

## Quand et comment modifier la prise en charge de l'asthme de l'enfant asthmatique à partir de quatre ans ?

J. de Blic<sup>1</sup>, A. Deschildre<sup>2</sup>, I. Pin<sup>3</sup>, J.-C. Dubus<sup>4</sup> pour le GRAPP

### Résumé

Le traitement de l'asthme de l'enfant ne doit pas être figé mais doit être régulièrement adapté en fonction du contrôle, défini sur des critères cliniques et fonctionnels. Chez un enfant dont l'asthme est contrôlé, la décroissance thérapeutique s'effectue tous les 3 à 6 mois pour obtenir la dose minimale efficace. Chez un enfant dont l'asthme apparaît non contrôlé, il est nécessaire dans un premier temps d'évaluer l'observance et de rechercher des facteurs aggravants, rhinite allergique, polysensibilisation, tabagisme, facteurs psychologiques, obésité, reflux gastro-œsophagien, infection. La stratégie thérapeutique repose sur l'augmentation de la dose de corticoïdes inhalés et sur l'association à d'autres traitements anti-asthmatiques,  $\beta_2$  de longue durée d'action et anti-leucotriènes.

**Mots-clés :** Asthme • Bronchodilatateurs • Compliance • Contrôle • Corticoïdes inhalés.

<sup>1</sup> Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France.

<sup>2</sup> Clinique de Pédiatrie, Pôle hébergement, CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France.

<sup>3</sup> Département de Pédiatrie, CHRU de Grenoble, Hôpital Michallon, La Tronche, France.

<sup>4</sup> Service de Pédiatrie et Neurologie pédiatriques, CHU de Marseille, Hôpital La Timone, Marseille, France.

Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie, créé avec le soutien du laboratoire GlaxoSmithKline : Rola Abou Taam (Paris), Kevin Arlaud (Marseille), Jacques de Blic (Paris), Isabelle Boucot (Marly le Roi), Isabelle Chanal (Marly le Roi), Laure Couderc (Rouen), Bertrand Delaisi (Paris), Antoine Deschildre (Lille), Jocelyne Derelle (Nancy), Jean Christophe Dubus (Marseille), Christophe Marguet (Rouen), Isabelle Pin (Grenoble), Jean Pascal Saulnier (Poitiers), Caroline Thumerelle (Lille), Stéphanie Wanin (Lyon).

Correspondance : J. de Blic  
Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques,  
Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris.  
j.deblic@nck.aphp.fr

Réception version princeps à la Revue : 30.11.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 27.03.2009.

Acceptation définitive : 21.04.2009.

Le GRAPP est soutenu par le laboratoire GlaxoSmithKline.

Rev Mai Respir 2009 ; 26 : 827-35

### When and how to modify the management of asthma in children over the age of 4

J. de Blic, A. Deschildre, I. Pin, J.-C. Dubus pour le GRAPP

#### Summary

The treatment of asthma in children should not be fixed but rather must be regularly adapted to keep the condition under control defined according to clinical and functional criteria. In a child whose asthma is controlled, a step down in therapy should be carried out every 3 to 6 months to achieve the minimal effective level of treatment. In a child whose asthma appears not to be controlled, it is necessary initially to evaluate compliance with therapy and to seek aggravating factors which may include allergic rhinitis, multiple sensitisation, tobacco exposure, psychological factors, obesity, gastro-oesophageal reflux and infection. Where control of asthma is poor the main therapeutic strategy rests on an increase in the dose of inhaled corticosteroid and on the addition of other anti-asthmatic treatments – inhaled long – acting beta 2 agonists and oral leukotriene antagonists.

**Key-words:** Asthma • Bronchodilator • Child • Compliance • Control • Inhaled steroids.

**L**a notion de contrôle a été introduite récemment dans les recommandations sur la prise en charge de l'asthme. Cette notion traduit la maîtrise de la maladie et reflète donc l'activité de l'asthme sur une période récente, son caractère dynamique. Elle est à la fois plus réaliste et plus proche des objectifs cliniques et fonctionnels et est indépendante du niveau de sévérité de l'asthme. L'objectif pour l'enfant est un contrôle total de l'asthme c'est-à-dire l'absence de symptômes diurnes et nocturnes et une fonction respiratoire normale. Les recommandations GINA et NAEPP [1, 2] sur le contrôle pour l'enfant étant une transposition des items utilisés pour le contrôle chez l'adulte, les participants du Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumologie Pédiatrique (GRAPP) ont proposé en 2006 de ne retenir que deux stades : contrôlé et non contrôlé [3]. La réunion du GRAPP en décembre 2007 a été l'occasion de proposer les adaptations du traitement en fonction du contrôle et de la pression thérapeutique.

#### Attitude pratique générale lors du suivi

Deux notions préliminaires sont importantes. D'une part en l'absence d'études randomisées évaluant l'ensemble des différentes stratégies thérapeutiques, les recommandations ci-dessous sont essentiellement basées sur des avis d'experts [1, 2, 4-6]. D'autre part, les corticoïdes inhalés (CSI) constituant la pierre angulaire du traitement de fond [5], il est important lors de l'adaptation du traitement de fond de respecter les équivalences de doses (*tableau 1*). Dès qu'un enfant nécessite de recevoir des doses élevées de CSI, il est nécessaire de l'adresser en consultation spécialisée (pour confirmation diagnostique, discussion de la nécessité d'explorations complémentaires, discussion d'un test aux corticoïdes oraux, prescription éventuelle d'un traitement par anti-IgE).

- L'objectif pour l'enfant est un contrôle total de l'asthme.
- Il est important lors de l'adaptation du traitement de fond de respecter les équivalences de doses de corticoïdes inhalés.

Tableau 1.

Doses journalières faibles, moyennes et fortes de corticoïde inhalé en aérosol doseur chez l'enfant (en µg/j).

	Doses « faibles »	Doses « moyennes »	Doses « fortes »
Béclométasone*	250	500	> 500
Budésonide	200	400	> 400
Fluticasone**	100	200-250	> 250

\*Doses à diviser par deux pour les spécialités QVAR<sup>®</sup> et NEXXAIR<sup>®</sup>.

\*\*Sans dépasser la dose maximale de 400 µg/j.

## Attitude en cas d'asthme contrôlé

L'attitude thérapeutique et la fréquence du suivi chez un enfant contrôlé dépendent du niveau de pression thérapeutique.

Très peu de données dans la littérature permettent de recommander un schéma précis de réduction puis d'arrêt du traitement de fond. Cette stratégie doit prendre en compte la perception du contrôle par l'enfant/les parents et par le médecin (clinique, fonction respiratoire), le caractère saisonnier (infections virales, charge allergénique) de l'asthme [7, 8]. Il faudrait de préférence éviter de réduire ou d'arrêter le traitement en période automno-hivernale (rentrée scolaire, infections virales) ou lors de la saison pollinique (pour les patients allergiques aux pollens).

La réduction des doses de CSI se fera de façon progressive, tous les 3 à 6 mois, jusqu'à atteindre la dose minimale de CSI permettant de maintenir le contrôle de l'asthme (dose minimale efficace). En fonction de la posologie initiale de CSI, la diminution des doses se fera par paliers de 25 à 50 %, avec pour objectif de maintenir le contrôle total de l'asthme (fig. 1). Lors de la décroissance, le passage à une monoprise peut être envisagé [9, 10], à l'exception de la béclo mé tasone [11, 12].

En cas de traitement additionnel, à des doses fortes/moyennes de CSI, la priorité est la réduction des doses de

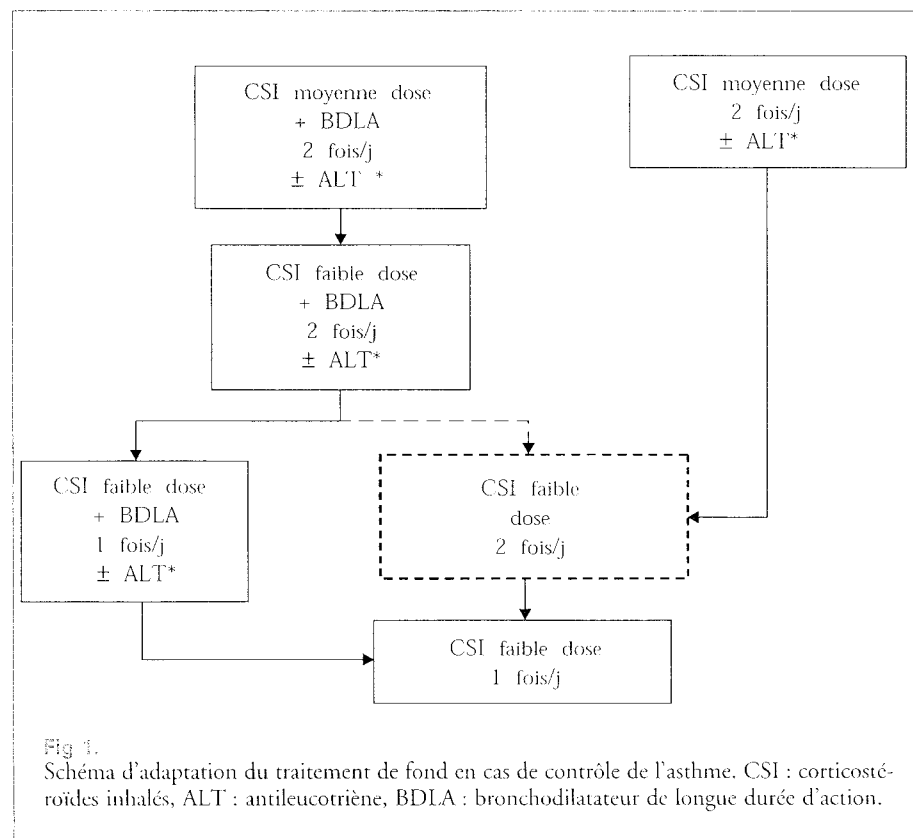
CSI [13, 14]. Après avoir atteint une dose faible de CSI, on pourra arrêter les CSI ou le traitement additionnel en fonction de leur efficacité, des préférences du patient et en tenant compte des remarques ci-dessous :

1. En cas d'enfant traité par une association CSI +  $\beta_2$  de longue durée d'action (BDLA), il est préférable de maintenir le traitement combiné en passant de 2 à 1 prise par jour plutôt que de passer d'emblée à un CSI seul.
2. Chez un enfant recevant des doses moyennes biquotidiennes de CSI, il est recommandé de passer à des doses faibles biquotidiennes puis unquotidiennes. Une étude récente, mais à ce jour non validée chez l'enfant, montre la possibilité chez l'adulte, de passer de doses moyennes de CSI 2 fois par jour à des doses faibles de CSI + BDLA en 1 prise quotidienne [15].
3. En cas de traitement associant un anti-leucotriène (ALT), une fois la dose faible de CSI atteinte et après arrêt d'un éventuel BDLA, un maintien de l'ALT en monothérapie pourra être discuté, conformément aux recommandations de l'AMM, en cas d'absence d'exacerbation pendant un an et de stricte normalité de la fonction respiratoire.
4. Il n'est pas recommandé de laisser un BDLA seul (sans CSI) en traitement de fond quotidien.

Dans le cas d'un traitement associant un anti-IgE, aucune donnée scientifique ne permet de préconiser un schéma de décroissance thérapeutique.

En cas de contrôle total maintenu depuis un an, avec un traitement de fond au niveau le plus bas, un arrêt du traitement de fond pourra être envisagé ; une réévaluation clinique fonctionnelle respiratoire sera nécessaire dans les 3 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement. La fréquence du suivi est résumée dans le *tableau II*.

• Dans l'asthme contrôlé, la réduction des doses de CSI doit être progressive, tous les 3 à 6 mois, jusqu'à atteindre la dose minimale efficace.



**Tableau II.**  
Fréquence du suivi de l'enfant asthmatique [77].

Doses CSI	Suivi minimal (mois)		Suivi optimal (mois)	
	Consultations	EFR	Consultations	EFR
Fortes	3	6	3	3
Faibles/moyennes	6	12	6	6
Pas de CSI	12	≥ 12	12	12

## Facteurs associés au non-contrôle de l'asthme

Chez un enfant présentant un asthme non contrôlé, il convient d'envisager systématiquement la possibilité d'un diagnostic différentiel. De plus, la recherche de facteurs associés à une perte de contrôle de la maladie est impérative avant d'envisager toute modification thérapeutique.

Certains facteurs non évitables sont associés à une plus grande difficulté de contrôle de l'asthme : bas niveau socio-économique, ethnicité. D'autres facteurs peuvent faire l'objet d'une intervention : l'application du traitement, certains facteurs intrinsèques et certains facteurs d'environnement.

## Observance

Concernant le traitement, la mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation est fréquente (40 % à 78 % suivant le dispositif) [16] et la maîtrise de la technique qui doit être revue à chaque consultation améliore significativement les scores de sévérité de l'asthme [17] et la qualité de vie [18]. L'inobservance du traitement de fond est associée à une augmentation de la consommation de corticoïdes par voie orale, de la fréquence du recours aux soins et de l'absentéisme scolaire [19, 20]. Il existe également une bonne corrélation entre les niveaux d'observance (bon, moyen, mauvais) et différents marqueurs de morbidité de l'asthme [21].

## Allergie et polysensibilisation

La sensibilisation aux allergènes de l'environnement est fréquemment associée à l'asthme. Cependant l'allergie alimentaire peut aussi être associée à un asthme, qui peut même en être la seule manifestation [22]. L'asthme est un facteur de risque pour des réactions sévères d'allergie alimentaire [23-25] et, inversement, l'allergie alimentaire est un facteur de risque de crises d'asthme très sévères [26]. Devant un

asthme non contrôlé, surtout s'il est associé à des manifestations digestives et/ou cutanées, une exploration allergologique spécialisée vis-à-vis des trophallergènes est donc justifiée.

D'autres expressions de l'allergie sont possibles, notamment la rhinite allergique, très fréquemment associée à l'asthme chez l'enfant. Elle est associée à une plus grande sévérité des symptômes d'asthme chez les patients ayant une rhinite allergique saisonnière [27]. Il existe une augmentation du nombre d'exacerbations (OR 1,35) et du recours aux soins d'urgence (OR 2,32) chez les asthmatiques ayant une rhinite allergique [28]. Le traitement de la rhinite associé à celui de l'asthme améliore le contrôle de l'asthme : le risque d'hospitalisation pour asthme diminue si un traitement par corticoïde nasal ou des antihistaminiques est utilisé, y compris chez des enfants à partir de l'âge de cinq ans [29]. Si la rhinite allergique reste symptomatique malgré le traitement mis en route, un avis ORL spécialisé peut être proposé.

Il n'est pas évident dans la littérature que des sensibilisations allergiques multiples soient associées à un risque d'asthme difficile à contrôler, en dehors, peut-être, de la sensibilisation aux moisissures chez l'adulte. Par contre, il a largement été prouvé que l'exposition à des concentrations élevées d'allergènes augmente la morbidité des enfants sensibilisés à ces mêmes allergènes (acariens, blattes, pollens, moisissures) [30-35]. L'efficacité de certaines mesures d'éviction est démontrée cliniquement [36]. Cependant, il est probable qu'il faille une prise en charge globale de l'environnement pour obtenir un bénéfice significatif [37] et que l'effet de ces mesures ne soit pas rapide, notamment l'éviction des animaux. Des mesures simples peuvent être mises en place dans un premier temps, et d'autres plus complexes peuvent justifier l'aide de conseillers en environnement si on peut en disposer [38].

## Tabagisme

L'exposition au tabagisme environnemental au domicile augmente la fréquence des crises et des symptômes d'asthme et est associée à une dégradation (moindre croissance) de la fonction respiratoire chez l'enfant asthmatique [39]. D'autre part le tabagisme actif est associé à une plus grande difficulté à contrôler l'asthme chez les adolescents [40].

## Facteurs psychologiques

D'autres facteurs peuvent être plus difficiles à contrôler. Il est démontré que des facteurs psychologiques (anxiété, dépression) sont plus fréquents dans la maladie asthmatique et sont associés à un plus grand risque de symptômes d'asthme [41]. Des stress émotionnels aigus de la vie quotidienne peuvent entraîner des crises d'asthme [42].

## Obésité

La fréquence de l'obésité augmente dans la population pédiatrique générale. Le lien entre obésité et asthme est confirmé chez l'enfant [43]. Chez l'adulte, il est démontré que l'obésité est un facteur de mauvais contrôle de l'asthme [44]. Chez les enfants hospitalisés pour une crise d'asthme sévère, elle augmente la durée du séjour en soins intensifs et du traitement [45]. L'efficacité de la perte de poids sur le contrôle de l'asthme a été démontrée chez l'adulte [46]. Si aucune étude pédiatrique n'a démontré formellement ce bénéfice, il paraît pourtant important d'intégrer le contrôle du surpoids dans la prise en charge de l'asthme. En revanche les corticoïdes inhalés ne favorisent pas le surpoids chez l'enfant asthmatique.

## Infection

L'infection à *Chlamydia pneumoniae* ou *Mycoplasma pneumoniae* peut être associée à des asthmes plus difficiles à contrôler [47]. Un traitement par macrolide améliore l'asthme des patients qui ont une infection à *Chlamydia* [48]. Il peut donc être intéressant d'évaluer le statut sérologique vis-à-vis de ces deux bactéries en cas d'asthme difficile à contrôler.

## Reflux gastro-œsophagien

Un reflux gastro-œsophagien (RGO) doit être systématiquement recherché à l'interrogatoire. Seuls les enfants ayant un asthme sévère après avis spécialisé pourront bénéficier d'explorations diagnostiques ou d'un traitement d'épreuve, en l'absence de signes cliniques francs [49, 50]. Une étude récente montre qu'un traitement médical optimal (inhibiteur de la pompe à protons associé au métoclopramide) ou un traitement chirurgical du RGO améliore les enfants asthmatiques non atopiques dont le reflux est confirmé [51].

En pratique, en cas d'asthme mal contrôlé, le GRAPP recommande la démarche diagnostique suivante :

1. S'assurer qu'il s'agit bien d'un asthme.
2. Rechercher, évaluer et tenter de corriger les facteurs les plus fréquemment associés au non contrôle :
  - reconnaissance de l'absence de contrôle par l'enfant et les parents,
  - évaluation de l'utilisation des dispositifs d'inhalation,
  - évaluation de l'observance du traitement de fond,
  - évaluation et traitement d'une éventuelle rhinite allergique associée,
  - contrôle de l'environnement domestique : éviction du tabagisme environnemental et des allergènes intérieurs chez les enfants sensibilisés,
  - évaluation des facteurs psychologiques,
  - évaluation d'un éventuel surpoids et proposition de mesures diététiques.

3. En cas de persistance du non contrôle de l'asthme, référer au spécialiste pour :

- éliminer des diagnostics différentiels,
- rechercher une allergie alimentaire : interrogatoire, tests cutanés, tests de provocation par voie orale,
- rechercher une sensibilisation aux moisissures,
- rechercher une infection à *Chlamydia pneumoniae*,
- rechercher un RGO,
- optimiser le traitement.

Seule une minorité des asthmes de l'enfant reste difficile à contrôler malgré un traitement bien pris. La grande majorité doit l'être par la conjonction de mesures générales et d'un traitement adapté.

- **Dans l'asthme non contrôlé, il faut toujours rechercher des facteurs favorisant (observance, facteurs intrinsèques, niveau socio-économique, environnement...).**
- **La mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation est fréquente.**
- **Il faut effectuer une exploration allergologique spécialisée vis-à-vis des trophallergènes.**
- **La rhinite allergique majeure la symptomatologie.**
- **Le tabagisme passif majeure la dégradation de la fonction respiratoire chez l'enfant.**
- **Des facteurs psychologiques, une obésité, des infections, un reflux gastro-œsophagien peuvent être en cause.**

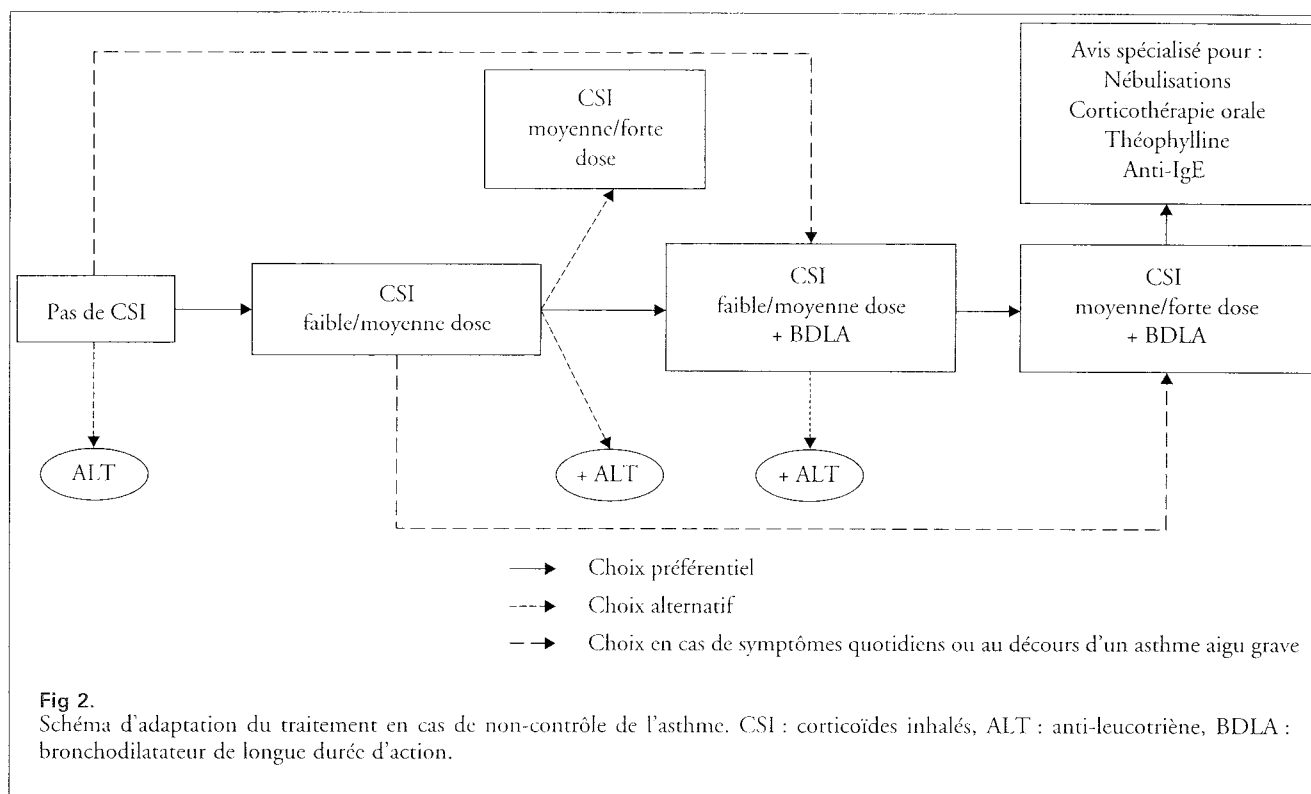
## Attitude thérapeutique en cas de non-contrôle de la maladie

En cas de non-contrôle, et une fois évalués l'observance et les facteurs aggravants, la stratégie thérapeutique repose d'une part sur l'augmentation de la dose de corticoïdes et d'autre part sur l'association d'autres traitements anti-asthmatiques (*fig. 2*).

## Corticoïdes inhalés

Comme cela a été déjà souligné plus haut, il est important lors de l'adaptation du traitement de fond de respecter les équivalences de doses des CSI (*tableau I*).

La stratégie d'augmentation de la dose de CSI repose sur la présence attendue d'un effet-dose de ceux-ci. Paradoxalement, peu de preuves existent chez l'enfant [52, 53]. Plusieurs analyses systématiques récentes sont disponibles pour les trois molécules utilisées chez l'enfant (dipropionate de bécloéthasone, budésonide et propionate de fluticasone) [54]. Elles mettent en évidence une grande hétérogénéité des études en terme de profil des patients inclus, d'objectifs du contrôle et de la durée du traitement. Par exemple, les asthmes légers à modérés sont généralement regroupés au sein



des études et leurs fonctions respiratoires (VEMS) à l'inclusion ne correspondent pas au stade de sévérité annoncé. À partir de ces données, on peut conclure que la majorité de l'effet est obtenue avec des doses faibles à moyennes [55], et avec au-delà un bénéfice qui ne semble obtenu que chez les patients les plus sévères [52, 56]. Pour les doses élevées prescrites sur de longues périodes, il est important d'évaluer le ratio bénéfice risque [5] en prenant en compte le risque d'effets secondaires.

Un cas particulier concerne les nébulisations qui sont réservées aux asthmes persistants sévères difficiles à traiter. Il n'y a cependant aucune preuve d'efficacité supérieure de ce mode de délivrance par rapport aux autres chez l'enfant dont l'asthme est non contrôlé. Une fois le contrôle de l'asthme obtenu, il est préférable de revenir aux autres systèmes d'inhalation. En effet, leur efficacité comparée à une administration de fortes doses de CSI par aérosol doseur pressurisé et chambre d'inhalation ou inhalateur de poudre sèche est identique dans l'asthme stable [57, 58].

Chez un enfant naïf de traitement de fond, les CSI constituent le traitement de choix. En cas de non-contrôle, il est recommandé de débiter le traitement par de faibles doses de CSI [2, 59]. La mise en route traitement par CSI chez un enfant naïf se fait pour un minimum de 3 mois. Tant que l'asthme n'est pas contrôlé, la fréquence du suivi doit se situer entre 1 à 3 mois selon l'importance des symptômes cliniques et du syndrome obstructif. Tout ajustement

thérapeutique nécessite une réévaluation 1 mois après en cas d'asthme non contrôlé et 3 mois en cas de contrôle partiel.

## Traitements associés

### Les bronchodilatateurs de longue durée d'action

Il existe deux études démontrant clairement que l'ajout de BDLA améliore le contrôle de l'asthme chez l'enfant non contrôlé par les CSI seuls [60-62]. Les formes combinées sont équivalentes à la prise des deux molécules dans des dispositifs différents [63]. Une étude récente montre l'intérêt de la forme combinée *versus* le doublement des doses de CSI chez l'enfant de 4 à 11 ans non contrôlé par fluticasone 200 µg/j [64]. En cas de symptômes quotidiens ou au décours d'un asthme aigu grave, il est recommandé de prescrire d'emblée une association CSI+BDLA [61].

### Anti-leucotriènes

Ils peuvent être utilisés soit en monothérapie soit en association aux CSI [53, 65]. Au 1<sup>er</sup> décembre 2008, le montelukast est autorisé à partir de l'âge de 6 ans pour l'asthme induit par l'effort et en cas d'asthme persistant léger à modérer soit en association avec les CSI chez les enfants insuffisamment contrôlés, soit en monothérapie en cas d'incapacité à adhérer à un traitement par CSI.

Leur intérêt a été montré sur des périodes brèves en cas d'asthme induit par l'exercice en monothérapie [66] ou en association [67]. Malgré une amélioration du VEMS [68] et des débits distaux [69, 70], les méta-analyses [71, 72] actuellement à notre disposition sont en faveur d'une association des BDLA aux CSI en première intention.

### Théophylline

Les théophyllines sont efficaces dans l'asthme comparées au placebo mais ont une activité moindre que celles des CSI et des anti-leucotriènes [73]. Les études comparatives réalisées chez l'adulte associant anti-leucotriènes ou théophylline aux CSI montrent l'infériorité de la théophylline par rapport aux anti-leucotriènes [74, 75].

### Traitements d'exception

- Corticoïdes par voie orale : le recours à la corticothérapie orale au long cours est aujourd'hui exceptionnel en raison des traitements modernes actuellement disponibles. Leur indication passe par la remise en cause du diagnostic en consultation spécialisée. La nécessité de prescrire plus de 3 cures de corticoïdes par voie orale pour exacerbation en 6 mois doit également conduire à une consultation spécialisée.

- Omalizumab : cet anti-IgE a actuellement l'AMM à partir de 12 ans et ne s'envisage que lors d'asthme sévère allergique avec obstruction bronchique intercritique malgré un traitement bien conduit par combinaison [76].

- Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de retenir d'indication chez l'enfant pour les autres traitements (immunoglobulines par voie intraveineuse, ciclosporine, macrolides...).

- **La majorité de l'effet thérapeutique est obtenue avec des doses faibles à moyennes, avec au-delà un bénéfice supplémentaire qui ne semble obtenu que chez les patients les plus sévères.**

- **Dans l'asthme non contrôlé, les corticoïdes inhalés constituent le traitement initial de choix.**

- **On peut améliorer le contrôle de l'asthme en adjoignant d'autres traitements : bronchodilatateurs de longue durée d'action, anti-leucotriènes, théophylline, éventuellement les corticoïdes par voie générale ou l'omalizumab.**

### À RETENIR

- **L'asthme est dit contrôlé quand il n'y a pas de symptomatologie diurne ou nocturne ni d'anomalie de la fonction respiratoire.**

- **La conjonction de mesures générales et d'un traitement adapté permet en général de contrôler l'asthme.**
- **Le traitement de l'asthme de l'enfant doit être régulièrement adapté en fonction du contrôle de la maladie.**
- **On peut envisager l'arrêt du traitement quand l'asthme est contrôlé avec des doses minimales, sous couvert d'une réévaluation clinique fonctionnelle respiratoire dans les 3 à 6 mois suivants.**
- **L'absence de contrôle de l'asthme doit faire envisager une augmentation de la dose de corticoïdes et l'association d'autres traitements anti-asthmatiques.**

### Références

- 1 National Heart L, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007 August 28, 2007. Available at: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf). Accessed August 29, 2007.
- 2 NIH-NHLBI/WHO workshop report. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Available from: <http://www.ginasthma.com>. NIH publication 2007; O2-3659.
- 3 de Blic J, Deschildre A : Suivi de l'enfant asthmatique : définition et outils de mesure. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 695-704.
- 4 British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008 ; 63 : iv1-121 (Suppl 4).
- 5 Marguet C, Groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatriques : Du bon usage des corticoïdes inhalés chez l'enfant asthmatique (nourrisson inclus). *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1215-24.
- 6 Warner JO, Naspitz CK : Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998 ; 25 : 1-17.
- 7 Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabdz T, Keith PK, Roy M, Wasserman S, Sears MR : The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 132-8.
- 8 Sears MR, Johnston NW : Understanding the September asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 : 526-9.
- 9 Campbell LM, Bodalia B, Gogbashian CA, Gunn SD, Humphreys PJ, Powell JP : Once-daily budesonide: 400 micrograms once daily is as effective as 200 micrograms twice daily in controlling childhood asthma. PETITE Research Group. *Int J Clin Pract* 1998 ; 52 : 213-9.
- 10 Moller C : Once-daily inhaled corticosteroids in children with asthma: dry powder inhalers. *Drugs* 1999 ; 58 : 35-41 ; discussion 52-3 (Suppl 4).
- 11 McGivern DV, Ward M, Macfarlane JT, Roderick Smith WH : Failure of once daily inhaled corticosteroid treatment to control chronic asthma. *Thorax* 1984 ; 39 : 933-4.
- 12 Munch EP, Laursen IC, Dirksen A, Weeke ER, Weeke B : Dose frequency in the treatment of asthmatics with inhaled topical steroids. Comparison between a twice daily and a once daily dosing regimen. *Eur J Respir Dis* 1985 ; 67 : 254-60.

- 13 Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M : Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 563-70.
- 14 Godard P, Greillier P, Pigearias B, Nachbaur G, Desfougeres JL, Attali V : Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respir Med* 2008 ; 102 : 1124-31.
- 15 Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ, Wise RA : Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2027-39.
- 16 Malot L, Molimard M, Abouelfatah A, Lignot S, Depont F, Moore N, Fayon M : [Assessment of the handling of inhaler devices: an observational study of children in primary care]. *Arch Pediatr* 2007 ; 14 : 1190-5.
- 17 Minai BA, Martin JE, Cohn RC : Results of a physician and respiratory therapist collaborative effort to improve long-term metered-dose inhaler technique in a pediatric asthma clinic. *Respir Care* 2004 ; 49 : 600-5.
- 18 Al-Showair RA, Pearson SB, Chrystyn H : The potential of a 2Tone Trainer to help patients use their metered-dose inhalers. *Chest* 2007 ; 131 : 1776-82.
- 19 Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C : Non-compliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 1051-7.
- 20 Walders N, Kopel SJ, Koinis-Mitchell D, McQuaid EL : Patterns of quick-relief and long-term controller medication use in pediatric asthma. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 177-82.
- 21 Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, Crain E, Kruszon-Moran D, Wade SL, Visness CM : Relationship of adherence to pediatric asthma morbidity among inner-city children. *Pediatrics* 2002 ; 110 : e6.
- 22 Rance F, Dutau G : Asthma and food allergy: report of 163 pediatric cases. *Arch Pediatr* 2002 ; 9 : 402s-7s (Suppl 3).
- 23 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA : Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 191-3.
- 24 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA : Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 119 : 1016-8.
- 25 Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF : How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002 ; 86 : 236-9.
- 26 Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G : Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 168-74.
- 27 Bousquet J, Boushey HA, Busse WW, Canonica GW, Durham SR, Irvin CG, Karpel JP, Van Cauwenberge P, Chen R, Iezzoni DG, Harris AG : Characteristics of patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 897-903.
- 28 Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, Bjerner L : Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis : a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 723-7.
- 29 Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST : Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 636-42.
- 30 Dales RE, Cakmak S, Burnett RT, Judek S, Coates F, Brook JR : Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2087-90.
- 31 Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, Burnett RT : Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 303-6.
- 32 Gehring U, Heinrich J, Jacob B, Richter K, Fahlbusch B, Schlenvoigt G, Bischof W, Wichmann HE : Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 555-63.
- 33 Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, Evans R, 3rd, Visness CM, Walter M, Crain EF, Kattan M, Morgan WJ, Steinbach S, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Mitchell H : Inner City Asthma Study : relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 478-85.
- 34 Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, Malveaux F : The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1356-63.
- 35 Tobias A, Galan I, Banegas JR, Aranguiz E : Short term effects of airborne pollen concentrations on asthma epidemic. *Thorax* 2003 ; 58 : 708-10.
- 36 Custovic A, Wijk RG : The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma : ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005 ; 60 : 1112-5.
- 37 Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, 3rd, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M, Walter M, Vaughn B, Mitchell H : Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1068-80.
- 38 de Blay F, Ott M : Intérêt des conseillers médicaux en environnement intérieur dans la prise en charge des maladies respiratoires liées à l'air intérieur. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 4S25-6.
- 39 Strachan DP, Cook DG : Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998 ; 53 : 204-12.
- 40 Mallol J, Castro-Rodriguez JA, Cortez E : Effects of active tobacco smoking on the prevalence of asthma-like symptoms in adolescents. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007 ; 2 : 65-9.
- 41 Richardson LP, Lozano P, Russo J, McCauley E, Bush T, Katon W : Asthma symptom burden: relationship to asthma severity and anxiety and depression symptoms. *Pediatrics* 2006 ; 118 : 1042-51.
- 42 Sandberg S, Jarvenpaa S, Penttinen A, Paton JY, McCann DC : Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression. *Thorax* 2004 ; 59 : 1046-51.
- 43 Flaherman V, Rutherford GW : A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 334-9.
- 44 Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P : Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006 ; 61 : 79-84.
- 45 Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR, Schramm CM : Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatr Crit Care Med* 2006 ; 7 : 527-31.
- 46 Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P : Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000 ; 320 : 827-32.
- 47 Blasi F, Johnston SL : The role of antibiotics in asthma. *Int J Antimicrob Agents* 2007 ; 29 : 485-93.
- 48 Esposito S, Bosis S, Faelli N, Begliatti E, Droghetti R, Tremolati E, Porta A, Blasi F, Principi N : Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : 438-44.
- 49 Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL : Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; CD001496.



- 50 Gold BD : Asthma and gastroesophageal reflux disease in children : exploring the relationship. *J Pediatr* 2005 ; 146 : S13-20.
- 51 Khoshoo V, Haydel R, Jr : Effect of antireflux treatment on asthma exacerbations in nonatopic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 44 : 331-5.
- 52 Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K : A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 414-21.
- 53 Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C : The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 126-31.
- 54 Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW : Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD002310.
- 55 Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R : Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001 ; 323 : 253-6.
- 56 Verona E, Petrov D, Cserhati E, Hofman J, Geppé N, Medley H, Hughes S : Fluticasone propionate in asthma: a long term dose comparison study. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 503-9.
- 57 Iqbal S, Ritson S, Prince I, Denyer J, Everard ML : Drug delivery and adherence in young children. *Pediatr Pulmonol* 2004 ; 37 : 311-7.
- 58 Murphy K, Noonan M, Silkoff PE, Uryniak T : A 12-week, multicenter, randomized, partially blinded, active-controlled, parallel-group study of budesonide inhalation suspension in adolescents and adults with moderate to severe persistent asthma previously receiving inhaled corticosteroids with a metered-dose or dry powder inhaler. *Clin Ther* 2007 ; 29 : 1013-26.
- 59 Visser MJ, Postma DS, Arends LR, de Vries TW, Duiverman EJ, Brand PL : One-year treatment with different dosing schedules of fluticasone propionate in childhood asthma. Effects on hyperresponsiveness, lung function, and height. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 2073-7.
- 60 Pohunek P, Kuna P, Jorup C, De Boeck K : Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006 ; 17 : 458-65.
- 61 Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF : Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995 ; 75 : 423-8.
- 62 Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML, de Boeck K : Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 34 : 342-50.
- 63 Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI : Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 30 : 97-105.
- 64 de Blic J, Ogodorova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, Bennedbaek O, Anderton S, Attali V, Desfougeres JL, Poterre M : Salmeterol fluticasone propionate versus double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 ; sous-presses.
- 65 Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, Laessig W, Schuster A, Perez-Frias J, Sekerel BE, Menten J, Lef J : Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma : a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 694-8.
- 66 Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B : Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998 ; 133 : 424-8.
- 67 Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P : Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 383-9.
- 68 Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szefer SJ, Gelfand EW : Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; 96 : 541-9.
- 69 Miraglia del Giudice M, Piacentini GI, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL, Capristo AF : Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. *Respir Med* 2007 ; 101 : 1809-13.
- 70 Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P : A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007 ; 20 : 691-700.
- 71 Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ : Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 : CD003137.
- 72 Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wiesler B, Grouven U, Kaiser T, Schneider A : Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 2008 ; 63 : 453-62.
- 73 Kondo N, Katsumura T, Odajima Y, Morikawa A : A randomized open-label comparative study of montelukast versus theophylline added to inhaled corticosteroid in asthmatic children. *Allergol Int* 2006 ; 55 : 287-93.
- 74 Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 235-42.
- 75 Shah AR, Sharples LD, Solanki RN, Shah KV : Double-blind, randomised, controlled trial assessing controller medications in asthma. *Respiration* 2006 ; 73 : 449-56.
- 76 Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P : Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001 ; 108 : E36.
- 77 Recommandations AFSSAPS-ANAES : Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 175-84.