

## I L'année pédiatrique

# Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?



**J. PAUTRAT**

Centre de pneumologie de l'enfant,  
BOULOGNE-BILLANCOURT.

### ■ GINA 2019 : enfin du nouveau

#### >>> Adultes et adolescents de plus de 12 ans

La version 2019 du GINA présente le plus important changement en 30 ans dans la stratégie de prise en charge de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans : il n'est plus recommandé d'initier le traitement avec un bronchodilatateur de courte durée d'action seul [1].

**Pourquoi ce changement ?** Il concerne la population des asthmatiques légers (qui regroupe l'asthme intermittent et persistant léger) qui est une population à risque elle aussi d'exacerbation sévère. Il a été montré qu'environ 30 % des adultes avec crise d'asthme, 16 % des patients ayant un asthme aigu avec arrêt respiratoire imminent et 15-20 % des adultes décédés d'un asthme avaient moins d'un symptôme par semaine dans les 3 mois précédents l'événement [2]. En effet, on sait maintenant que même les patients ayant des symptômes légers présentent une inflammation des voies aériennes.

De plus, l'utilisation régulière ou excessive des bronchodilatateurs de courte durée d'action (ou agoniste bêta-2 à courte durée d'action [SABA]) entraîne une régulation à la baisse des récepteurs bêta avec une réponse diminuée, provoquant une utilisation accrue. La distribution de 3 cartouches de SABA ou plus par an (en moyenne 1,5 bouffée par jour ou plus) est associée à un risque accru de visite aux urgences ou d'hospitalisation et la distribution de

12 cartouches ou plus par an (une par mois) augmente le risque de décès.

Il est donc dorénavant recommandé de débiter un traitement par corticostéroïdes inhalés (CSI) dès que le diagnostic d'asthme est posé car :

- les patients ayant un asthme léger peuvent présenter des exacerbations sévères ;
- les doses faibles de CSI réduisent les risques d'hospitalisations et de décès ;
- les doses faibles de CSI préviennent les exacerbations sévères, améliorent la fonction respiratoire, préviennent le risque d'asthme d'effort, même chez les patients avec un asthme léger ;
- les patients présentant des exacerbations sévères sans CSI ont une fonction respiratoire au long terme altérée par rapport aux patients traités.

La plupart des patients asthmatiques ne nécessitent que des doses faibles de CSI. Leur traitement peut donc être débuté avec des doses faibles de CSI-formotérol à la demande (ou bien dose faible de CSI à chaque prise de SABA) ou une dose faible de CSI en traitement de fond.

GINA a aussi édité cette année **un guide de poche spécial asthme sévère de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans**, qui détaille l'étape 5 de la prise en charge [3] (**fig. 1**). Ce guide précise d'abord la définition des termes utilisés.

L'asthme non contrôlé comprend un ou les deux éléments suivants :

- mauvais contrôle des symptômes (symptômes fréquents, activité limitée par l'asthme, réveil nocturne) ;

- exacerbations fréquentes ( $\geq 2$ /an) nécessitant des corticostéroïdes oraux (CSO) ou exacerbations sévères ( $\geq 1$ /an) nécessitant une hospitalisation.

L'asthme difficile à traiter est l'asthme non contrôlé malgré le traitement GINA étape 4 ou 5 ou nécessitant un tel traitement pour maintenir un bon contrôle des symptômes. Cela ne signifie pas un "patient difficile". Dans de nombreux cas, l'asthme peut sembler difficile à traiter en raison de facteurs modifiables, tels qu'une technique d'inhalation incorrecte, une mauvaise observance, le tabagisme ou des comorbidités, ou en raison d'un diagnostic incorrect.

L'asthme sévère est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter (**fig. 2**). C'est un asthme non contrôlé malgré l'observance d'un traitement optimisé et le traitement des facteurs contributifs, ou qui s'aggrave lorsque le traitement à dose élevée est diminué. L'asthme sévère est donc actuellement une interprétation rétrospective. On l'appelle parfois "asthme sévère réfractaire" car il est défini comme étant relativement réfractaire malgré l'optimisation du traitement inhalé et des doses

# L'année pédiatrique

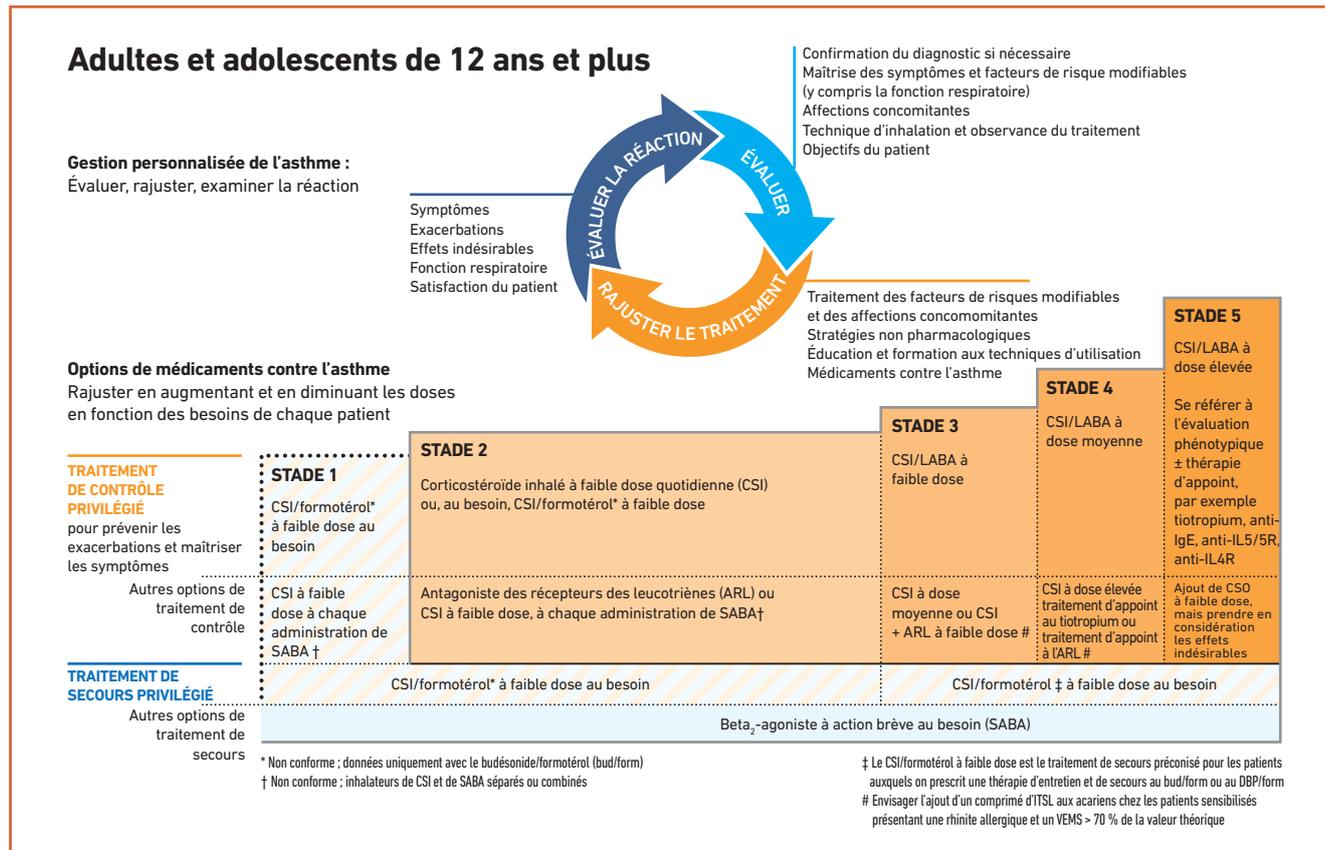


Fig. 1 : 5 étapes de la prise en charge de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent, GINA 2019 [1].

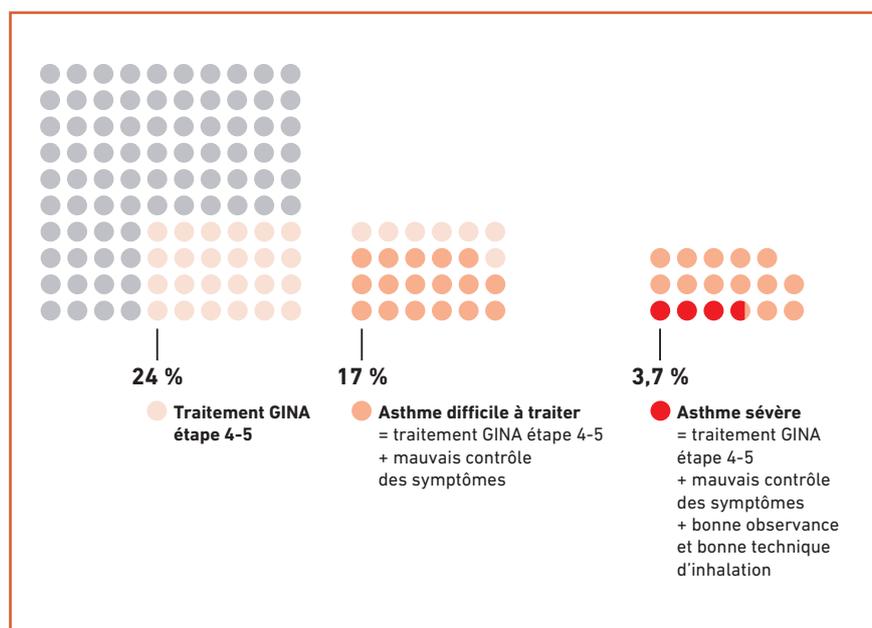


Fig. 2 : Quelle proportion d'adultes souffre d'asthme sévère ou difficile à traiter [1]?

élevées de corticoïdes. Mais ce terme n'est maintenant plus vraiment approprié avec l'avènement des thérapies biologiques.

Ce guide comprend ensuite une prise en charge très claire "pas à pas" selon 8 sections. Les changements clés sont :

- section 5 : le patient présente-t-il une inflammation de type 2 des voies aériennes ? Les taux choisis d'éosinophilie sanguine/expectorations et de FeNO sont ceux les plus bas associés à une bonne réponse pour toutes les thérapies biologiques proposées ensuite (éosinophilie sanguine  $\geq 150/\mu\text{L}$ , éosinophilie expectorée  $\geq 2\%$ , FeNO  $\geq 20$  ppb) ;
- section 6b : ajout du dupilumab ou anti-IL4-R (en plus des anti-IgE, anti-IL5 et anti-IL5-R) ;
- section 6b : prolonger de 6 à 12 mois le traitement biologique si la réponse n'est pas claire après 4 mois de traitement ;

– section 7 : selon la bonne ou la mauvaise réponse au traitement biologique, la suite de la prise en charge est détaillée (quand faire la décroissance des traitements inhalés par exemple si bonne réponse, ou quels examens complémentaires effectuer si mauvaise réponse).

En tant que pédiatres, nous savons que l'adolescence est un passage difficile pour l'observance des traitements et qu'il faut être encore plus vigilants face à cette population en leur rappelant que l'asthme tue encore. Le site de la Gregory Pariente Foundation (gpfd.fr), créée suite au décès de ce jeune homme de 14 ans d'une crise d'asthme alors qu'il était asthmatique connu mais sans traitement de fond, insiste notamment sur la sensibilisation des adolescents et des éducateurs sportifs, avec une vidéo de prévention marquante nommée "la chaise vide".

**>>> En ce qui concerne les enfants de 6 à 11 ans**, plusieurs modifications sont à noter :

- la création d'un tableau propre à cette tranche d'âge (**fig. 3**) et non plus des astérisques ajoutés au tableau adulte ;
- il est conseillé de se référer à un avis d'expert à partir du stade 4, soit d'une dose moyenne de CSI-LABA (LABA ou agoniste bêta-2 de longue durée d'action) ;
- il manque des études sur l'effet CSI-formotérol à la demande chez les enfants, l'utilisation seule des bronchodilatateurs de courte durée d'action (SABA) est donc maintenue pour cette classe d'âge de moins de 12 ans. Il n'y a qu'une étude sur CSI-SABA à la demande chez les enfants [4], mais aucune sur CSI-formotérol ;
- le tiotropium (bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action), qui n'était indiqué qu'à partir de 12 ans,

est indiqué maintenant chez l'enfant de 6 à 11 ans aussi au stade 4 donc pour un asthme modéré à sévère, en traitement additionnel.

Une étude récente s'est intéressée à l'efficacité du tiotropium sur la fonction respiratoire des enfants en fonction de leur statut allergique [5]. En effet, les enfants ayant un asthme modéré à sévère à partir de l'âge de 6 ans ont pour la grande majorité un asthme allergique : la question posée était donc de savoir si les enfants atteints d'asthme allergique avaient la même réponse au tiotropium sur leur fonction respiratoire que les autres. Les auteurs ont rassemblé les résultats de 4 études de phase III, portant sur 1 590 enfants de 6 à 17 ans recevant une dose unique journalière de tiotropium (Respimat inhaler, 2 bouffées de 1,25 µg pour l'asthme modéré ou 2,5 µg pour l'asthme sévère)

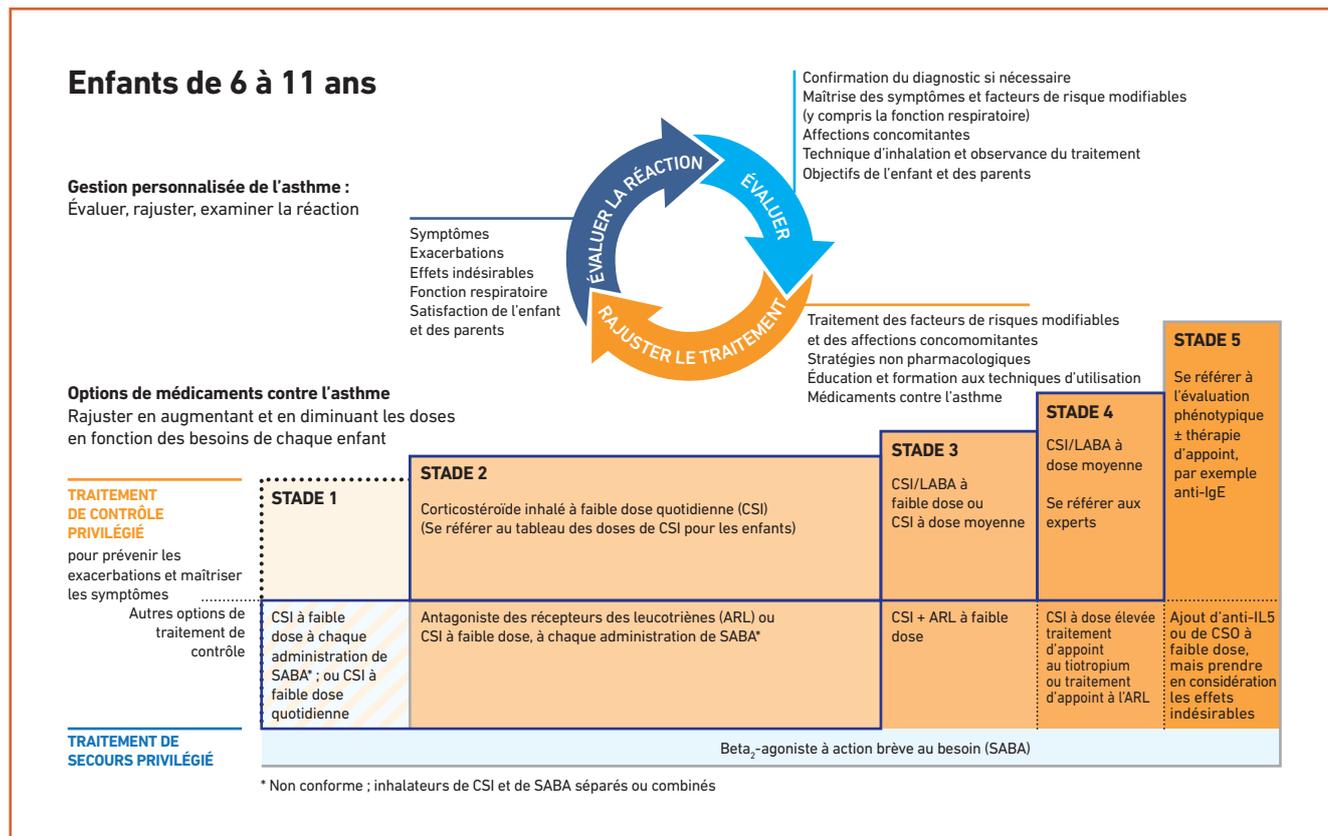


Fig. 3 : 5 étapes de la prise en charge de l'asthme chez l'enfant de 6 à 11 ans, GINA 2019 [1].

## I L'année pédiatrique

contre placebo, comme traitement additionnel aux CSI. Ces enfants pouvaient aussi recevoir d'autres traitements pour contrôler leur asthme. La moitié avait un asthme modéré et l'autre moitié un asthme sévère. Les enfants atteints d'asthme allergique étaient identifiés par le dosage des IgE sériques et l'éosinophilie sanguine.

Le critère principal d'évaluation était le volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) mesuré 3 heures après l'inhalation de tiotropium, après 12 semaines de traitement pour les asthmatiques sévères et 24 semaines de traitement pour les asthmatiques modérés. Les résultats ont montré une amélioration significative du VEMS dans tous les groupes traités par rapport aux groupes placebo. L'étude conclut donc qu'une dose unique journalière de tiotropium en traitement additionnel à des CSI améliore la fonction respiratoire des enfants et adolescents ayant un asthme modéré et sévère, quels que soient leurs taux d'IgE sériques ou d'éosinophiles sanguins.

**>>> Enfin, pour l'enfant d'âge préscolaire de moins de 5 ans**, l'actualisation du guide de poche GINA 2019 est attendu.

### Asthme sévère ou trouble fonctionnel respiratoire ?

Le trouble fonctionnel respiratoire (en anglais *dysfunctional breathing*, en français plusieurs termes existent : désordre respiratoire somatoforme ou TFR) est important à identifier car il peut mimer une crise d'asthme ou l'aggraver, mais son diagnostic peut être difficile.

L'équipe anglaise de Sheffield qui étudie et prend en charge les TFR de l'enfant depuis de nombreuses années a écrit un guide pratique [6]. Il précise la définition du TFR : c'est une altération de la biomécanique respiratoire normale, entraînant des symptômes intermittents ou chroniques qui peuvent être thoraciques

et/ou extra-thoraciques (comme une dysfonction des cordes vocales faisant partie d'un groupe plus large regroupant les obstructions laryngées).

Il décrit la physiopathologie de ces TFR : un profil respiratoire modifié à type par exemple de respiration thoracique avec utilisation des muscles accessoires, d'hyperinflation, de fréquence respiratoire irrégulière, de volumes respiratoires irréguliers et/ou de soupirs fréquents. Cela peut être accompagné d'une hyperventilation ou d'une respiration paradoxale. Les patients décrivent une gêne respiratoire au repos et/ou à l'effort.

Ces modifications du profil respiratoire sont difficiles à identifier cliniquement lorsqu'on observe le patient respirer, à part pour le kiné ou médecin spécialisé dans les TFR. Ce guide donne donc des symptômes typiques à rechercher lors de l'entretien (par exemple un stridor, une sensation de soif d'air ou le peu d'effet des traitements inhalés) et les examens complémentaires qu'ils préconisent : spirométrie avec évaluation de l'échelle de Borg avant et après test d'effort, laryngoscopie si obstruction laryngée suspectée avant et après ou pendant l'effort, pléthysmographie à lumière structurée (dispositif sans contact pour mesurer la fréquence respiratoire par la détection des mouvements du thorax et de l'abdomen), ECG et mesure de la pression artérielle pour éliminer une pathologie cardiaque.

Une fois que le trouble est identifié, sa prise en charge est efficace grâce à une rééducation respiratoire par des kinés spécialisés ou orthophonistes si trouble laryngé. Ce guide est un bon reflet de la longue expérience de cette équipe anglaise. Toutefois, en pratique, le bilan préconisé et la prise en charge par des kinés ou orthophonistes spécialisés n'est pas à la portée de tous. Pour ces raisons, les services des Explorations fonctionnelles et de Pneumologie de l'hôpital Robert Debré à Paris (rdv.

explo.rdb@aphp.fr) ont mis en place un hôpital de jour dédié aux dyspnées de l'enfant afin d'identifier les TFR et de les prendre en charge grâce à une équipe pluridisciplinaire spécialisée.

### Dyskinésie ciliaire primitive : vers une définition plus spécifique

Un groupe d'expert s'est rassemblé afin de définir le terme d'exacerbation respiratoire chez le patient ayant une dyskinésie ciliaire primitive (DCP) [7], en vue des recherches cliniques ultérieures.

La dyskinésie ciliaire primitive est une maladie génétique provoquant des symptômes hétérogènes, on estime qu'elle touche 1/10 000 à 20 000 individus en Europe. C'est une maladie qui est encore sous-diagnostiquée. Ce sont les exacerbations pulmonaires que l'on guette, que l'on traite, que l'on évalue dans les études cliniques et qui sont la cause d'une grande morbidité chez ces patients. Ces exacerbations sont souvent traitées comme celles dans la mucoviscidose et les bronchectasies dites non mucoviscidiques, mais la DCP n'a pas la même physiopathologie ni le même pronostic que ces maladies.

Un groupe d'experts multidisciplinaires et de patients s'est donc rassemblé pour donner une définition spécifique de l'exacerbation pulmonaire pour la DCP de l'adulte et l'enfant. Elle consiste en la présence de 3 ou plus des 7 items suivant :

- intensification de la toux ;
- changement des expectorations en volume et/ou en couleur ;
- augmentation de la dyspnée perçue par le patient ou le parent ;
- décision de débuter ou changer un antibiotique à cause de symptômes pulmonaires ;
- malaise, fatigue, léthargie ;
- survenue d'hémoptysie ou aggravation de l'hémoptysie ;
- température > 38 °C.

Cette définition devra donc être dorénavant utilisée dans les prochaines études sur la DCP afin de la valider.

### Attention à la cigarette électronique chez nos adolescents

La question de l'innocuité des cigarettes électroniques est souvent posée par nos patients, parents ou adolescents. Son usage s'est diffusé de façon importante depuis le début des années 2010. On manque encore de recul et de données scientifiques robustes sur ses effets en termes d'aide à l'arrêt du tabac, son innocuité et son éventuel effet "porte d'entrée" vers le tabagisme, notamment parmi les jeunes.

Une alerte sanitaire a été lancée aux États-Unis concernant une épidémie de pneumopathies sévères chez les vapeurs : 1 299 cas dont 26 décès ont été rapportés au 8 octobre 2019. Les données connues actuellement sur ces plus de 1 000 cas sont : 70 % d'hommes de 13 à 75 ans dont 80 % ont moins de 35 ans et 15 % moins de 18 ans. Une forte proportion (80 %) des patients consommait des liquides contenant de la nicotine et des dérivés de cannabis. Il s'agit donc pour la majorité de cas d'usages détournés de la cigarette électronique en utilisant des produits illégaux. Néanmoins, la nature exacte des produits qui pourraient être en cause n'est pas connue, on ne peut donc pas écarter un rôle des produits commercialisés dans les circuits de distribution autorisés. Les atteintes pulmonaires décrites actuellement évoquent des pneumonies toxiques sous diverses formes (syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonies lipidiques, à éosinophiles, d'hypersensibilité, organisées, dommage alvéolaire diffus) [8].

À ce jour, il n'a pas été détecté d'épidémie en France. Un dispositif de signalement et d'investigation des cas de pneumopathie sévère chez des utilisateurs de dispositifs de vapotage a été mis en place. Les médecins peuvent effectuer le signalement des cas sur le portail internet dédié (signalement-sante.gouv.fr) et suivre les informations actualisées sur l'alerte américaine sur le site du *Center of Disease Control* (cdc.gov).

Afin d'informer au mieux nos patients, nous pouvons retenir pour le moment l'avis du Haut Conseil de la santé publique, actualisé en 2016, dont il ressort que la cigarette électronique :

- peut être considérée comme une aide au sevrage tabagique pour les fumeurs désireux d'arrêter leur consommation de tabac ;
- constitue, en usage exclusif, un outil de réduction des risques du tabagisme (pour les usagers concomitants de tabac et de cigarette électronique, le débat reste ouvert) ;
- pourrait constituer une porte d'entrée dans le tabagisme (risque qui serait contrebalancé par le fait que la cigarette électronique pourrait retarder l'entrée dans le tabagisme) ;
- induit un risque de renormalisation de la consommation de tabac, compte tenu de l'image positive véhiculée par son marketing et sa visibilité dans les espaces publics.

### Kinésithérapie respiratoire et bronchiolites : l'éternel débat

Dans l'attente d'une actualisation des recommandations pour la prise en charge des bronchiolites, le réseau Bronchiolite a publié une étude multicentrique évaluant l'efficacité de la kinésithérapie respiratoire pédiatrique avec augmentation du flux expiratoire dans la prise en charge en ville des nourrissons atteints de bronchiolite<sup>1</sup> : l'étude est nommée Bronkilib 2 [9]. En

effet, la prescription de kiné respiratoire est fréquente mais souvent critiquée en France, entre autres car non recommandée dans les pays anglosaxons depuis longtemps. Il n'existait pas d'étude en ville qui démontrait concrètement un effet.

Cette étude a été menée dans 4 centres entre décembre 2016 et février 2017, chez 82 enfants de moins de 12 mois se présentant pour bronchiolite non sévère (sévérité évaluée selon le score de Wang qui prend en compte la fréquence respiratoire, le *wheezing* et les sibilants, le tirage et l'appréciation clinique de l'état général). 41 enfants ont bénéficié de la séance de kiné et 41 enfants du groupe contrôlé ont patienté 30 minutes. Les personnes évaluant le score de sévérité avant et 30 minutes après ne connaissaient pas la répartition des enfants.

Les résultats montrent une différence significative entre les deux groupes : 29 nourrissons (70,7 %) montraient une amélioration de leur état respiratoire contre 4 nourrissons (9,76 %) dans le groupe contrôle. Ce résultat suggère donc un effet symptomatique à court terme (car dans les 30 minutes) d'amélioration de l'état respiratoire chez des nourrissons ayant une bronchiolite modérée pris en charge en ville. Cela confirme donc l'impression jusque-là subjective d'effet positif des séances de kiné respiratoire chez ces nourrissons présentant une bronchiolite peu sévère en ville et dont une part non négligeable est aussi liée au rôle rassurant du kiné, interlocuteur de proximité. Il sera intéressant aussi de préciser dans ces groupes si les séances sont aussi efficaces chez les nourrissons très sifflants ou bien plutôt encombrés, car en pratique ce sont surtout ceux encombrés que l'on adresse au kinésithérapeute.

<sup>1</sup> La HAS a publié le 14 novembre 2019 de nouvelles recommandations qui contre-indiquent la kiné respiratoire traditionnelle chez l'enfant de moins de 12 mois pour une 1<sup>re</sup> bronchiolite (néanmoins, il est précisé la nécessité de poursuivre des études sur la technique d'augmentation du flux expiratoire).

## L'année pédiatrique

### Le très à la mode microbiote respiratoire

Après le microbiote digestif très étudié, on s'intéresse beaucoup au microbiote respiratoire, qui pourrait entre autres moduler des réponses immunitaires locales. Une équipe finlandaise s'est intéressée au lien entre ce microbiote et la sévérité des infections respiratoires aiguës du nourrisson dans sa première année de vie [10]. En effet, en modulant les réponses immunitaires locales, le microbiote pourrait contribuer à la susceptibilité et à la sévérité de ces infections respiratoires aiguës qui sont une cause majeure de maladie chez les nourrissons, estimées à 5 à 7 par an [11, 12].

Cette étude prospective a suivi 839 enfants en bonne santé, de la naissance à l'âge de 24 mois. Un prélèvement nasal était analysé par séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomique 16S à l'âge de 2 mois. Un prélèvement pulmonaire n'était pas possible car trop invasif sur une large population d'enfants sains et il y aurait une corrélation entre le microbiote des voies aériennes hautes et basses. L'infection respiratoire aiguë comprenait celle des voies aériennes supérieures (définie par une rhinite ou une toux) et inférieures (définie par une bronchiolite, une pneumopathie). Cinq profils différents de microbiotes ont été identifiés, à prédominance de *Moraxella*, *Streptococcus*, *Dolosigranulum*, *Staphylococcus* et *Corynebacteriaceae*.

Il a été mis en évidence que les enfants avec un microbiote nasal prédominant en *Moraxella* avaient la plus forte incidence d'infection respiratoire aiguë, tandis que ceux avec un profil à *Corynebacteriaceae* présentaient la plus faible incidence. Ils concluent qu'un profil *Moraxella* dominant du microbiote nasal est associé à un taux plus élevé d'infection respiratoire aiguë durant les 2 premières années de la vie. Cette étude est discutable sur de nombreux points (absence de distinction

entre infections hautes et basses, prélèvement nasal et non pulmonaire, pas de caractérisation des types de bactéries, le résultat d'"association" ne signifiant pas causalité...) mais elle a le mérite d'être faite sur un grand nombre d'enfants sains et ouvre les portes d'une médecine toujours plus personnalisée, avec de futures mesures préventives pour les enfants identifiés comme à haut risque d'infection respiratoire aiguë.

### La pollution de l'air est liée aux décès des nourrissons et à une fonction respiratoire diminuée chez l'enfant

Entre le fameux "notre maison brûle et nous regardons ailleurs" de Jacques Chirac et le désormais célèbre "vous avez volé mes rêves et mon enfance" de Greta Thunberg, l'actualité nous ramène à l'impact de l'environnement sur notre santé. Deux abstracts ont attiré l'attention lors du dernier congrès de l'*European Respiratory Society* d'octobre 2019. Les résultats de ces études ne sont pas encore publiés.

Le premier [13] est une analyse des données de près de 8 millions de naissances et des décès de nourrissons de moins de 1 an, en Angleterre et Pays de Galles de 2001 à 2012, selon leur exposition à 3 types de polluants (particule en suspension PM10, dioxyde d'azote NO<sub>2</sub> et dioxyde de soufre SO<sub>2</sub>). L'étude montre que l'exposition à ces 3 polluants de l'air, pris séparément ou ensemble, est associée à une augmentation de 20 à 50 % du risque de décès toute cause des nourrissons nés dans les zones les plus polluées par rapport à ceux nés dans les zones les moins polluées. Un des intérêts de cette étude est le fait d'avoir étudié 3 types de polluants de façon séparée, ce qui permet de trouver par exemple après ajustement sur différents facteurs (malnutrition, poids de naissance, âge maternel, etc.) que le SO<sub>2</sub> est particulièrement impliqué dans le risque de décès dans les 28 premiers jours de vie. Une des hypothèses est celle d'un transfert du SO<sub>2</sub> via le placenta maternel.

Le 2<sup>e</sup> abstract [14] concerne la cohorte britannique ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children cohort*)

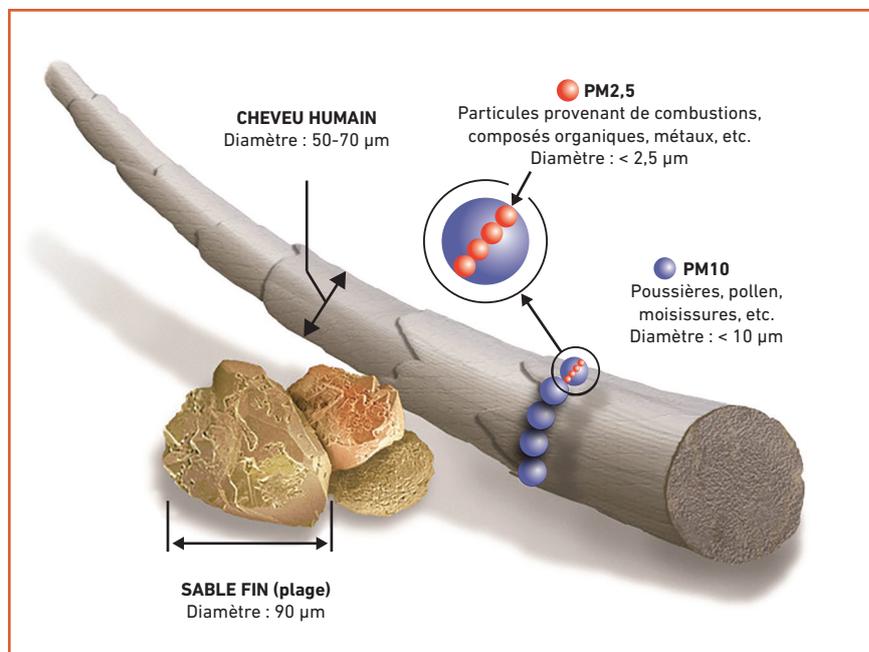


Fig. 4: Dimensions des particules PD10.

sur laquelle a été évalué l'effet de la pollution de l'air au cours de la grossesse, de la petite enfance, de l'enfance, sur la fonction respiratoire d'enfants à l'âge de 8 ans et 15 ans [15]. Le polluant étudié était les particules en suspension PM10 du trafic routier : l'exposition individuelle à ces particules était estimée à chaque trimestre de la grossesse, pendant les 12 premiers mois de vie, puis annuellement jusqu'à l'âge de 15 ans, sur plus de 13 000 enfants. Le VEMS et la CVF (capacité vitale forcée) étaient mesurés à 8 et 15 ans. Les résultats montrent que l'exposition aux PM10 (fig. 4) de la circulation routière dès le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse peut entraîner des réductions faibles, mais significatives, du VEMS et de la CVF à l'âge de 8 ans. En revanche, cette diminution de la fonction respiratoire n'est pas retrouvée à l'âge de 15 ans : l'auteur émet plusieurs hypothèses, comme le fait que les émissions de diesel ont diminué dans le temps, ou que l'effet de la pollution est faible et que la croissance pulmonaire permet de la compenser à l'adolescence. Cette étude suggère ainsi une susceptibilité du développement pulmonaire à la pollution pendant la vie intra-utérine et dans la petite enfance, et suscite des hypothèses de mécanismes de réparation à étudier dans le futur.

L'Université Paris-Est Créteil, en collaboration avec Airparif, a mis en ligne un dispositif gratuit de formations ([www.airducation.eu](http://www.airducation.eu)) sous forme de modules de *e-learning* sur la pollution de l'air et ses effets sur la santé. Quatre parcours sont proposés, dont les contenus sont adaptés en fonction des différents publics : citoyens, jeunes, santé

et environnement. Le parcours santé est composé d'interviews de spécialistes et en pratique de cas cliniques sous forme de concordance de scripts très bien faits pour nous aider à mieux connaître les risques liés à la pollution de l'air, afin d'en faire bénéficier nos patients en termes de prévention et de recommandations.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Global Initiative For Asthma, 2019. [ginasthma.org](http://ginasthma.org)
2. DUSSEY D, MONTANI D *et al.* Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*, 2007;62:591-604.
3. Global Initiative for Asthma. *Asthme difficile à traiter et asthme sévère, chez les patients adolescents et adultes. Diagnostic et prise en charge.* 2019. [ginasthma.org](http://ginasthma.org)
4. MARTINEZ FD, CHINCHILLI VM, MORGAN WJ *et al.* Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011;377:650-657.
5. HAMELMANN E, VOGELBERG C, VOELKER B *et al.* Tiotropium add-on therapy improves lung function in children and adolescents with moderate and severe symptomatic asthma, independent of markers of allergic status. *Pediatrics*, 2018;142.
6. BARKER N, UGONNA K, THEVASAGAYAM R *et al.* Practical guide to the management of dysfunctional breathing. *Paediatr Child Health*, 2018;2:149-151.
7. LUCAS JS, GAHLEITNER F, AMORIM A *et al.* Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. *ERJ Open Res*, 2019;5. Pii:00147-2018.
8. LAYDEN JE, GHINAI I, PRAY I *et al.* Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin - preliminary report. *N Engl J Med*, 2019 [Epub ahead of print].
9. SEBBAN S, EVENOU D, JUNG C *et al.* Symptomatic effects of chest physiotherapy with increased exhalation technique in outpatient care for infant bronchiolitis: a multicentre, randomised, controlled study. *Bronkilib 2. J Clin Res Med*, 2019;2:1-7.
10. TOIVONEN L, HASEGAWA K, WARIS M *et al.* Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax*, 2019;74:592-599.
11. SARNA M, WARE RS, SLOOTS TP *et al.* The burden of community-managed acute respiratory infections in the first 2-years of life. *Pediatr Pulmonol*, 2016;51:1336-1346.
12. TOIVONEN L, SCHUEZ-HAVUPALO L, KARPPINEN S *et al.* Rhinovirus infections in the first 2 years of life. *Pediatrics*, 2016;e20161309..
13. KOTCHA S *et al.* Effects of air pollution on all cause neonatal and post-neonatal mortality: population based study. Abstract n° PA297, ERS, 2019.
14. HANSELL A *et al.* Prenatal, early-life and lifetime exposure to air pollution and childhood lung function and asthma: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) Cohort Study. Abstract n° OA482, ERS, 2019.
15. GULLIVER J, ELLIOTT P, HENDERSON J *et al.* Local- and regional-scale air pollution modelling (PM10) and exposure assessment for pregnancy trimesters, infancy, and childhood to age 15 years: Avon Longitudinal Study of Parents And Children (ALSPAC). *Environ Int*, 2018;113:10-19.

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