Girish C. Moudgil MBBS MSC FRCA FRCP

The patient with reactive airways disease

THE term "reactive airways disease" is considered to be synonymous with asthma. However, airway reactivity is also increased in allergic rhinitis, bronchitis, emphysema, and respiratory viral infections. The airways of such patients have exaggerated constrictive responses to different physical, chemical, and environmental stimuli. While the asthmatic patients have chronic hyper-reactivity of the airways, patients with upper respiratory tract infection (URI) have acute airway reactivity which may last up to six weeks following the recovery from the initial viral infection.¹ These patients often engender anxiety among even the most experienced anaesthetists because of the possibility of severe bronchospasm in the perioperative period. Indeed, the ASA Closed Claims Study reported that 2% of all respiratory claims were related to bronchospasm and 70% of these claims were for subsequent death.² Therefore, it is important to understand the epidemiology, aetiology, pathogenesis, and treatment of the reactive airway diseases.

Asthma

Despite continued advances in medicine asthma remains a problem that affects 5% of the adult and 10% of the paediatric population of developed countries.³ The prevalence and mortality associated with asthma have been steadily increasing in the United States and other parts of the world. In about 66% of the patients symptoms develop before five years of age, and the male outnumber female patients by about 2:1. A Center for Disease Controls (CDC) analysis of asthma-related clinical data from 1982 through 1991 revealed a 40% increase in the annual death rate. This increase was 59% for females and 34% for males.⁴ In Canada, 87,400 asthmatic patients are admitted to hospitals, and 400 to 500 of these die from the disease each year.⁵

Pathophysiology of asthma

Theories of the pathophysiology of asthma in the past have mainly focused on the bronchial smooth muscle and the reversible obstruction of air flow produced by bronchoconstriction. While these factors are important, current opinion considers airway inflammation to be of

paramount importance in the pathogenesis of asthma. Unique features of the inflammation include prominence of eosinophils, a small increase in neutrophils, and early fibrosis.⁶ Atopy is seen in two thirds of the patients, but its presence is not essential for the manifestation of the disease. Clinically, a dichotomy of extrinsic *vs* intrinsic asthma is not very helpful. In all patients with asthma, there is an interplay among inflammatory cells, cytokines, chemical mediators, smooth muscle, neurogenic pathways, bronchial epithelium, vasculature, and increased secretions.

Airway smooth muscle tone

Airway narrowing in asthma results from the combined effects of inflammation, oedema and contraction of smooth muscle. Bronchoconstriction results from stimulation of receptors on the cell membranes of the smooth muscle by histamine, acetylcholine, and other allergens. Receptor stimulation causes activation of phosphoinositide hydrolysis, leading to the release of intracellular calcium ions, which cause smooth muscle contraction. Hydrolysis of membrane phosphoinositides is essential for intracellular calcium release following activation of surface receptors. When intracellular calcium increases, it binds with calmodulin to activate Myosin Light Chain Kinase (MLCK) which phosphorylates light chain myosin. The excitation contraction coupling of airway smooth muscle is dependent upon the concentration of free calcium ions in the myoplasm of the cells.⁷ The increase in muscle tension is determined by the magnitude of MLCK phosphorylation.

Inflammatory cells and mediators

It is well established that inflammatory cells, mediators, and cytokines play an important role in the pathogenesis of asthma. At the cellular and molecular level, the disease may be divided into immediate and delayed responses. The early response is mast cell mediated whereas the delayed response involves eosinophils, lymphocytes, neutrophils, and alveolar macrophages. In the early response, antigenic stimulation of the mast cell IgE receptors results in the liberation of mediators such as histamine, tryptase, heparin, and chemotactic factors.

From the Department of Anesthesiology, Tulane University Medical Center, New Orleans, Louisiana USA.

Also, phospholipid membrane derived mediators prostaglandin D₂, leukotriene B₄, and cysteinyleukotrienes are liberated, and produce severe bronchoconstriction within minutes. In the delayed response, the onset occurs 6 to 12 hours following antigenic challenge. Eosinophil and lymphocyte activation is stimulated by leukotrienes, platelet activating factor, interleukins IL2 and IL5, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Increased levels of messenger RNA for the cytokines IL2, IL3, IL4, IL5, and GM-CSF have been found in asthmatic patients.⁸ All these mediators contribute towards bronchoconstriction, increased vascular permeability, mucus secretion, and cellular chemotaxis.

Mechanism of airway hyperactivity

A variety of stimuli can trigger alteration of bronchomotor tone. Exercise, pollutants, irritants, allergens, motion and cold air may all precipitate bronchospasm. Normally a tonic constriction exists in all human airways and this is under vagal parasympathetic control. The resting bronchomotor tone provides a balance between the anatomical dead space and airway resistance.⁹ Asthmatic patients have hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscle with enhanced airway reactivity.¹⁰ Hyperactivity of the airways also occurs in viral infections that can severely damage the epithelial barrier and expose the subepithelial receptors to noxious stimuli.^{11,12} The loss of epithelium may also result in decreased production of epithelium derived relaxation factors (EDRF) and neuropeptidases which destroy constrictor elements.¹³

Autonomic nervous system and bronchomotor tone

Increased parasympathetic or decreased sympathetic activity is responsible for enhanced airway tone and reactivity.¹⁴ The parasympathetic nervous system mainly influences the bronchomotor tone, and direct sympathetic supply to the lungs is rather limited. The sympathetic influence on bronchomotor tone is mediated by the circulating catecholamines which act on the B₂ receptors and produce bronchodilatation by increasing cyclic AMP in smooth muscle. Different sensory receptors alter bronchomotor tone via afferent parasympathetic pathways. Located deep within the smooth muscle of the posterior tracheal wall are the slowly adapting stretch receptors which regulate the rate and depth of breathing, and are also responsible for the Hering-Breuer inflation reflex.¹⁵ The rapidly adapting irritant receptors are present in the mucosa of the airways and respond to mechanical, thermal, and irritant particulate or gaseous stimuli. The juxta-pulmonary, or "J" receptors, are located between the

alveoli adjacent to pulmonary capillaries and respond to changes from pulmonary congestion, edema, inflammation, and exercise. The efferent parasympathetic pathways travel down the vagus nerve to form synapses in ganglia within the airway walls. The post-synaptic membranes of these ganglia termed nicotinic cholinergic receptors, are activated by acetylcholine. This activation is modulated by muscarinic receptors (M), which are present in the same autonomic ganglia. The short post ganglionic fibres pass to the airway smooth muscle and submucosal glands. Stimulation of the postjunctional muscarinic M₃ receptors by acetylcholine results in smooth muscle contraction. The prejunctional M₂ muscarinic receptors are inhibitory in nature and limit the degree of cholinergic bronchoconstriction by providing a negative feedback for acetylcholine release.¹⁶

Cholinergic co-transmission

In addition, another "non-adrenergic – non-cholinergic" neural pathway (NANC) has been described.¹⁷ This neural network affects the entire trachea and the smallest of the bronchi. It consists of an inhibitory system that produces bronchodilatation, and an excitatory component that causes bronchoconstriction. The precise role of these pathways remain to be defined with clarity.

Classification of asthma

Asthma is not a single disease but is comprised of a group of disorders with various pathologic mechanisms. Principal classifications of bronchial asthma include:

1. Atopic, or immunoglobulin E mediated asthma,
2. Exercised-induced asthma,
3. Occupational asthma,
4. Infectious asthma, and
5. Aspirin-induced asthma.

Immunoglobulin E mediated bronchial asthma is the most common form and is believed to be an inherited condition. Following inhalation of antigenic substances, IgE antibodies are formed. Upon re-exposure to these inhaled antigens, an antigen-antibody complex is formed on the surface receptors of mast cells. The resulting conformational change of the cell membrane leads to the liberation of vasoactive mediators including histamine which cause constriction of the bronchial smooth muscle.

Irrespective of the classification, in all types of asthma the same vasoactive mediators are released resulting in similar bronchoconstriction and air flow obstruction.

Preoperative assessment

A history of episodic bouts of dyspnea and wheeze should alert one to the presence of a bronchospastic disease. To avoid the occurrence of bronchospasm in the perioperative period a detailed preoperative history and evaluation is necessary (Table I).

The symptoms of nocturnal dyspnea and tightness of the chest on awakening are highly predictive of bronchial reactivity.¹⁸ Patients with symptoms, and those with a history of smoking, should be investigated for the presence of airway constriction, its severity and reversibility. Increases in FEV₁ must exceed 15% for the change to be considered as being significantly reversible following bronchodilator therapy. Peak expiratory flow rate (PEFR) can be measured easily and is a fairly reproducible test of airway obstruction. Small diurnal variations in PEFR occur in healthy individuals; however, these changes are exaggerated in patients with asthma¹⁹ and allergic rhinitis.²⁰ While cough and dyspnea may suggest airway disease, bronchial provocation testing with methacholine may be used to identify airway hyper-responsiveness.

On the basis of history and clinical findings, Kingston and Hirschman²¹ have proposed classifying the asthmatic patient into one of the three groups (Table II). This clinical classification takes into account the severity of illness

TABLE I Points to be elicited in Preoperative Evaluation of Asthmatic Patients

Aspect of History	Characterization
Patient	Age at onset of asthma Allergies Psychological or social factors
Disease	Cyclic patterns Precipitating factors Interference with sleep Manifestations: cough, sputum (colour & quantity)
Medical Treatment	Medication Number of hospitalizations Previous anaesthetics

TABLE II

Group	History	Desired Intervention
I	History of wheezing Has not experienced wheezing for years Does not take medication for asthma	Routine physical examination Preoperative spirometry desirable
II	No active wheezing History of recurrent bronchospasm Currently on bronchodilator therapy	Preoperative spirometry necessary Blood gas analysis desirable Prophylactic bronchodilators recommended
III	Active wheezing preoperatively Currently on bronchodilator therapy Intensive bronchodilator therapy required	Preoperative spirometry necessary Blood gas analysis necessary

TABLE III Clinical Classification of Impairment of Pulmonary Function in Asthma (% of normal)

	VC, FVC, FEV ₁ , MVV	FEF 25-75%
Normal	>80%	>75%
Mild	65-80%	60-75%
Moderate	50-64%	45-59%
Severe	35-49%	30-44%
Very severe	<35%	<30%

and is considered useful in predicting the probability of complications and the resulting morbidity in the perioperative period. After pulmonary function testing, one may further identify the severity of the disease (Table III). In addition to pulmonary function testing, the following laboratory investigations may also be considered.

Arterial blood gas analysis

This is rarely indicated as a routine in the preoperative evaluation of an asthmatic patient. Hypercarbia and hypoxaemia is indicative of severe disease.

Chest x-ray

Routine chest films are usually of little value and are only useful to rule out complicating factors such as pneumonia or heart failure.

Electrocardiogram

Asthmatic patients may show right bundle branch block, ventricular ectopy, or an acute increase in right atrial size during an attack. Since hypoxia during an attack may contribute towards serious cardiac abnormalities, a base line ECG can be useful.

Anaesthetic approach

Regional anaesthesia has much to offer in an asthmatic patient, and remains the anaesthetic technique of choice. When this is not feasible and general anaesthesia is deemed necessary, one should avoid using drugs likely to trigger histamine release and other vasoactive substance liberation. Also, where possible tracheal intubation should be avoided.

Premedication

Opioids should be avoided since they may cause histamine liberation and respiratory depression. The H_1 receptor antagonists with sedative and drying properties are useful adjuncts, while H_2 receptor antagonists alone may be deleterious because of inhibition of the inhibitory feedback control of mediator release. Benzodiazepines are an excellent choice.

Induction agents

While thiopentone, in clinical doses, does not reliably protect against reflexly induced bronchospasm, it is not contraindicated in the asthmatic patient. It appears that the presence of the endotracheal tube during light anaesthesia and not thiopentone *per se* is associated with a higher incidence of bronchospasm.²² At clinical concentrations, thiopentone caused a dose-dependent constriction, but at slightly higher concentrations it was shown to cause a bronchodilatation.²³ Ketamine induction produces smooth muscle relaxation both directly and by releasing catecholamines thereby producing a salutary effect on the bronchomotor tone in an asthmatic patient. Etomidate neither liberates histamine nor initiates bronchospasm. Likewise, propofol has been shown to be a safe drug for induction in asthmatic patients, and has a significantly lower incidence of bronchospasm compared to induction with thiopentone.

Inhalational agents

Halothane, enflurane and isoflurane are effective in preventing and reversing bronchoconstriction.²⁴ Likewise, sevoflurane has a salutary effect in asthmatic patients. In contrast, desflurane may cause bronchoconstriction due to its pungency and irritation of the trachea. In the presence of toxic serum aminophylline concentrations, there is a greater tendency for ventricular dysrhythmias with halothane than with enflurane, isoflurane, sevoflurane, or desflurane. Morphine use is associated with increased plasma histamine concentrations and should be avoided.

Neuromuscular blocking agents

Drugs such as d-tubocurarine and atracurium liberate histamine and should be avoided. Reversal with neostigmine may precipitate bronchospasm through stimulation of muscarinic receptors and this can be prevented by appropriate administration of atropine. Pancuronium, vecuronium, and rocuronium do not liberate histamine and therefore can be used safely in asthmatic patients.

Local anaesthetics

Administration of $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ lidocaine prevents reflex-induced bronchospasm and its use is recommended before airway manipulation, both at the time of intubation and extubation. There are no advantages to using procaine or bupivacaine compared with lidocaine.

Specific medication therapy in asthma

There are two major groups of drugs currently available to combat bronchospasm in asthmatic patients; bronchodilators to reverse or prevent bronchospasm, and anti-inflammatory drugs to control an unwanted inflammatory response. The route of administration as an aerosol is particularly advantageous since it delivers the drug at the site of action in the tracheobronchial tree.²⁵ The major drugs (which include xanthines, sympathomimetics, and steroids) represent the primary agents in the management of bronchospasm and are useful in the preoperative management of asthma. The minor compounds (mucolytics, histamine receptor blockers, mast cell stabilizers, parasympatholytic agents, and calcium blockers) are useful in the prophylaxis of asthma, but have limited value during acute bronchospasm.

Anti-inflammatory drugs

1. GLUCOCORTICOIDS

Glucocorticoids (GCS) are the most effective anti-inflammatory drugs at present to alleviate symptomatic bronchoconstriction. Inhalational therapy with beclomethasone dipropionate (BPD), in doses as small as $400 \text{ }\mu\text{g}$ are exceedingly effective. Beclomethasone dipropionate and its metabolite beclomethasone monopropionate are potent GCS with high affinity for pulmonary receptors. Glucocorticosteroid efficiency results from inhibition of formation and release of PAF, LTD₄, LTB₄, histamine and PGE₂, and the production of cytokines; e.g., IL-1, IL-2, IL-6, TNF, and GM-CSF.²⁶ This inhibition is at the level of gene transcription and translation. The GCS-receptor complex binds to DNA, triggers mRNA transcription and induces synthesis of lipocortin and vasocortin which are responsible for anti-inflammatory activity. Parenteral steroids are useful in the preoperative period and during bronchospasm in asthmatic patients. Hydrocortisone $1\text{--}2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ is recommended one to two hours preoperatively and three to four such doses are required during an asthmatic attack. Methylprednisolone has a similar duration of action, but has no mineralocorticoid activity and it does not affect salt and water balance. While long-term therapy produces some toxicity, short-term therapy has no side effects. An NIH expert panel on asthma recommended

that patients with FEV_1 of <80% of predicted value should have oral steroids preoperatively.²⁷

2. CROMOLYN AND NEDOCROMIL

These drugs, that prevent the release of vasoactive mediators from mast cells and other inflammatory cells, are effective in patients with atopy, and are free from side effects or drug interactions. The recommended dose is 2 mg as an aerosol or 20 mg of powder four times a day. In an acute asthmatic attack they have only a limited role. Nedocromil is more potent and is currently in use in Europe. The recommended dose is 4 mg of powder 2 to 4 times per day.

Bronchodilators

1. SYMPATHOMIMETICS

Beta₂ adrenoceptor agonists are potent relaxants of the smooth muscle of the trachea and bronchi. Selective β_2 agonists such as albuterol, terbutaline, and fenoterol are the drugs of choice since they avoid the tachyarrhythmias associated with mixed β_1 and β_2 agonists like isoproterenol. Adrenergic receptors are tonically activated in asthmatics and β_2 adrenoceptor agonists relax the airway smooth muscles and also inhibit the mediator release from the mast cells.²⁸ There is also a reversal of oedema fluids, increased surfactant release, and mucociliary activity. Despite development of newer β -selective drugs, salbutamol remains the drug of choice. Salmeterol has a substituted analogue of salbutamol which binds with high affinity to an exo-site adjacent to the β receptor on the cell membrane. This attachment permits the active head of the molecule to interact continuously with the receptor and allows the action of salmeterol to be maintained. Adrenergic agents are the treatment of choice for acute bronchoconstriction. Tremors, palpitations, and tachycardia are the most common side effects.

2. XANTHINE DERIVATIVES

This group of drugs produces bronchodilatation by inhibition of phosphodiesterase which, in turn, increases cAMP levels. They reduce inflammation and plasma exudation by selectively decreasing mast cell, eosinophil, platelet, and macrophage activity. They also produce smooth muscle relaxation by adenosine antagonism. The clearance is decreased in infants and the elderly. These drugs have a narrow margin of safety with serum therapeutic range of 10–20 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. A loading dose of 5.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ followed by an infusion of 0.5–0.9 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ to maintain therapeutic levels is recommended. The metabolism of these drugs is decreased among smokers and those with liver disease. When used

in combination with cimetidine, erythromycin, and oral contraceptives, toxic levels can be easily reached. Higher dosage is required when used with phenobarbital, phenytoin, and furosemide. Inhalation anaesthetic agents like halothane enhance arrhythmogenicity by sensitizing the myocardium, and their role in the prevention or treatment of bronchospasm has become controversial.

Anticholinergics

Cholinergic mechanisms play a major role in mediating reflex bronchoconstriction and, although less effective than β agonists, these drugs can reduce bronchoconstrictive responses. In order to reach therapeutic levels without systemic side effects these drugs should be given as an aerosol or in a nebulized form. Glycopyrrolate and ipratropium bromide are quaternary ammonium agents and are almost free from central side effects unlike their tertiary ammonium counterpart, atropine which readily crosses the blood brain barrier. All these compounds are non selective and block prejunctional M_2 and post junctional M_3 cholinergic receptors. An inhibition of the M_2 receptors can produce paradoxical bronchoconstriction.

Miscellaneous drugs

Immunotherapy is a more recent development in the treatment of asthma, and may be of particular benefit in an asthmatic surgical patient.²⁹ Methotrexate is useful in steroid-dependent asthmatics with secondary adverse effects from steroid therapy.³⁰

Upper respiratory tract infections

Airway reactivity is considerably increased during upper respiratory tract infections (URI). This hyper-reactivity is neurally mediated and reflex vagal bronchoconstriction is enhanced. As a result of infection, bronchial epithelial surfaces are damaged and there is increased response to tachykinins.³¹ This reactivity can be attenuated by atropine suggesting that vagal response is important in the pathogenesis of bronchospasm. Damage to the inhibitory muscarinic receptors (M_2) by viral infection has been suggested as a possible mechanism of increased release of acetylcholine and subsequent bronchospasm.³² Children with URI are two to seven times more likely to have adverse events in the perioperative period,³³ and there is an increased risk of post-operative desaturation in these patients.³⁴ The risk of bronchospasm is much higher with endotracheal intubation.

There is a definitive risk of morbidity and mortality from airway reactivity and bronchospasm in asthmatic patients.³⁵ Therefore, an understanding of the pathogenesis of the disease, risk factors associated with initiation of

bronchospasm, therapeutic efficacy of different drugs, and an appropriate selection of the anesthetic technique, should help prevent perioperative complications.

References

- 1 *Aquilina AT, Hall WJ, Douglas RJ, Utell MJ.* Airway reactivity in subjects with viral upper respiratory tract infections: the effects of exercise and cold air. *Am Rev Resp Dis* 1980; 122: 3–10.
- 2 *Cheney FW, Posner KL, Caplan RA.* Adverse respiratory events infrequently leading to malpractice suits. *Anesthesiology* 1991; 75: 932–9.
- 3 *Pinto Pereira LM, Orrett FA, Balbirsingh M.* Physiological perspectives of therapy in bronchial hyper-reactivity. *Can J Anaesth* 1996; 43: 700–13.
- 4 *Centers for Disease Control.* Asthma-United States, 1982–1992. *MMWR* 1995; 43: 952–5.
- 5 *Hogg RS, Schechter MT, Montaner JSG, Hogg JC.* Asthma mortality in Canada, 1946 to 1990. *Can Respir J* 1995; 2: 61–6.
- 6 *Barnes PJ.* Control of airway caliber. In: Fishman AP (Ed.). *Update: Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Inc., 1992.
- 7 *Hashimoto T, Hirata M, Ito Y.* A role for inositol 1,4,5-triphosphate in the initiation of agonist induced contractions of dog tracheal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1985; 86: 191–9.
- 8 *Krishnaswamy G, Liu MC, Su S-N, et al.* Analysis of cytokine transcripts in the bronchoalveolar lavage cells of patients with asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 279–86.
- 9 *Sezikawa K, Sasaki H, Kubo T, Shimizu Y, Akaizawa Y, Takishima T.* Effect of bronchomotor tone on work rate of breathing. *J Appl Physiol* 1984; 57: 7–13.
- 10 *Takizawa T, Thurlbeck WM.* Muscle and mucous gland size in the major bronchi of patients with chronic bronchitis, asthma, and asthmatic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 331–6.
- 11 *Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA.* Mechanisms of bronchial hyperactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 131–9.
- 12 *Nadel JA.* Autonomic control of airway smooth muscle and airway secretions. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 117–26.
- 13 *VanHoutte PM.* Epithelium-derived relaxing factor(s) and bronchial reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: S24–30.
- 14 *Widdicombe JG.* Regulation of tracheobronchial smooth muscle. *Physiol Rev* 1963; 43: 1–37.
- 15 *Hammouda M, Wilson WH.* Reflex slowing of respiration accompanying the changes in intrapulmonary pressure. *J Physiol (Lond)* 1937; 88: 284–9.
- 16 *Barnes PJ.* Muscarinic receptor subtypes: implications for lung disease (Editorial). *Thorax* 1989; 44: 161–7.
- 17 *Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG.* Neuropeptides in respiratory tract. Part 1. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1187–98.
- 18 *Mortagy AK, Howell JBL, Waters WE.* Respiratory symptoms and bronchial reactivity: identification of a syndrome and its relation to asthma. *BMJ* 1986; 293: 525–9.
- 19 *Hetzel MR, Clark TJH.* Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732–8.
- 20 *Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE.* Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573–7.
- 21 *Kingston HGG, Hirshman CA.* Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth Analg* 1984; 63: 844–55.
- 22 *Schnider SM, Papper EM.* Anesthesia for the asthmatic patient. *Anesthesiology* 1961; 22: 886–92.
- 23 *Lenox WC, Mitzner W, Hirshman CA.* Mechanism of thiopental-induced constriction of guinea pig trachea. *Anesthesiology* 1990; 72: 921–5.
- 24 *Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H.* Mechanism of action of inhalation anesthesia on airways. *Anesthesiology* 1982; 56: 107–11.
- 25 *Swift DL.* Aerosols and humidity therapy. Generation and respiratory deposition of therapeutic aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122 (Suppl): 71–7.
- 26 *Kern JA, Lamb RJ, Reed JC, Daniele RP, Nowell PC.* Dexamethasone inhibition of interleukin 1 beta production by human monocytes. Posttranscriptional mechanisms. *J Clin Invest* 1988; 81: 237–44.
- 27 *Sheffer LA.* Expert panel on the management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 425–534.
- 28 *Church MK, Hiroi J.* Inhibition of IgE-dependent histamine release from human dispersed lung mast cells by anti-allergic drugs and salbutamol. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 421–9.
- 29 *Barnes PJ.* A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989; 321: 1517–27.
- 30 *Mullarkey MF, Webb DR, Pardoe NE.* Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1986; 56: 347–50.
- 31 *Dusser DJ, Jacoby DB, Djokic TD, Rubenstein I, Borson DB, Nadel JA.* Virus induces airway hyperresponsiveness to tachykinins: role of neural endopeptidase. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1504–11.
- 32 *Fryer AD, MacLagan J.* Muscarinic inhibitory receptors in pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1984; 83: 973–8.
- 33 *Cohen MM, Cameron CB.* Should you cancel the operation when a child has an upper respiratory tract infection? *Anesth Analg* 1991; 72: 282–8.

- 34 *DeSoto H, Patel RI, Soliman IE, Hannallah RS.* Changes in oxygen saturation following general anesthesia in children with upper respiratory infection signs and symptoms undergoing otolaryngological procedures. *Anesthesiology* 1988; 68: 276–9.
- 35 *Bishop MJ, Cheney FW.* Anesthesia for patients with asthma. Low risk but not no risk (Editorial). *Anesthesiology* 1996; 85: 455–6.

Hyperexcitabilité des voies aériennes et anesthésie

Girish C. Moudgil MBBS MSC FRCA FRCP

L'HYPEREXCITABILITÉ des voies aériennes est souvent considérée comme synonyme d'asthme. Pourtant, la réactivité des voies aériennes s'accroît également chez ceux qui souffrent de rhinite allergique, de bronchite, d'emphysème et d'infections respiratoires virales. Chez ces patients, les voies aériennes se contractent de façon exagérée en présence de différents stimuli physiques, chimiques et environnementaux. Alors que chez l'asthmatique, l'hyperexcitabilité est chronique, chez ceux qui sont atteints d'une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), elle est aiguë et peut se prolonger au-delà de six semaines après la guérison de l'infection initiale.¹ Comme ils sont sujets au bronchospasme péri-opératoire, ces patients inquiètent les anesthésistes au plus haut point, même les plus chevronnés. Le comité d'étude des réclamations réglées de l'ASA (*Close Claims Study*) mentionne que deux pour cent de toutes les réclamations d'origine respiratoire étaient en relation avec le bronchospasme et que 70% de celles-ci portaient sur des décès subséquents.² Il est donc important de connaître l'épidémiologie, l'étiologie, la pathogénèse et le traitement des maladies causées par l'hyperexcitabilité des voies aériennes.

L'asthme

Même si la médecine n'a jamais cessé de progresser il n'en demeure pas moins que, dans les pays développés, l'asthme frappe encore 5% des adultes et 20% des enfants.³ La prévalence et la mortalité dues à l'asthme a augmenté constamment aux États-Unis et dans les autres parties du monde.³ Chez environ 66% de ces malades, les symptômes apparaissent avant l'âge de cinq ans et touchent plus souvent les sujets du genre masculin que ceux du genre féminin dans une proportion de 2 pour 1. Une analyse réalisée par le *Centre for Disease Control* (CDC) sur les données cliniques relatives à l'asthme de 1982 à 1991 a révélé une hausse du taux de la mortalité de 40%. Cette hausse était de 50% chez les femmes et de 34% pour les hommes.⁴ Au Canada, 87 400 asthmatiques sont admis chaque année dans les hôpitaux et de 400 à 500 de ceux-ci décèdent.⁵

Physiopathologie de l'asthme

Dans la passé, les théories physiopathologiques de l'asthme se sont surtout intéressées au muscle bronchique lisse et à l'obstruction réversible du courant aérien causé par la bronchoconstriction. Tout en reconnaissant l'importance de ces facteurs, on est maintenant convaincu que l'inflammation conduits aériens est d'une importance capitale dans la pathogénèse de l'asthme. L'inflammation se manifeste spécifiquement par la prépondérance des éosinophiles, l'augmentation légère des neutrophiles et l'apparition précoce de la fibrose.⁶ L'atopie est évidente chez les deux tiers des malades, mais elle ne constitue pas un élément essentiel de la maladie. Cliniquement, la distinction entre l'asthme intrinsèque et l'asthme extrinsèque ne présente que peu d'intérêt. Chez tous les asthmatiques, on retrouve une interdépendance entre cellules inflammatoires, cytokines, médiateurs chimiques, muscles lisses, conduction neurogène, épithélium bronchique, vaisseaux et augmentation des sécrétions.

Le tonus des muscles lisses des voies aériennes

Dans l'asthme, le rétrécissement des voies aériennes résulte des effets combinés de l'inflammation, de l'oedème et de la contraction des muscles lisses. La bronchoconstriction est provoquée par la stimulation par l'histamine, l'acétylcholine et les allergènes, des récepteurs situés sur la membrane cellulaire du muscle lisse. La stimulation des récepteurs active l'hydrolyse de la phosphoinositide, libérant ainsi dans la cellule des ions calcium qui entraînent la contraction des muscles lisses. L'hydrolyse de la phosphoinositide de la membrane constitue un élément essentiel à la libération du calcium intracellulaire une fois les récepteurs de surface activés. Lorsque le calcium intracellulaire augmente, il se lie à la calmoduline pour activer la chaîne légère de la myosine kinase (MLCK) qui en effectue la phosphorylation. Le couplage excitation-contraction des muscles lisses des voies aériennes est dépendant de la concentration cellulaire myoplasmique des ions calcium libres.⁷ L'augmentation de la tension musculaire est déterminées par l'ampleur de la phosphorylation de la MLCK.

Les cellules inflammatoires et les médiateurs

Il est solidement établi que les cellules inflammatoires, les médiateurs et les cytokines jouent un rôle important dans la pathogénèse de l'asthme. Au point de vue cellulaire et moléculaire, on fait la distinction entre la réponse précoce et la réponse tardive. Dans la réponse précoce, les mastocytes interviennent comme médiateurs alors que la réponse tardive est caractérisée par l'intervention des éosinophiles, des lymphocytes, des neutrophiles et des macrophages alvéolaires. Dans la réponse précoce, la stimulation des récepteurs mastocytaires IgE par les antigènes libère des médiateurs comme l'histamine, la tryptase, l'héparine et les facteurs chimotactiques. De plus, les médiateurs dérivés de la membrane phospholipidique, la prostaglandine D₂, la leucotriène B₄ et les cystéinyl-leucotriènes sont libérés et le bronchospasme se produit en quelques minutes. La réponse tardive se manifeste de 6 à 12 heures après l'agression antigénique. L'activation éosinophilique et lymphocytaire est déclenchée par les leucotriènes, le facteur activateur des plaquettes (PAF), les interleukines IL2 et IL5 et le facteur stimulateur de la colonie granulocyte-macrophage (GM-CSF). On retrouve aussi chez les asthmatiques des concentrations élevées du messenger RNA des cytokines IL2, IL3, IL4, IL5 et GM-CSF.⁸ Tous ces médiateurs contribuent à la bronchoconstriction, à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, des sécrétions muqueuses et de la chimotaxie cellulaire.

Mécanisme de l'hyperexcitabilité des voies aériennes

Plusieurs stimuli peuvent altérer le tonus bronchomoteur. L'exercice, les polluants, les irritants, les allergènes, le mouvement et l'air froid peuvent tous précipiter un bronchospasme. Chez l'humain, la contraction tonique est sous contrôle parasympathique vagal et se maintient normalement dans toutes les conduits aériens. Le tonus bronchomoteur de repos est responsable de l'équilibre entre l'espace mort anatomique et la résistance des voies aériennes.⁹ Les asthmatiques développent une hypertrophie et une hyperplasie des muscles lisses de l'arbre trachéo-bronchique avec intensification de leur excitabilité.¹⁰ Les infections virales rendent aussi les voies aériennes hyperexcitables et peuvent endommager sérieusement la barrière épithéliale et ainsi exposer les récepteurs sous-épithéliaux à des stimuli nocifs.^{11,12} La perte d'épithélium peut en outre entraîner une diminution de la production des facteurs de la relaxation dérivés de l'épithélium (EDRF) et des neuropeptidases qui ont pour fonction de détruire les facteurs qui déclenchent la constriction.¹³

Le système nerveux autonome et le tonus bronchomoteur

L'augmentation de l'activité parasympathique et la diminution de l'activité sympathique sont responsables de l'amplification du tonus et de la réactivité des voies aériennes.¹⁴ Le système nerveux parasympathique influence principalement le tonus bronchomoteur. Par contre, l'innervation pulmonaire sympathique directe est plutôt limitée. Le sympathique exerce son action sur le tonus bronchomoteur principalement par la médiation des catécholamines circulantes sur les récepteurs B₁; la bronchodilatation est produite par l'augmentation de l'AMP cyclique des muscles lisses. Différents récepteurs sensoriels modifient le tonus bronchomoteur en empruntant les voies afférentes de la conduction parasympathique. Situés profondément dans les muscles lisses de la paroi trachéale postérieure, des barorécepteurs à adaptation lente règlent la fréquence et la profondeur de la respiration et tout en contrôlant le réflexe d'insufflation d'Herring-Breuer.¹⁵ Des récepteurs à adaptation rapide sont présent dans la muqueuse des voies respiratoires et réagissent aux stimuli mécaniques, thermiques, et aux particules et gaz irritants. Des récepteurs juxtapulmonaires ou récepteurs «J» sont situés entre les alvéoles adjacentes aux capillaires pulmonaires et répondent aux altérations causées par la congestion pulmonaire, l'oedème, l'inflammation et l'exercice. Les voies de conduction efférentes parasympathiques suivent le nerf vague pour former des synapses ganglionnaires dans les parois des conduits aériens. Cette activation est modulée par des récepteurs muscariniques (M) présents dans les mêmes ganglions autonomes. Des fibres postganglionnaires courtes pénètrent dans les muscles lisses et les glandes sous-muqueuses des voies respiratoires. La stimulation des récepteurs postjonctionnels muscariniques M₃ par l'acétylcholine produit la contraction des muscles lisses. Les récepteurs muscariniques M₂ sont inhibiteurs et limitent le degré de la bronchoconstriction cholinergique en produisant un feedback négatif sur la libération de l'acétylcholine.¹⁶

La co-transmission cholinergique

On a aussi décrit une voie accessoire neurale «non adrénergique – non cholinergique» (NANC).¹⁷ Cette voie affecte toute la trachée et les bronches les plus petites. Il s'agit d'un système inhibiteur bronchodilatateur avec une composante excitatrice bronchoconstrictrice. Le rôle de cette voie n'est pas encore nettement défini.

Classification de l'asthme

L'asthme n'est pas une maladie unique mais elle comprend un groupe d'affections comportant des mécanismes pathologiques variés. La principale classification de l'asthme bronchique est la suivante:

1. L'asthme atopique ou à médiation par l'immunoglobuline E
2. L'asthme provoqué par l'exercice,
3. L'asthme professionnel,
4. L'asthme infectieux,
5. L'asthme induit par l'aspirine.

L'asthme bronchique à médiation par l'immunoglobuline E constitue la forme la plus commune et serait héréditaire. L'inhalation d'une substance antigénique provoque la formation de l'anticorps IgE. Au moment d'une nouvelle exposition aux mêmes antigènes, un complexe antigène-anticorps se développe sur les récepteurs de surface des mastocytes. Le changement de configuration de la membrane cellulaire qui en résulte libère des médiateurs vasoactifs dont l'histamine qui provoque la constriction des muscles lisses.

Indépendamment de la classification, quel que soit le type d'asthme, les mêmes médiateurs vasoactifs sont libérés et ont les mêmes effets: la bronchoconstriction et l'obstruction du flux aérien.

Évaluation préopératoire

Une histoire de crises de dyspnée et de wheezing devrait mettre l'anesthésiste sur la piste d'une maladie bronchospastique. Pour être capable de prévenir le bronchospasme à la période périopératoire, une histoire et une évaluation complètes s'imposent. (Tableau I).

TABLEAU I Points à préciser au moment de l'évaluation préopératoire

L'histoire	Précisions
Le patient	L'âge au début de la maladie Les allergies Les facteurs sociaux et psychologiques
La maladie	L'évolution cyclique Les facteurs précipitants Les effets sur le sommeil Les manifestations: la toux, les sécrétions et leurs caractéristiques
Le traitement médical	La médication Le nombre d'hospitalisation Les anesthésies antérieures

TABLEAU II

Groupe	Histoire	Action conseillée
I	Histoire de wheezing Absence de wheezing pendant plusieurs années Aucun médicament contre l'asthme	Examen physique habituel Spirométrie souhaitable
II	Pas de wheezing présentement Histoire de bronchospasme récurrent Présentement sous thérapie aux bronchodilatateurs	Bronchodilatateurs en prévention recommandés Gazométrie souhaitable Traitement préventif aux bronchodilatateurs recommandé
III	Wheezing préopératoire Présentement sous thérapie aux bronchodilatateurs	Spirométrie préopératoire nécessaire Gazométrie nécessaire Thérapie intensive aux bronchodilatateurs

La dyspnée nocturne et l'oppression thoracique sont des signes d'hyperexcitabilité bronchique.¹⁸ Ces symptômes et l'habitude du tabagisme doivent toujours nous inciter à rechercher la bronchoconstriction, sa gravité et sa réversibilité. Après un traitement avec un bronchodilatateur, l'augmentation du VEMS doit dépasser 15% pour que la bronchoconstriction soit considérée comme vraiment réversible. Le débit expiratoire de pointe (DEP) est facile à mesurer de façon répétée. De petites variations diurnes du DEP surviennent chez les individus en bonne santé ; ces variations sont toutefois exagérées dans l'asthme¹⁹ et la rhinite allergique.²⁰ Alors que la toux et la dyspnée peuvent nous mettre sur la piste d'une maladie respiratoire, l'épreuve de provocation à la méthacholine confirme l'hyperexcitabilité des voies aériennes.

Sur la base de l'histoire et des données cliniques, Kingston et Hirschman²¹ ont proposé de classer le patient asthmatique en trois groupes (Tableau II). Cette classification clinique tient compte de la gravité de la maladie et est considérée comme pronostique des complications et de la morbidité périopératoires. Les épreuves fonctionnelles pulmonaires compléteront l'évaluation de la maladie sous l'aspect de sa gravité (Tableau III). En plus des épreuves fonctionnelles, les examens paracliniques suivants sont suggérés:

La gazométrie

Elle est rarement indiquée pour l'évaluation préopératoire de l'asthmatique. L'hypercarbie et l'hypoxémie prouvent la gravité de la maladie.

TABLEAU III Classification clinique de la détérioration de la fonction pulmonaire dans l'asthme

	CV, C _{VF} , VEMS, MVV	FEF 25-75%
Normale	>80%	>75%
Légère	65-80%	60-75
Modérée	50-64%	45-59%
Grave	35-49%	33-44%
Très grave	<35%	<30%

La radiographie des poumons

La radiographie pulmonaire systématique n'a ordinairement que peu de valeur et ne peut être utile que pour éliminer les complications comme la pneumonie et l'insuffisance cardiaque.

L'électrocardiographie

Les asthmatiques sont sujets au bloc de branche droit, à l'ectopie ventriculaire et à l'hypertrophie auriculaire gauche aiguë pendant la crise. Comme l'hypoxie au cours d'une crise peut évoluer vers des anomalies cardiaques sérieuses, on utilisera l'ECG initial comme point de comparaison.

L'approche anesthésique

L'anesthésie régionale a beaucoup à offrir au patient asthmatique et demeure la technique de choix. Lorsqu'elle est impossible et que l'anesthésie générale devient nécessaire, il faut éviter les agents susceptibles de déclencher la libération de l'histamine et autres substances vasoactives. L'intubation est à éviter lorsque c'est possible

La prémédication

Parce qu'ils provoquent une libération d'histamine et de la dépression respiratoire, les morphiniques devraient être écartés. Les antagonistes des récepteurs H_1 par leurs propriétés sédatives et asséchantes sont des médicaments d'appoint utiles, alors que les antagonistes des récepteurs H_2 lorsqu'ils sont administrés seuls peuvent être nocifs parce qu'ils bloquent le contrôle de feedback inhibiteur dû à la libération du médiateur. Les benzodiazépines sont un excellent choix.

Les agents d'induction

Bien qu'à doses cliniques le thiopentone ne protège pas du bronchospasme réflexe, il ne constitue pas une contre-indication dans l'asthme. L'incidence plus élevée de bronchospasme est due à la présence d'un tube endotrachéal sous anesthésie légère, et non au thiopentone *per se*.²² À des concentrations cliniques, le thiopentone produit une bronchoconstriction proportionnelle à la dose; par contre, une augmentation légère de celle-ci produit de la bronchodilatation.²³ Chez l'asthmatique, l'induction à la kétamine a des effets bénéfiques sur le tonus bronchomoteur en produisant une relaxation musculaire lisse à la fois directe et indirecte, secondairement à la libération de catécholamines. L'étomidate ne libère pas d'histamine ni ne déclenche de bronchospasme. À l'induction chez l'asthmatique, le propofol est aussi un agent sûr et est moins susceptible d'induire un bronchospasme que le thiopentone.

L'anesthésie par inhalation

L'halothane, l'enflurane et l'isoflurane préviennent et même abolissent la bronchoconstriction.²⁴ Le sévoflu-

rane peut aussi être utilisé chez l'asthmatique. Par contre, le desflurane peut causer de la bronchoconstriction par son acréte et l'irritation trachéale qu'il produit. L'aminophylline à concentration toxique à une plus forte tendance à causer des arythmies ventriculaires en présence d'halothane que d'enflurane, d'isoflurane, de sévoflurane et de desflurane. La morphine est associée à des augmentations de la concentration plasmatique d'histamine et devrait être évitée.

Les myorelaxants

Les curarisants comme la d-tubocurarine et l'atracurium libèrent de l'histamine et devraient être évités. La dcurarisation à la néostigmine peut précipiter un bronchospasme par la stimulation des récepteurs muscariniques qui peut être prévenue par l'administration de doses judicieuses d'atropine. Le pancuronium, le vécuronium et le rocuronium ne libèrent pas d'histamine et peuvent donc être administrés sans danger aux asthmatiques.

Les anesthésiques locaux

L'administration de 1,5 mg·kg⁻¹ de lidocaïne prévient le bronchospasme réflexe et il est recommandé de l'administrer avant toute manipulation des voies aériennes, tant à l'intubation qu'à l'extubation. La procaine et la bupivacaïne ne présentent aucun avantage sur la lidocaïne.

Les médicaments spécifiques contre l'asthme

Deux groupes majeurs de médicaments sont présentement à notre disposition pour vaincre le bronchospasme chez les asthmatiques; les bronchodilatateurs pour abolir ou prévenir le bronchospasme et les anti-inflammatoires pour contrôler une réponse inflammatoire indésirable. L'administration en aérosols est particulièrement avantageuse parce que le produit est délivré au site actif de l'arbre trachéobronchique.²⁵ Les médicaments majeurs (dont les xanthines, les sympathicomimétiques et les stéroïdes) constituent le traitement de base du bronchospasme et on les administre à la période préopératoire pour le contrôle de l'asthme. Les produits mineurs (mucolytiques, les inhibiteurs des récepteurs histaminiques, les stabilisateurs des mastocytes, les parasymphaticolytiques et les inhibiteurs calciques) peuvent être efficaces pour prévenir le bronchospasme mais non pour traiter sa forme aiguë.

Les anti-inflammatoires

1. LES GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes (CGS) sont actuellement les plus puissants anti-inflammatoires disponibles pour vaincre

la bronchoconstriction symptomatique. En inhalation, des doses aussi faibles que 400 µg de bécloéthasone dipropionate (BPD) sont très efficaces. Le dipropionate de bécloéthasone (DPB) et son métabolite le monopropionate sont des puissants GCS avec une affinité spéciale pour les récepteurs pulmonaires. L'efficacité des GCS résulte de l'inhibition de la formation et de la libération de PAF, LTD₄, LTB₄, de l'histamine et de PGE₂ et de la production des cytokines, dont IL-1, IL-2, IL-6, TNF et GM-CSF.²⁶ Cette inhibition se situe au niveau de la transcription et de la translation des gènes. Les complexes récepteurs – CGS se lient au DNA, déclenchent la transcription de mRNA et induisent la synthèse de la lipocortine et de la vasocortine desquelles dépend l'efficacité anti-inflammatoire. Les stéroïdes administrés par la voie parentérale sont efficaces à la période préopératoire et pendant le bronchospasme. Il est recommandé d'administrer 1–2 mg·kg⁻¹ d'hydrocortisone une ou deux heures avant l'intervention et de trois à quatre fois cette dose pendant une crise d'asthme. Le méthylprednisolone a la même durée d'action, mais n'ayant pas d'activité minéralocorticoïde, n'agit pas sur l'équilibre hydroélectrolytique. Le traitement de longue durée a des effets toxiques, contrairement au traitement de courte durée. Un panel d'experts du NIH recommande d'administrer des stéroïdes oraux avant une intervention si le VEMS est inférieur à 80% de la valeur prédite.²⁷

2. LE CROMOLYN ET LE NÉDOCROMIL

Ces médicaments préviennent la libération de l'histamine à partir des mastocytes et autres cellules inflammatoires. Ils sont efficaces contre l'atopie et n'ont pas d'effets secondaires ni d'interactions. La posologie recommandée est de 2 mg en aérosol ou 20 mg en poudre quatre fois par jour. Pendant une crise aiguë, leur efficacité est limitée. Le nédocromil, présentement utilisé en Europe, est plus puissant. La posologie recommandée est de 4 mg de la poudre de deux à quatre fois par jour.

Les bronchodilatateurs

1. LES SYMPATHICOMIMÉTIQUES

Les agonistes β₂-adrénergiques sont de puissants relaxants des muscles lisses de la trachée et des bronches. Parce que les agonistes sélectifs β₂ comme l'albutérol, la terbutaline et le fénotrol permettent d'éviter la tachycardie associée aux agonistes mixtes β₁ et β₂ comme l'isoprétérénol, il représentent les médicaments de choix. Chez les asthmatiques, le tonus des récepteurs adrénergiques est activé et les agonistes β₂-adrénergiques relaxent les muscles lisses des voies aériennes et inhibent la libération des médiateurs de l'histamine mastocy-

taire.²⁸ Le liquide d'œdème s'inverse, la libération de surfactant et l'activité ciliaire se rétablissent. Malgré l'apparition de nouveaux médicaments β-sélectifs, le salbutamol demeure le médicament de choix. Le salmétérol est un analogue du salbutamol qui se lie avec une forte affinité à un exo-site adjacent au récepteur β de la membrane cellulaire. Cette liaison permet à la tête active de la molécule d'interagir continuellement avec le récepteur, ce qui donne au salmétérol une activité soutenue. Les agents adrénergiques constituent les médicaments de choix contre la bronchoconstriction aiguë. Les effets secondaires les plus fréquents sont les tremblements, les palpitations et la tachycardie.

2. LES DÉRIVÉS DE LA XANTHINE

Ce groupe de médicaments produit une bronchodilatation par l'inhibition des phosphodiésterases, qui, à leur tour, augmentent la concentration de la cAMP. Ils réduisent l'inflammation et l'exsudation plasmatique en diminuant sélectivement l'activité des mastocytes, des éosinophiles, des plaquettes et des macrophages. Ils relaxent aussi les muscles lisses par antagonisme de l'adénosine. Le clairance des xanthines est diminuée chez les enfants et les personnes âgées. La marge de sécurité de ces médicaments est étroite et la dose thérapeutique se situe entre 10 et 20 µg·ml⁻¹. Pour maintenir un niveau thérapeutique, il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5,6 mg·kg⁻¹ suivie d'une perfusion de 0,5 à 0,9 mg·kg⁻¹·h⁻¹. Le métabolisme de ces dérivés est diminué chez les fumeurs et les hépatiques. Leur association à la cimétidine, l'érythromycine et les contraceptifs oraux peut facilement conduire à des niveaux toxiques. Ils faut augmenter les doses avec le phénobarbital, la phénytoïne et le furosémide. L'halothane comme d'autres agents inhalatoires sensibilisent le myocarde et augmente ainsi l'incidence des arythmies. Leur rôle préventif sur le bronchospasme est toujours débattu.

Les anticholinergiques

Les mécanismes cholinergiques sont importants pour la médiation de la bronchoconstriction réflexe, et bien que moins efficaces que les agonistes β, les anticholinergiques peuvent atténuer les effets de la bronchoconstriction. Pour pouvoir atteindre un niveau thérapeutique libre d'effets secondaires systémiques, ces produits doivent être administrés en aérosols ou en nébulisation. Le glycopyrrolate et le bromure d'ipratropium sont des composés ammonium quaternaires et sont presque sans effets secondaires centraux contrairement à l'atropine, un ammonium tertiaire qui traverse facilement la barrière hématoencéphalique. Tous ces produits sont non sélectifs et bloquent les récepteurs cholinergiques

préjonctionnels M2 et postjonctionnels M3. L'inhibition des récepteurs M2 peut provoquer une bronchoconstriction paradoxale.

Autres traitements

L'immunothérapie constitue un ajout récent au traitement de l'asthme et peut être particulièrement avantageuse avant la chirurgie.²⁹ Le méthotrexate est utile chez les asthmatiques sujets aux effets secondaires des stéroïdes.³⁰

Les infections des voies respiratoires supérieures

La réactivité des voies aériennes augmente considérablement pendant une IVRS. Cette réactivité est contrôlée par la médiation vagale qui exagère la bronchoconstriction réflexe. Le dommage causé à la surface épithéliale par l'infection accentue la réponse aux tachykinines.³¹ L'excitabilité est atténuée par l'atropine ce qui suggère l'importance de la réponse vagale dans la pathogénèse du bronchospasme. Il a été proposé que les lésions causées aux récepteurs muscariniques inhibiteurs (M2) par l'infection virale pourraient déclencher l'augmentation de la libération de l'acétylcholine et le bronchospasme subséquent.³² Les enfants atteints d'IVRS sont de deux à sept fois plus sujets à des incidents fâcheux à la période périopératoire³³ avec un risque accru de désaturation postopératoire.³⁴ L'intubation endotrachéale augmente en elle-même le risque de bronchospasme.

Chez l'asthmatique, la réactivité et le bronchospasme augmentent de façon absolue le risque de morbidité et de mortalité.³⁵ Il est donc important de comprendre la pathogénèse de la maladie, les facteurs associés au déclenchement du bronchospasme et la valeur des différents agents thérapeutiques. Le choix pertinent de la technique anesthésique devrait aider à prévenir les complications périopératoires.

Références

(Voir page R82)