. Des données rétrospectives ont démontré une amélioration des échanges gazeux, de la compliance thoracique et des pressions de ventilation chez les patients sous ventilation invasive après un bolus de 2 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 20 à 60 µg/kg par minute [85]. La seule étude randomisée chez l'enfant n'a pas démontré d'effet bénéfique d'une infusion de kétamine pendant deux heures chez des patients en ventilation spontanée [86].

Les *agents volatils halogénés* peuvent permettre d'améliorer rapidement l'état des patients avec asthme aigu réfractaire sous ventilation invasive. L'isoflurane et le sévoflurane sont à privilégier dans cette indication au vu de leurs propriétés physicochimiques et de leur faible toxicité. Ils agissent comme de puissants bronchodilatateurs par plusieurs mécanismes : activation des récepteurs bêta-adrénergiques, relaxation directe des muscles bronchiques, inhibition de l'action de l'acétylcholine et de l'histamine [87]. L'utilisation sporadique d'isoflurane dans l'asthme aigu réfractaire est décrite depuis la fin des années 1980 [88–91]. Ses effets bénéfiques sur la mécanique ventilatoire sont incontestables (diminution des résistances des voies aériennes, des pressions de crête inspiratoires, de la PEP intrinsèque et amélioration de la compliance pulmonaire), avec une amélioration rapide et considérable des échanges gazeux et du travail respiratoire [92]. Plusieurs cas d'enfants en crise d'asthme réfractaire ayant connu une amélioration sous isoflurane [93–95] ou sous sévoflurane [96,97] ont été décrits. Il existe plusieurs revues sur le sujet [98,99], incluant une étude rétrospective qui ne démontre pas d'avantages sur la mortalité, mais une augmentation des coûts et de la durée de séjour [100]. L'utilisation de ces agents a longtemps été limitée hors du bloc opératoire en raison de plusieurs problématiques techniques : absence de vaporisateur d'halogénés disponible sur les ventilateurs de réanimation, non-recirculation des gaz expirés sur les machines de réanimation et absence de système antipollution. Le système AnaConDa[®] (Sedana Medical, Danderyd, Suède) répond à ces défis et permet depuis le début des années 2000 l'administration d'isoflurane et de sévoflurane de façon adaptée et sécurisée dans un contexte de réanimation [101]. Il s'agit d'un vaporisateur intégré dans un filtre antibactérien et humidificateur modifié qui fonctionne en circuit fermé, évitant ainsi les fuites. Il est compatible avec l'ensemble des respirateurs de réanimation. Les halogénés sont administrés au système sous forme liquide à l'aide d'une seringue spécifique dont le débit est ajusté selon l'effet recherché. Des calculs fondés sur des modèles pharmacocinétiques permettent de prédire de façon fiable la concentration plasmatique d'halogéné [102]. Le monitoring de la fraction expirée est indispensable à son utilisation sécuritaire. Celle-ci est généralement maintenue entre 0,2 et 1,5 %. Chez l'enfant de plus de 20 kg, le dispositif de 50 ml peut être employé, minimisant ainsi l'espace

mort. Pour les plus petits, ce même dispositif peut être branché directement sur le circuit inspiratoire, mais fonctionne alors sans possibilité de recirculation de l'agent, ce qui entraîne une consommation plus élevée et nécessite donc l'utilisation d'un récupérateur adapté. Une étude rétrospective récente rapporte l'administration efficace de sévoflurane à l'aide de ce système chez des enfants présentant un bronchospasme sévère réfractaire sous ventilation invasive [103]. Une connaissance de la pharmacodynamie de ces agents permettra leur utilisation adéquate et la limitation de leurs effets secondaires. L'emploi des concentrations minimales pour l'effet visé ainsi que le sevrage des autres agents hypnotiques pourront permettre de limiter l'hypotension artérielle induite par vasoplégie [103]. L'agitation au réveil pourra possiblement être limitée par un relais vers un agoniste alpha-adrénergique [104].

L'hélium est un gaz inerte de basse densité qui augmente le flot laminaire en diminuant la viscosité de la mixture de gaz délivrée aux poumons. Cela augmente la quantité d'oxygène et de petites molécules (et donc de médication) qui pénètre dans les voies aériennes distales [105]. Plusieurs études ont exploré son utilisation dans l'asthme aigu grave de l'enfant [106–111]. Selon une revue systématique, l'hélium offre probablement peu d'avantages chez les patients en ventilation spontanée, à moins d'une obstruction sévère [112]. Lors d'une ventilation invasive, l'hélium permet une diminution des pressions de ventilation et une amélioration des échanges gazeux, possiblement grâce à une expiration plus facile [113]. Il est administré sous forme de mélange gazeux avec nécessité de délivrer au moins 60 % d'hélium, ce qui limite son utilisation aux enfants avec une FiO_2 à moins de 40 %.

Les dérivés xanthiques inhibent la phosphodiesterase de façon non sélective afin de provoquer une relaxation du muscle lisse. Très utilisés dans les années 1980–1990, ils ont été largement remplacés par les bêta-agonistes à courte action et ne sont maintenant employés qu'en cas de bronchospasme réfractaire sévère sous ventilation invasive et traitement maximal. Un bolus d'aminophylline de 6 mg/kg sur 20 minutes suivi d'une perfusion de 0,5 à 1 mg/kg par heure peut alors être administré. En ajout au traitement usuel, les méthylxanthines ont un effet bénéfique sur les tests de fonction pulmonaire et les scores de gravité, mais pas sur les issues cliniques [114,115]. Dans un contexte de réanimation, l'utilisation de théophylline est aussi sécurisée et efficace que la terbutaline intraveineuse [116]. Cependant, l'index thérapeutique est très faible, et leur utilisation est associée à des effets secondaires mineurs (tachycardie, céphalée, anxiété, vomissements) et majeurs (arythmies, convulsions). Le dosage sérique doit être surveillé.

Plusieurs cas d'enfants avec asthme aigu grave réfractaire à toute thérapie médicale supportés par assistance respiratoire extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation*

[ECMO] en anglais) ou épuration extracorporelle de CO_2 ont été rapportés, avec de meilleurs résultats que pour d'autres indications (taux de survie d'environ 90 %) [117–120].

Conclusion

Chez l'enfant, la prise en charge de l'asthme aigu grave en milieu hospitalier diffère peu de celle de l'adulte. La mortalité est avant tout préhospitalière, ce qui exige un bon contrôle de la maladie et une reconnaissance précoce des crises par les familles et les professionnels afin d'instaurer un traitement rapide. Le traitement de première, voire de deuxième intention est dans la grande majorité des cas suffisant pour lever l'obstruction. Dans de rares formes réfractaires, le bronchospasme peut nécessiter de recourir à une ventilation invasive ainsi qu'à des traitements adjuvants peu employés en réanimation pédiatrique comme les halogénés, l'hélium ou les méthylxanthines. Afin de s'assurer de leur utilisation efficace et sécurisée, il est utile d'avoir préparé au préalable des procédures d'utilisation validées.

Liens d'intérêts : P. Juvet a reçu un support financier des Fonds de recherche Santé Québec, du ministère de la Santé du Québec et du CHU Sainte-Justine. Les autres auteurs n'ont pas de sources de financement à déclarer pour cet article.

Références

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program, (2004) The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 59: 469–478
- Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King ME, Johnson CA, Liu X, (2012) National surveillance of asthma: United States, 2001–2010. *Vital Health Stat* 3 35: 1–58
- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS, (2010) Trends in admissions for pediatric status asthmaticus in New Jersey over a 15-year period. *Pediatrics* 126: e904–911
- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC, (2002) Surveillance for asthma — United States, 1980–1999. *MMWR Surveill Summ* 51: 1–13
- van den Bosch GE, Merkus PJ, Buysse CM, Boehmer AL, Vaessen-Verberne AA, van Veen LN, Hop WC, de Hoog M, (2012) Risk factors for pediatric intensive care admission in children with acute asthma. *Respir Care* 57: 1391–1397
- Belessis Y, Dixon S, Thomsen A, Duffy B, Rawlinson W, Henry R, Morton J, (2004) Risk factors for an intensive care unit admission in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 37: 201–209
- National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee - Third Expert Panel on the Management of Asthma (2007) Guidelines for the diagnosis and management of asthma, Summary report. In: National Asthma Education and Prevention Program of the National Heart Lung and Blood Institute (eds), Bethesda, pp 1–60

8. Rampa S, Allareddy V, Asad R, Nalliah RP, Allareddy V, Rotta AT, (2015) Outcomes of invasive mechanical ventilation in children and adolescents hospitalized due to status asthmaticus in United States: a population based study. *J Asthma* 52: 423–430
9. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, Krishnan JA, (2006) Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 633–638
10. Newth CJ, Meert KL, Clark AE, Moler FW, Zuppa AF, Berg RA, Pollack MM, Sward KA, Berger JT, Wessel DL, Harrison RE, Reardon J, Carcillo JA, Shanley TP, Holubkov R, Dean JM, Doctor A, Nicholson CE; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network, (2012) Fatal and near-fatal asthma in children: the critical care perspective. *J Pediatr* 161: 214–221 e213
11. Roberts JS, Bratton SL, Brogan TV, (2002) Acute severe asthma: differences in therapies and outcomes among pediatric intensive care units. *Crit Care Med* 30: 581–585
12. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS, (1991) Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 324: 285–288
13. Triasih R, Duke T, Robertson CF, (2011) Outcomes following admission to intensive care for asthma. *Arch Dis Child* 96: 729–734
14. Busse WW, Lemanske RF Jr, (2001) Asthma. *N Engl J Med* 344: 350–362
15. Gorini M, Iandelli I, Misuri G, Bertoli F, Filippelli M, Mancini M, Duranti R, Gigliotti F, Scano G, (1999) Chest wall hyperinflation during acute bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 808–816
16. Muller N, Bryan AC, Zamel N, (1981) Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 50: 279–282
17. Koninckx M, Buysse C, de Hoog M, (2013) Management of status asthmaticus in children. *Paediatr Respir Rev* 14: 78–85
18. Picado C, (1996) Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. *Eur Respir J* 9: 1775–1778
19. Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G, (1992) Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. *Pediatr Pulmonol* 13: 95–100
20. Stein R, Canny GJ, Bohn DJ, Reisman JJ, Levison H, (1989) Severe acute asthma in a pediatric intensive care unit: six years' experience. *Pediatrics* 83: 1023–1028
21. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J; High Risk Asthma Research Group, (2002) Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J* 19: 846–852
22. L'Her E, (2002) Révision de la troisième Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1988 : prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson). *Réanimation* 11: 1–9
23. Keahey L, Bulloch B, Becker AB, Pollack CV Jr, Clark S, Camargo CA Jr; Multicenter Asthma Research Collaboration (MARC) Investigators, (2002) Initial oxygen saturation as a predictor of admission in children presenting to the emergency department with acute asthma. *Ann Emerg Med* 40: 300–307
24. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN, (1994) Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 23: 1236–1241
25. Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC Jr, Sahn SA, (1990) Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest* 98: 651–655
26. Appel D, Rubenstein R, Schrager K, Williams MH Jr, (1983) Lactic acidosis in severe asthma. *Am J Med* 75: 580–584
27. Weiss EB, Faling LJ, (1968) Clinical significance of PaCO₂ during status asthma: the cross-over point. *Ann Allergy* 26: 545–551
28. McFadden ER Jr, Lyons HA, (1968) Arterial-blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 278: 1027–1032
29. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW, (2001) Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD002178
30. Giuliano JS Jr, Faustino EV, Li S, Pinto MG, Canarie MF, Carroll CL; Northeast Pediatric Critical Care Research Consortium (NEPCCRC), (2013) Corticosteroid therapy in critically ill pediatric asthmatic patients. *Pediatr Crit Care Med* 14: 467–470
31. Papo MC, Frank J, Thompson AE, (1993) A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 21: 1479–1486
32. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH, (2013) Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD000052
33. Bogie AL, Towne D, Lockett PM, Abramo TJ, Wiebe RA, (2007) Comparison of intravenous terbutaline versus normal saline in pediatric patients on continuous high-dose nebulized albuterol for status asthmaticus. *Pediatr Emerg Care* 23: 355–361
34. Bohn D, Kalloughlian A, Jenkins J, Edmonds J, Barker G, (1984) Intravenous salbutamol in the treatment of status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 12: 892–896
35. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M, (1997) Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 349: 301–305
36. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo CA Jr, Rowe BH, (2012) Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD010179
37. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH, (2001) Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD002988
38. Abroug F, Dachraoui F, Ouanes-Besbes L, (2016) Our paper 20 years later: the unfulfilled promises of nebulised adrenaline in acute severe asthma. *Intensive Care Med* 42: 429–431
39. Carroll CL, Sala KA, Zucker AR, Schramm CM, (2012) Beta-adrenergic receptor polymorphisms associated with length of ICU stay in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol* 47: 233–239
40. Rodrigo GJ, (2014) Serum lactate increase during acute asthma treatment: a new piece of the puzzle. *Chest* 145: 6–7
41. Stephanopoulos DE, Monge R, Schell KH, Wyckoff P, Peterson BM, (1998) Continuous intravenous terbutaline for pediatric status asthmaticus. *Crit Care Med* 26: 1744–1748
42. Griffiths B, Ducharme FM, (2013) Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD000060
43. Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, Acworth JP, van Asperen P, Chang AB, (2012) Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD003797
44. Vezina K, Chauhan BF, Ducharme FM, (2014) Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD010283
45. Inwald D, Roland M, Kuitert L, McKenzie SA, Petros A, (2001) Oxygen treatment for acute severe asthma. *BMJ* 323: 98–100
46. Maxwell GM, (1985) The problem of mucus plugging in children with asthma. *J Asthma* 22: 131–137
47. Griffiths B, Kew KM, (2016) Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD011050

48. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, Liu L, (2013) Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 107: 321–330
49. Torres S, Sticco N, Bosch JJ, Iolster T, Siaba A, Rocca Rivarola M, Schnitzler E, (2012) Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr* 110: 291–296
50. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL, (2005) A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 90: 74–77
51. Mahajan P, Haritos D, Rosenberg N, Thomas R, (2004) Comparison of nebulized magnesium sulfate plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with acute exacerbations of mild to moderate asthma. *J Emerg Med* 27: 21–25
52. Crulli B, Loron G, Nishisaki A, Harrington K, Essouri S, Emeriaud G, (2016) Safety of paediatric tracheal intubation after non-invasive ventilation failure. *Pediatr Pulmonol* 51: 165–172
53. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menendez S, Arcos ML, Vivanco-Allende A, (2011) Non-invasive ventilation in pediatric status asthmaticus: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol* 46: 949–955
54. Beers SL, Abramo TJ, Bracken A, Wiebe RA, (2007) Bilevel positive airway pressure in the treatment of status asthmaticus in pediatrics. *Am J Emerg Med* 25: 6–9
55. Carroll CL, Schramm CM, (2006) Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96: 454–459
56. Akingbola OA, Simakajornboon N, Hadley EF Jr, Hopkins RL, (2002) Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 3: 181–184
57. Basnet S, Mander G, Andoh J, Klaska H, Verhulst S, Koirala J, (2012) Safety, efficacy, and tolerability of early initiation of noninvasive positive pressure ventilation in pediatric patients admitted with status asthmaticus: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 13: 393–398
58. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA, (2004) Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 5: 337–342
59. Korang SK, Feinberg J, Wetterslev J, Jakobsen JC, (2016) Non-invasive positive pressure ventilation for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD012067
60. Spentzas T, Minarik M, Patters AB, Vinson B, Stidham G, (2009) Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula. *J Intensive Care Med* 24: 323–328
61. Baudin F, Buisson A, Vanel B, Massenavette B, Pouyau R, Javouhey E, (2017) Nasal high flow in management of children with status asthmaticus: a retrospective observational study. *Ann Intensive Care* 7: 55
62. Pilar J, Modesto IAV, Lopez-Fernandez YM, Lopez-Macias O, Garcia-Urabayen D, Amores-Hernandez I, (2017) High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: an observational cohort study. *Med Intensiva* 41: 418–424
63. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC, (2012) Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr Emerg Care* 28: 1117–1123
64. Buck ML, (2010) Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. *J Pediatr Pharmacol Ther* 15: 17–29
65. Bratton SL, Odetola FO, McCollegan J, Cabana MD, Levy FH, Keenan HT, (2005) Regional variation in ICU care for pediatric patients with asthma. *J Pediatr* 147: 355–361
66. Malmstrom K, Kaila M, Korhonen K, Dunder T, Nermes M, Klaukka T, Sarna S, Juntunen-Backman K, (2001) Mechanical ventilation in children with severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 31: 405–411
67. Carroll CL, Zucker AR, (2007) The increased cost of complications in children with status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol* 42: 914–919
68. Corssen G, Gutierrez J, Reves JG, Huber FC Jr, (1972) Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. *Anesth Analg* 51: 588–596
69. Huber FC Jr, Gutierrez J, Corssen G, (1972) Ketamine: its effect on airway resistance in man. *South Med J* 65: 1176–1180
70. Cox RG, Barker GA, Bohn DJ, (1991) Efficacy, results, and complications of mechanical ventilation in children with status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol* 11: 120–126
71. Sarnaik AP, Daphtary KM, Meert KL, Lieh-Lai MW, Heidemann SM, (2004) Pressure-controlled ventilation in children with severe status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 5: 133–138
72. Wetzel RC, (1996) Pressure-support ventilation in children with severe asthma. *Crit Care Med* 24: 1603–1605
73. Tuxen DV, Lane S, (1987) The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 136: 872–879
74. Koriyama H, Duff JP, Guerra GG, Chan AW, Sedation W, Analgesia T, (2014) Is propofol a friend or a foe of the pediatric intensivist? Description of propofol use in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 15: e66–71
75. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M, (2002) Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics* 110: 1177–1181
76. Philbin DM, Moss J, Akins CW, Rosow CE, Kono K, Schneider RC, VerLee TR, Savarese JJ, (1981) The use of H1 and H2 histamine antagonists with morphine anesthesia: a double-blind study. *Anesthesiology* 55: 292–296
77. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR, (2007) Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anestesiol* 73: 357–365
78. Road J, Mackie G, Jiang TX, Stewart H, Eisen A, (1997) Reversible paralysis with status asthmaticus, steroids, and pancuronium: clinical electrophysiological correlates. *Muscle Nerve* 20: 1587–1590
79. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C, (1996) Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1686–1690
80. Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, Ridings LW, McVey AL, (1994) Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids. *Muscle Nerve* 17: 647–654
81. Lacomis D, Smith TW, Chad DA, (1993) Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: case report and literature review. *Muscle Nerve* 16: 84–90
82. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, Bowes G, (1992) Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146: 517–519
83. Nievas IF, Anand KJ, (2013) Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther* 18: 88–104
84. Strube PJ, Hallam PL, (1986) Ketamine by continuous infusion in status asthmaticus. *Anaesthesia* 41: 1017–1019
85. Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy M, (1996) Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchospasm. *Intensive Care Med* 22: 972–976
86. Allen JY, Macias CG, (2005) The efficacy of ketamine in pediatric emergency department patients who present with acute severe asthma. *Ann Emerg Med* 46: 43–50
87. Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H, (1982) Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology* 56: 107–111

88. Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, Yule HA, Shustack A, (1990) Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest* 97: 698–701
89. Revell S, Greenhalgh D, Absalom SR, Soni N, (1988) Isoflurane in the treatment of asthma. *Anaesthesia* 43: 477–479
90. Parnass SM, Feld JM, Chamberlin WH, Segil LJ, (1987) Status asthmaticus treated with isoflurane and enflurane. *Anesth Analg* 66: 193–195
91. Bierman MI, Brown M, Muren O, Keenan RL, Glauser FL, (1986) Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 14: 832–833
92. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB, (1994) Respiratory mechanics in status asthmaticus. Effects of inhalational anesthesia. *Chest* 106: 1401–1406
93. Turner DA, Heitz D, Cooper MK, Smith PB, Arnold JH, Bateman ST, (2012) Isoflurane for life-threatening bronchospasm: a 15-year single-center experience. *Respir Care* 57: 1857–1864
94. Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK, (2006) Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med* 32: 927–933
95. Wheeler DS, Clapp CR, Ponaman ML, Bsn HM, Poss WB, (2000) Isoflurane therapy for status asthmaticus in children: a case series and protocol. *Pediatr Crit Care Med* 1: 55–59
96. Schutte D, Zwitserloot AM, Houmes R, de Hoog M, Draaisma JM, Lemson J, (2013) Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *Br J Anaesth* 111: 967–970
97. Watanabe K, Mizutani T, Yamashita S, Tatekawa Y, Jinbo T, Tanaka M, (2008) Prolonged sevoflurane inhalation therapy for status asthmaticus in an infant. *Paediatr Anaesth* 18: 543–545
98. Carrie S, Anderson TA, (2015) Volatile anesthetics for status asthmaticus in pediatric patients: a comprehensive review and case series. *Paediatr Anaesth* 25: 460–467
99. Tobias JD, (2009) Inhalational anesthesia: basic pharmacology, end organ effects, and applications in the treatment of status asthmaticus. *J Intensive Care Med* 24: 361–371
100. Char DS, Ibsen LM, Ramamoorthy C, Bratton SL, (2013) Volatile anesthetic rescue therapy in children with acute asthma: innovative but costly or just costly? *Pediatr Crit Care Med* 14: 343–350
101. Farrell R, Oomen G, Carey P, (2018) A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device “AnaConDa” for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput* 32: 595–604
102. Belda JF, Soro M, Badenes R, Meiser A, Garcia ML, Aguilar G, Marti FJ, (2008) The predictive performance of a pharmacokinetic model for manually adjusted infusion of liquid sevoflurane for use with the Anesthetic-Conserving Device (AnaConDa®): a clinical study. *Anesth Analg* 106: 1207–1214 (table of contents)
103. Palacios A, Mencia S, Llorente AM, Cruz J, Toledo B, Ordonez O, Olmedilla M, Lopez-Herce J, (2016) Sevoflurane therapy for severe refractory bronchospasm in children. *Pediatr Crit Care Med* 17: e380–384
104. Mason KP, (2017) Paediatric emergence delirium: a comprehensive review and interpretation of the literature. *Br J Anaesth* 118: 335–343
105. Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CA Jr, (1999) The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest* 115: 184–189
106. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, (2014) Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112: 29–34
107. Bigham MT, Jacobs BR, Monaco MA, Brilli RJ, Wells D, Conway EM, Pettinichi S, Wheeler DS, (2010) Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the management of children with status asthmaticus: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 11: 356–361
108. Rivera ML, Kim TY, Stewart GM, Minasyan L, Brown L, (2006) Albuterol nebulized in heliox in the initial ED treatment of pediatric asthma: a blinded, randomized controlled trial. *Am J Emerg Med* 24: 38–42
109. Kim IK, Phrampus E, Venkataraman S, Pitetti R, Saville A, Corcoran T, Gracely E, Funt N, Thompson A, (2005) Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 116: 1127–1133
110. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B, (2003) Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 123: 891–896
111. Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB, Wylam ME, (1997) Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 130: 217–224
112. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH, (2006) Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002884
113. Abd-Allah SA, Rogers MS, Terry M, Gross M, Perkin RM, (2003) Helium-oxygen therapy for pediatric acute severe asthma requiring mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 4: 353–357
114. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM, (2005) Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD001276
115. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB, (2001) Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 119: 1480–1488
116. Wheeler DS, Jacobs BR, Kenreigh CA, Bean JA, Hutson TK, Brilli RJ, (2005) Theophylline versus terbutaline in treating critically ill children with status asthmaticus: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 6: 142–147
117. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD, Bratton SL, (2011) Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: survival and predictors of mortality. *Crit Care Med* 39: 364–370
118. Mikkelsen ME, Woo YJ, Sager JS, Fuchs BD, Christie JD, (2009) Outcomes using extracorporeal life support for adult respiratory failure due to status asthmaticus. *ASAIO J* 55: 47–52
119. Hebbar KB, Petrillo-Albarano T, Coto-Puckett W, Heard M, Rycus PT, Fortenberry JD, (2009) Experience with use of extracorporeal life support for severe refractory status asthmaticus in children. *Crit Care* 13: R29
120. Conrad SA, Green R, Scott LK, (2007) Near-fatal pediatric asthma managed with pumpless arteriovenous carbon dioxide removal. *Crit Care Med* 35: 2624–2629