

I Revues générales

Asthme de l'enfant : comment éviter les excès diagnostiques ?

RÉSUMÉ : Au cours de la première année de vie, un enfant sur deux présente des épisodes de sifflements respiratoires (*wheezing*), mais seuls 20 % continueront à siffler par la suite. De nombreuses études, en particulier l'étude ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) déclinée en plusieurs phases, indiquent que la prévalence cumulée de l'asthme se situe autour de 9-10 % en France. Les asthmoles pensent que l'asthme n'est pas une "maladie autonome" mais un syndrome – "le syndrome asthmatique" – englobant plusieurs affections (endotypes) ayant des mécanismes physiopathologiques particuliers et des associations à facteurs environnementaux et génétiques. Toutefois, ces endotypes sont encore mal définis et les spécialistes recherchent plutôt des phénotypes particuliers dont l'identification pourrait déboucher sur des traitements mieux ciblés. Les symptômes d'asthme varient spontanément avec le temps chez le même patient. Sauf cas d'espèce, il est recommandé de ne pas évaluer la sévérité de l'asthme sur une seule estimation. Le diagnostic de l'asthme repose sur des critères simples et précis, cliniques et biologiques, que l'on peut réunir dans un "index de prédiction de l'asthme" (API). L'API doit ainsi permettre d'éviter tout à la fois le "sur-diagnostic" de l'asthme mais le "sous-diagnostic" est au moins aussi important.



G. DUTAU
Allergologue – Pneumologue – Pédiatre

Apriori, le titre de cette mise au point peut laisser entendre qu'il y aurait chez l'enfant ce que l'on appelle communément un "*sur-diagnostic*", une opinion assez répandue chez certains pédiatres généralistes. À l'inverse, une opinion toute aussi fréquente, en particulier chez certains pneumologues-pédiatres, est que l'asthme de l'enfant pourrait souffrir d'un "*sous-diagnostic*". Sur quels éléments assurer le diagnostic ? C'est l'objectif de cette revue.

■ Épidémiologie de l'asthme

Les données sur l'épidémiologie de l'asthme et des maladies allergiques¹ sont très nombreuses. Pour les interpréter, il faut s'entendre sur une définition consensuelle de l'asthme qui puisse s'appliquer à la pratique clinique et aux études épidémiologiques.

Glossaire
AA (allergie alimentaire)
CI (corticoïdes inhalés)
DA (dermatite atopique)
HAS (Haute autorité de santé)
IgEs (immunoglobulines E spécifiques)
IPA (index de prédiction de l'asthme)
PT (prick-tests)

Adnan Custovic [1] a récemment revu les principales définitions de l'asthme publiées entre 1959 et 2002, en ne se référant qu'à celles qui émanaient de grands organismes comme la CIBA Foundation (1959), l'*American Thoracic Society* (1962, 1987), l'OMS (1975), le *National Heart, Lung and Blood Institute* et le *National Institutes of Health* (1991-2002). Le lecteur ne manquera pas de remarquer que ces définitions sont très générales et s'appliquent à tous les âges de la vie, ne faisant aucune différence entre les adultes et les enfants, en particulier les plus jeunes que sont les enfants d'âge préscolaire et les nourrissons².

¹ L'épidémiologie est l'étude de la répartition des maladies et, par extension, de ses causes et de ses conséquences principalement dans la population générale.

² Le terme "âge préscolaire" s'applique aux enfants âgés de moins de 5 ans et, par définition, un nourrisson est un enfant âgé de 1 à 24 mois.

Bien que beaucoup de définitions soient assez semblables, leur ensemble est hétérogène, ce qui gêne l'appréciation de la prévalence de l'asthme et notre compréhension des facteurs de risque associés. Dans une étude de Van Wonderen [2], lorsque quatre des définitions de l'asthme les plus couramment utilisées furent appliquées à une population d'enfants à risque élevé d'être asthmatiques, l'accord global fut de 61 %, ce qui suggérait que 39 % des sujets d'une étude pourraient passer du qualificatif "*asthmatiques*" à celui de "*non asthmatiques*" en fonction de la définition utilisée [2].

Pourtant, les données épidémiologiques ne manquent pas aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. L'étude ISAAC [3-6] mise en place en 1991, a utilisé une approche globale et standardisée pour étudier l'augmentation de la prévalence de l'asthme et des allergies dans le Monde que les professionnels percevaient depuis les années 1980.

Entre 1992 et 1998, la phase 1 de l'étude ISAAC a utilisé un simple questionnaire validé pour mesurer la prévalence mondiale de l'asthme, de la rhinite et du rhume des foins dans 56 pays, dans le cadre d'une étude portant sur 700 000 enfants âgés de 6 à 7 ans (42 pays) et de 13 à 14 ans (56 pays) [4]. L'asthme a été défini comme une réponse positive à la question "*Avez-vous (votre enfant a-t-il) eu une respiration sifflante ou des sifflements dans la poitrine au cours des 12 derniers mois ?*".

- Des variations considérables de la prévalence de l'asthme furent observées dans le monde entier, pouvant atteindre un coefficient de 20. Les prévalences les plus élevées étaient observées au Royaume-Uni, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Irlande, et les plus basses en Europe de l'Est, en Indonésie, en Grèce, en Chine, à Taiwan, en Inde et en Éthiopie. Selon la prévalence cumulée (asthme-vie), les pays se répartissaient en 3 groupes selon leur

niveau de prévalence : faible (<5 %), moyenne (5-10 %) et forte (>10 %). En France, chez les 13-14 ans, la prévalence cumulée de l'asthme (asthme au cours de la vie) variait de 10,1 % (à Strasbourg) à 15 % (à Bordeaux) [6]. Chez les 6-7 ans, elle allait de 6,7 % (Strasbourg) à 9,3 % (Bordeaux) [6].

- La phase ISAAC I montrait des variations importantes de prévalence de l'asthme dans des populations qui étaient génétiquement semblables, ce qui motiva une série d'études de suivi (phase ISAAC II) pour étudier les facteurs environnementaux pouvant contribuer au risque d'asthme (régime alimentaire en particulier maternel, infections, environnement intérieur et extérieur, climat, exposition aux allergènes, etc.) [7]. Ces études ont recherché les raisons des variations de prévalence chez les enfants de 10 à 12 ans qui étaient apparues au cours de la phase I. Les comparaisons entre les populations dans différents centres ont été effectuées en utilisant des mesures objectives, l'évaluation de l'environnement, du mode de vie et de la gestion clinique, mais aucun facteur unique commun n'a émergé pour expliquer les différences observées [7].

En France, la prévalence cumulée fut de 9,8 % chez les enfants de 9-11 ans dans les 6 centres de l'étude [6].

- Par rapport à la phase I, la phase III de l'étude ISAAC (1999-2004) a montré une augmentation globale de la prévalence de l'asthme dans le groupe d'âge de 13 à 14 ans (13,2 %), et dans celui des 6-7 ans (11,1 %) [4]. Cependant, des disparités importantes existaient selon les pays : une diminution des symptômes d'asthme actuel fut observée dans les pays anglophones (réduction de 0,5 % à l'âge de 13 à 14 ans et de 0,1 % à 6 à 7 ans), ainsi qu'une diminution des symptômes sévères d'asthme. En France, la situation paraît stabilisée.

Finalement, les études épidémiologiques en population générale montrent que l'asthme est fréquent chez les enfants de 6-7, de 9-12 et 13-14 ans. Toutefois, l'épidémiologie dresse l'état d'une population, et non les particularités des individus... La classification et les recommandations de l'HAS répondent simplement à l'objectif du médecin (identifier l'asthme, le traiter de façon appropriée et assurer son contrôle) (**tableau I**)³.

Stade/paramètres	Asthme intermittent	Asthme persistant léger à modéré	Asthme persistant sévère
Symptômes diurnes	< 1 jour/sem	1 à 2 jours/sem	> 2 jours/sem
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/mois	1 à 2 nuits/mois	> 2 nuits/mois
Retentissement sur les activités quotidiennes	Aucun	Léger	Important
Bêta-2 mimétiques de courte durée d'action	< 1 jour/sem	1 à 2 jours/sem	> 4 jours par mois
Éxacerbations	0 à 1 dans l'année	≥ 2 sur les 6 derniers mois	

Tableau I : Classification de la sévérité de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois avant tout traitement de fond. Nota. Il faut ajouter une variante à l'asthme intermittent : l'asthme intermittent sévère qui se caractérise par des exacerbations fréquentes provoquées par les infections virales qui ne s'accompagne pas de symptômes entre les crises.

³ <https://www.has-sante.fr/.../recommandation-asthme-de-l-enfant-de-moins-de-36-mois> (consulté le 4 septembre 2017).

⁴ C'est l'opinion de Fernand Geubelle (Liège) exprimé au Congrès des pédiatres de langue française (il y a plus de 30 ans !) sur le thème "Asthme du nourrisson".

Revue générale

Phénotypes de l'asthme

1. Asthme : maladie ou syndrome ?

La question se pose de savoir si l'asthme est véritablement une maladie autonome. Il y a longtemps, certains médecins parmi les fondateurs de la pneumologie pédiatrique ont considéré que l'asthme n'était pas une "maladie" mais un "syndrome"⁴. C'est l'opinion de Custovic [1] qui écrit en substance : *"l'asthme n'est pas une maladie autonome, mais plutôt un terme générique pour décrire un syndrome englobant plusieurs affections, chacune ayant des mécanismes physiopathologiques uniques et des associations particulières avec des facteurs environnementaux et génétiques"* [8, 9]. Les symptômes d'asthme seraient ainsi des manifestations cliniques communes à plusieurs maladies distinctes et sont appelés *"endotypes asthmatiques"* chacun d'eux devant être *"une maladie unique avec des mécanismes physiopathologiques, une anatomie-pathologique et des facteurs de risque génétiques et environnementaux clairement définis"* [1]. Toutefois, pour l'instant, les endotypes ne sont pas clairement définis, à part l'asthme à l'aspirine et des maladies professionnelles.

2. Principales études historiques

Jusqu'à présent, les spécialistes de l'asthme (en particulier les pédiatres-pneumologues) se sont limités à essayer d'identifier les *"phénotypes de l'asthme"* ce qui représente une démarche comparable en vue d'appliquer un traitement approprié, si possible *"à la carte"*, aux patients phénotypiquement définis par les données cliniques, biologiques (tests cutanés, IgEs, éosinophilie sanguine), fonctionnelles respiratoires et évolutives.

On sait depuis 1995 que si 1 enfant sur 2 a des sifflements respiratoires ou *wheezing* pendant la première année de vie, seuls 20 % continueront à siffler pendant le reste de l'enfance [10]. C'est

en particulier pour cette raison que les médecins s'interrogent sur la réalité de l'asthme chez ceux qui ont sifflé mais ne sifflent plus !

La célèbre étude de Tucson, Arizona, basée sur le suivi longitudinal de 1 246 nouveau-nés pendant 6 ans (3 et 6 ans) avait permis d'identifier 4 phénotypes de *wheezing* :

- non sifflants (51 %) ;
- sifflants précoces transitoires (20 %) ;
- sifflants persistants (14 %) ;
- sifflants à début tardif (15 %) [10].

Pour les auteurs, les principaux facteurs de persistance du *wheezing* étaient l'existence d'une atopie (présence de symptômes ou marqueurs allergiques IgE-dépendants) et le début tardif des sifflements respiratoires.

D'autres études ont donné des résultats un peu différents en particulier pour l'absence de *wheezing* au cours de la première année : 83 % dans l'étude italienne SIDRIA (*Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment*)⁵ [12], 59 % dans l'étude ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*)⁶ [12] et 75 % dans l'étude PIAMA⁷ [13], mais la répartition des autres phénotypes était proportionnellement assez semblable. Ces différences suggèrent l'impact de facteurs génétiques et environnementaux variables (expositions aux allergènes et aux polluants, différences climatiques), les protocoles utilisés étant par ailleurs différents.

Globalement les *facteurs de risque de persistance de l'asthme* étaient les suivants :

- symptômes d'atopie chez les enfants ;
- début tardif du *wheezing* ;
- antécédents familiaux d'asthme (en particulier d'asthme maternel) ;

- tabagisme maternel pendant la grossesse ;
- présence de frères et/ou de sœurs plus âgés ;
- prématurité ;
- conditions socio-économiques défavorables.

Cette liste illustre l'importance de l'atopie : l'asthme sévère est souvent allergique [14].

Brandt *et al.* [15] ont décrit d'autres phénotypes :

- le *wheezing* épisodique induit par les virus ;
- le *wheezing* induit par des facteurs multiples (infections virales, exposition aux allergènes, tabagisme passif).

Comment identifier les asthmes sévères et les asthmes persistants ?

Pour la santé publique, la priorité est d'identifier les asthmes sévères et les facteurs de risque d'apparition et/ou de persistance de l'asthme.

1. Asthmes sévères

L'asthme sévère est clairement défini par des exacerbations plus fréquentes, une ou des allergies IgE-dépendantes, un syndrome obstructif plus important, la nécessité d'un traitement de fond par de fortes doses de CI (plus de 400 µg/j de bécloéthasone ou équivalent).

Mais c'est le plus possible en amont qu'il faut détecter l'asthme sévère du nourrisson et du jeune enfant. Ces patients peuvent être identifiés très tôt, avant l'âge de 2 ans :

- antécédents de DA ou DA encore en évolution ;
- positivité des PT et des dosages d'IgEs vis-à-vis d'un ou de plusieurs allergènes (acariens, pollens, aliments) ;
- association d'un asthme à début précoce

⁵ Étude rétrospective par questionnaires, adressés aux familles de 16333 enfants d'âge scolaire (Italie).

⁶ Étude prospective chez 6265 enfants de la naissance à 6, 30 et 42 mois.

⁷ Étude prospective chez 2810 enfants.

POINTS FORTS

- Les nombreuses études épidémiologiques montrent que la prévalence cumulée de l'asthme chez les enfants (6-7 ans et 13-14 ans) se situe en France autour de 9-10 %.
- Au cours de la première année de vie, un enfant sur deux présente des épisodes de sifflements respiratoires (*wheezing*), mais seuls 20 % continueront à siffler par la suite.
- Les épidémiologistes et les cliniciens spécialistes de l'asthme de l'enfant (pédiatres-pneumologues) pensent que l'asthme n'est pas une "maladie autonome" mais un syndrome – "le syndrome asthmatique" – englobant plusieurs affections (endotypes), chacune ayant des mécanismes physiopathologiques particuliers et des associations spéciales avec des facteurs environnementaux et génétiques.
- Pour l'instant, à défaut d'identifier les endotypes, les spécialistes ont pu déterminer plusieurs phénotypes de l'asthme infantile, en particulier les phénotypes des asthmes sévères, probablement multiples : *wheezing* précoce associée à un eczéma, polysensibilisations aux allergènes usuels, hyper-éosinophilie sanguine, allergie alimentaire, asthme induit par les infections virales, etc.
- Chez un nourrisson siffleur, il est important de reconnaître les facteurs de risque de développement et/ou de persistance de l'asthme comme les antécédents familiaux et/ou personnels d'allergie, les autres symptômes d'atopie, les sensibilisations et/ou allergies multiples.
- Il faut se souvenir que les symptômes d'asthme peuvent varier spontanément avec le temps chez le même patient. En conséquence, sauf cas d'espèce, il est recommandé de ne pas évaluer la sévérité de l'asthme sur une seule estimation.
- Il existe probablement autant d'excès de diagnostic que de méconnaissances du diagnostic d'asthme.
- Un index de prédiction de l'asthme a été construit par plusieurs auteurs.
- Au moindre doute, il faut prendre l'avis d'un pneumologue-pédiatre.

et d'une poly-sensibilisation aux allergènes usuels;
– tabagisme passif.

Dans l'étude de Herr *et al.* [16], 10 % d'une cohorte de 1 850 nourrissons avaient une atopie biparentale, une hyper-éosinophilie sanguine (>470 éléments/mm³) et une sensibilisation aux pneumallergènes.

2. Facteurs de risque de développement et/ou de persistance de l'asthme

Pour éviter les excès diagnostiques, il faut rechercher des indicateurs pertinents qui, en règle générale, sont faciles à identifier par l'interrogatoire :
– antécédents d'allergie vraie dans la famille nucléaire (mère, père, fratrie);

- antécédents d'allergie/atopie vraie chez l'enfant (rhinite, DA, AA, allergie aux pneumallergènes (acariens, *Alternaria*, blattes);
- sensibilisations et allergies multiples;
- éosinophilie sanguine (>4 %);
- toux d'effort par temps froid.

3. Index de prédiction de l'asthme

Discutant la notion de "phénotypes de l'asthme", Cowan et Guilbert [17] ont récemment proposé un index de prédiction de l'asthme (IPA) par modifications d'un IPA établi en 2004 d'après les résultats de l'étude de Tucson [18]. L'IPA est positif si l'enfant siffleur qui, par définition, doit avoir eu au moins 4 épisodes de *wheezing* présente, à l'âge de 3 ans, 1 critère majeur ou 2 critères mineurs (**tableau II**). Chez les enfants ayant un IPA positif, le risque de développer un asthme plus tard dans l'enfance est 4 à 7 fois plus élevé que chez ceux n'ayant aucun de ces critères [18].

IPA modifié [18]	IPA ancien [19]
Critères majeurs	Critères majeurs
Antécédents familiaux d'asthme. DA diagnostiquée par un médecin. Sensibilisation IgE-dépendante à au moins un pneumallergène.	Antécédents familiaux d'asthme. DA diagnostiquée par un médecin.
Critères mineurs	Critères mineurs
Sensibilisation IgE-dépendante à un ou plusieurs allergènes alimentaires (lait, œuf, arachide). Wheezing* non lié aux infections ORL virales. Éosinophilie sanguine** ≥ 4 %.	Wheezing* non lié aux infections ORL virales. Éosinophilie sanguine** ≥ 4 %.

Tableau II : Index de prédiction de l'asthme (IPA) ancien (2004) et modifié (2012) par Cowan et Guilbert [18]. * Au moins 4 épisodes de *wheezing*.

** La valeur prédictive d'une éosinophilie supérieure (ou égale) à 4 % est très discutable, l'hyper-éosinophilie sanguine, tributaire du nombre absolu des polynucléaires éosinophiles (PE) circulants devant être supérieure à 400 PE/mm³ pour être significative.

I Revues générales

Cowan et Guilbert [18] ont ajouté deux critères à l'IPA ancien : l'un majeur (*sensibilisation IgE-dépendante à au moins un pneumallergène*), l'autre mineur (*sensibilisation IgE-dépendante à un ou plusieurs allergènes alimentaires (lait, œuf, arachide)*). Dans cette étude, un taux d'IgE sériques totales supérieur à 100 UI/mL a une plus grande valeur prédictive ($p = 0,0004$) que la sensibilisation aux pneumallergènes ($p = 0,03$) ou l'éosinophilie sanguine supérieure ou égale à 4 % ($p = 0,03$) [17].

À l'inverse, l'asthme peut être ignoré et tout enfant ayant des épisodes récurrents de sifflements avec IPA (ou anamnèse) peu convaincante d'atopie doit faire l'objet d'une attention particulière pour rechercher les "faux asthmes" (corps étrangers bronchiques méconnus, manifestations respiratoires du tabagisme passif, malformations vasculaires, reflux gastro-œsophagien, etc.). Une radiographie du thorax de face est indispensable au moins une fois chez tout enfant siffleur.

4. Variabilité des symptômes chez le même patient

Il est bien connu que les symptômes de l'asthme peuvent varier spontanément avec le temps, ce qui peut gêner non seulement l'identification des phénotypes mais aussi le diagnostic. Calhoun *et al.* [19] ont suivi pendant 12 semaines un groupe de 85 enfants atteints d'un *asthme persistant modéré ou sévère* à leur entrée dans l'étude, ne recevant pas de traitement de fond par les corticoïdes inhalés et uniquement traités à la demande par les bêta2-agonistes de courte durée d'action. Malgré ce diagnostic initial, ces patients ont globalement passé 23 % de ces 12 semaines de suivi avec un asthme "*intermittent*" ou "*persistant léger*". En appliquant des critères individuels d'évaluation, le pourcentage de temps passé avec des symptômes d'un asthme "*persistant modéré*" ou "*persistant sévère*" était de 52 % (d'après la valeur du débit expiratoire de pointe matinal), de 59 % (en fonction de l'uti-

lisation des bêta2-agonistes de courte durée d'action, et de 45 % (d'après les symptômes cliniques) [20]. Cette étude confirme donc que l'asthme est une maladie variable dans le temps, ce qui nécessite plusieurs évaluations successives avant d'assigner au patient un grade de sévérité donné avant la mise en place définitive du traitement de fond. Les conséquences de ces notions sont la mise en place d'un traitement de fond insuffisant mais aussi, inversement, la surestimation de la gravité des symptômes. C'est pourquoi la gestion du contrôle de l'asthme par paliers est si importante⁸.

■ Conclusion

Les nombreuses études épidémiologiques publiées à ce jour montrent que l'asthme est fréquent chez l'enfant. Le fait que 1 enfant sur 2 a des sifflements respiratoires pendant la première année de vie, mais que seuls 20 % continueront à siffler pendant le reste de l'enfance accrédite la croyance que l'asthme est diagnostiqué avec excès. Les spécialistes ont classé l'asthme de l'enfant, en particulier celui des moins de 36 mois, en 3 stades de sévérité croissante et indiqué des recommandations adaptées : il faut les suivre. Actuellement, les épidémiologistes et les cliniciens mettent actuellement l'accent sur les "*endotypes du syndrome asthmatique*" dans le cadre d'une réflexion susceptible d'être fructueuse à terme mais pour l'instant assez théorique. En revanche, l'individualisation des "*phénotypes asthmatiques*" laisse entrevoir un diagnostic plus précis et un traitement mieux adapté. À la question "*l'asthme est-il globalement diagnostiqué par excès*" la réponse nous semble être "*non*", à condition de respecter les recommandations internationales et nationales pour le diagnostic et la gestion de l'asthme, en sachant que les symptômes d'asthme peuvent varier au cours de l'évolution.

⁸ Voir. Contrôle de l'asthme chez les enfants de 5 ans et moins. <http://www.ginasthma.com>. (consulté le 4 septembre 2017).

BIBLIOGRAPHIE

1. CUSTOVIC A. Epidemiology of allergic diseases. In : RE O'Hehir, ST Holgate, Sheikh A : Middleton's Allergy Essentials, 8th Edition, Elsevier, 2017, pp.51-72.
2. VAN WONDEREN KE, VAN DER MARK LB, MOHRS J *et al.* Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*, 2010;36:48-56.
3. World Health Organization. Epidemiology of chronic non-specific respiratory diseases. *Bull World Health Organ*, 1975;52:251-259.
4. ASHER MI, KEIL U, ANDERSON HR *et al.* International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*, 1995;8:483-491.
5. ASHER MI, MONTEFORT S, BJORKSTEN B *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006;368(9537):733-743.
6. DELMAS MC, FUHRMAN C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. L'asthme en France. Synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir*, 2010;27:151-159.
7. WEILAND SK, BJORKSTEN B, BRUNEKREEF B *et al.* Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*, 2004;24(3):406-412.
8. LOTVALL J, AKDIS CA, BACHARIER LB *et al.* Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127(2):355-360.
9. BELGRAVE DC, CUSTOVIC A, SIMPSON A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013;9(10):921-936.
10. MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 1995;332:133-138.
11. RUSCONI F, GALASSI C, CORBO GM, FORASTIERE F, BIGGERI A *et al.* Risk factor for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;160:1617-1622.

12. SHERRIFF A, PETERS TJ, HENDERSON J, STRACHAN D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3 (1/2) years. *Int J Epidemiol*, 2001;30:1473-1484.
13. SAVENUE OE, GRANELL R, CAUDRI D, KOPPELMAN GH, SMIT HA *et al*. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts : ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:1505-1512.
14. JUST J. L'asthme sévère est souvent allergique chez l'enfant. *Rev Fr Allergol*, 2012;52:32-35.
15. BRAND PL, BARALDI E, BISGAARD H, BONER AL, CASTRO-RODRIGUEZ JA *et al*. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children : an evidence-based approach (review). *Eur Respir J*, 2008;32: 1096-1110.
16. HERR M, CLARISSE B, NIKASINOVIC L, FOUCAULT C, LE MAREC AM *et al*. Does allergic rhinitis exist in infancy ? Findings for the PARIS birth cohort. *Allergy*, 2011;66:214-221.
17. COWAN K, GUILBERT TW. Pediatric asthma phenotypes. *Curr Opin Pediatr*, 2012;24:344-351.
18. COWAN TW, MORGAN WJ, ZIEGER RS, BACHARIER LB, BOEHMER SJ *et al*. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;114:1282-1287.
19. CALHOUN WJ, SUTTON LB, EMMETT A, DORINSKY PM. Asthma variability in patients previously treated with β_2 -agonists alone. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112:1088-1094.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités PÉDIATRIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

