

Du bon usage des corticoïdes inhalés chez l'enfant asthmatique (nourrisson inclus)

Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP) *

Introduction

L'asthme est la première maladie chronique de l'enfant avec une prévalence de 8 % à partir de 6 ans. La prévalence chez le nourrisson est inconnue en France, mais estimée à 25 % au Royaume-Uni. Le traitement de l'asthme de l'enfant et du nourrisson est par conséquent un enjeu de santé publique. La prise en charge thérapeutique de l'enfant et du nourrisson présente des spécificités. D'une part la population pédiatrique, du nourrisson à l'adolescent, est caractérisée par un organisme en développement. D'autre part, le diagnostic d'asthme dans une population pédiatrique est un diagnostic réalisé à un stade précoce de la vie, dont l'évolution attendue ne peut être comparée à celle de l'adulte. Traiter le nourrisson, l'enfant ou l'adolescent, signifie tenir compte des particularités pharmacologiques, de la tolérance, des capacités psychomotrices et éducatives liées à l'âge, et adapter le traitement dans son administration et ses posologies. Cette réunion d'expert a pour objectif de faire le point sur la corticothérapie inhalée en pédiatrie. Les recommandations concernent à la fois les connaissances en pharmacologie et sur la déposition pulmonaire, et la prise en charge thérapeutique en fonction de l'âge.

Pharmacologie, déposition pulmonaire et ORL

Pharmacologie

Les effets de la corticothérapie inhalée dépendent de la molécule, du malade et de facteurs exogènes.

La molécule

L'efficacité de la molécule dépend de son dépôt pulmonaire, de sa rétention pulmonaire et de sa liaison aux récepteurs des glucocorticoïdes [1]. Le dépôt pulmonaire est principalement conditionné par la fraction respirable des particules émises par les différents systèmes d'inhalation [2].

La rétention se définit par le temps de séjour de la molécule dans le poumon, favorisant l'activité anti-inflammatoire

Correspondance : C. Marguet
Unité de pneumologie allergologie pédiatrique, Hôpital
Charles Nicolle-CHU, 76031 Rouen Cedex.
christophe.marguet@chu-rouen.fr

* Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie, créé avec le soutien du laboratoire GlaxoSmithKline : J. de Blic (Paris), I. Boucot (Marly le Roi), F. Bremont (Toulouse), I. Chanal (Marly le Roi), M. Colle (Bordeaux), F. Counil (Montpellier), C. Delacourt (Créteil), B. Delaisi (Paris), J. Derelle (Nancy), A. Deschildre (Lille), Ph. Devillier (Reims), J.C. Dubus (Marseille), B. Fauroux (Paris), A. Juchet (Toulouse), A. Labbé (Clermont-Ferrand), M. Le Bourgeois (Paris), C. Marguet (Rouen), F. Rancé (Toulouse), P. Scheinmann (Paris), D. Siret (Saint Nazaire), L. Weiss (Strasbourg).

in situ et limitant le pic plasmatique. La rétention est prolongée par la lipophilie qui varie selon la molécule. Les corticoïdes les plus lipophiles sont la fluticasone, la mométasone, le ciclésonide et le dipropionate de béclo mé tasone [1, 3-5]. La capacité de liaison aux acides gras intracellulaires par une réaction de conjugaison est un deuxième paramètre impliqué dans la rétention pulmonaire [6, 7]. Cette réaction de conjugaison s'opère sur un groupe hydroxyle en position 21, présent sur le budésonide, le ciclésonide, le flunisolide et la triamcinolone [1]. Cette réaction de conjugaison est réversible ; elle permet la rétention puis la libération progressive des corticoïdes.

La première étape du mécanisme d'action des corticoïdes est la liaison aux récepteurs intra-cytoplasmiques des glucocorticoïdes (GC). Cette étape conditionne à la fois l'efficacité et la durée de l'action anti-inflammatoire. Plus l'affinité pour les récepteurs est grande, plus l'effet anti-inflammatoire s'exprimera pleinement pour de faibles concentrations locales. La deuxième étape de l'action des corticoïdes est l'activation des récepteurs des GC, leur translocation intranucléaire et l'inhibition des facteurs de transcription (NF-KB, AP-1,...). L'inhibition de ces facteurs de transcription se traduit par la diminution progressive de la production des médiateurs protéiques impliqués dans l'inflammation bronchique [cytokines, enzymes (protéases, cyclo-oxygénases, NO synthase)]. Les molécules ayant la plus grande affinité pour les récepteurs des corticoïdes sont celles qui, *in vitro*, ont la plus puissante activité inhibitrice des facteurs de transcription et de la production des cytokines. Globalement, l'ordre d'activité est le suivant : fluticasone = mométasone > 17-monopropionate de béclo mé tasone (forme active pulmonaire du dipropionate) > ciclésonide-M1 (forme active au niveau pulmonaire du ciclésonide) > budésonide > triamcinolone > flunisolide [1, 4, 8, 9].

La tolérance dépend essentiellement du passage systémique des corticoïdes sous forme active et de leur élimination [10, 11]. Il convient de rappeler qu'aucun corticoïde inhalé n'est inactivé par le poumon. Ainsi, la totalité du dépôt pulmonaire passera dans le secteur plasmatique, avec un délai variable en fonction de la rétention pulmonaire. Plus une molécule est retenue par le poumon, moins il y aura de pic des concentrations plasmatiques (effet tampon du poumon). Par ailleurs, la fraction déposée au niveau de l'oropharynx est déglutie, absorbée sous forme active par voie digestive et s'ajoute à la fraction pulmonaire pour induire des effets systémiques. La biodisponibilité systémique d'origine digestive varie de 1 à 25 % (1 % fluticasone, ciclésonide, mométasone, 6-13 % budésonide, 25 % béclo mé tasone) [1, 12]. Les risques systémiques dépendent ainsi du métabolisme hépatique (effet de premier passage) qui peut assurer une inactivation partielle ou totale (60 à 99 %) des molécules, d'une élimination efficace grâce à une clairance plasmatique élevée et du pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques, puisque seule la forme libre d'un médicament est active. La plupart des corticoïdes utilisés dans l'asthme ont une clairance élevée et une fixation protéique importante (supérieure à 70 %) [1, 8, 10, 11, 13]. Le risque d'effet systé-

mique d'un corticoïde inhalé peut s'évaluer sur les données pharmacocinétiques, en comparant les concentrations plasmatiques à celles inductrices des effets biologiques *in vitro* : la probabilité de survenue d'effets indésirables est très faible si les concentrations plasmatiques sont inférieures aux concentrations biologiquement actives.

Le patient

Lors des essais cliniques, on observe une variabilité interindividuelle importante de la réponse au traitement. Les causes principales en sont l'observance et les erreurs de technique d'inhalation [14-16]. Il existe aussi des facteurs génétiques qui modulent la sensibilité aux corticoïdes. Un polymorphisme du codon 363 du récepteur des glucocorticoïdes est retrouvé dans 6 % de la population hollandaise et augmente la sensibilité aux corticoïdes [17]. À l'inverse, des polymorphismes rares sont associés à une diminution de l'affinité et peuvent expliquer certaines résistances [18].

Les facteurs exogènes

La réponse aux corticoïdes peut être réduite lors des situations qui augmentent le stress oxydatif ou l'inflammation (tabac, ozone, bactéries, virus, allergènes). Une cause majeure chez l'adulte [19-21] de diminution des effets des corticoïdes inhalés et oraux est le tabagisme. Le mécanisme impliqué dans cet effet du tabac est la diminution de l'activité et de l'expression des déacétylases des histones, enzymes nucléaires essentielles à l'action des corticoïdes [22]. Le stress oxydant provoqué par l'ozone génère la synthèse de métabolites bronchoconstricteurs de l'acide arachidonique, nommés isoprostanes, synthèse non contrôlée par la corticothérapie [23]. Les infections aiguës à rhinovirus ou à VRS, ou latentes à adenovirus provoquent aussi un stress oxydatif dont les conséquences inflammatoires ne sont pas contrôlées par la corticothérapie [24-26]. La réaction inflammatoire peut diminuer par elle-même la réponse à la corticothérapie. En effet, les cytokines pro-inflammatoires peuvent diminuer l'affinité, le nombre, la translocation nucléaire et les actions génomiques des récepteurs des GC activés par les corticoïdes [27, 28].

Déposition pulmonaire et ORL

L'effet clinique d'un corticoïde inhalé résulte de ses propriétés pharmacologiques et de sa déposition au site à traiter.

Déposition pulmonaire

Les caractéristiques de la déposition pulmonaire chez l'enfant dépendent de l'âge, de la fonction respiratoire et du système d'inhalation. Les données pédiatriques de déposition concernant la corticothérapie inhalée sont rares, au mieux évaluées par les études scintigraphiques et pharmacocinétiques. Le dépôt pulmonaire de la nouvelle formulation de dipropionate de béclo mé tasone propulsée par le gaz hydrofluoroalkane 134a (QVAR[®] Autohaler[®]) est environ 3 fois supérieur à celui du dipropionate de béclo mé tasone propulsée par les gaz chlorofluorocarbones (CFC). Cette déposition pulmonaire augmente avec l'âge de l'enfant : 37 % de la dose délivrée entre 5 et 7 ans,

46 % entre 8 et 10 ans, 54 % entre 11 et 14 ans. [29, 30]. Le budésonide est le corticoïde le mieux évalué en pédiatrie. La biodisponibilité systémique de 400 µg de budésonide administré par la chambre d'inhalation NES-Spacer[®] est identique quel que soit l'âge du patient, confortant l'utilisation de posologies identiques chez le nourrisson et le grand enfant [31]. En nébulisation, la biodisponibilité systémique évaluée par une étude pharmacocinétique est de 6,1 % et la demi-vie de 2,3 heures chez des enfants âgés de 3 à 6 ans [32]. La déposition scintigraphique pulmonaire du budésonide en poudre sèche (Turbuhaler[®]) est de 29 % chez les enfants dont le débit inspiratoire moyen est de 65 L/min [33]. Le propionate de fluticasone, délivré en Diskus[®] (750 mcg) a été comparé au budésonide Turbuhaler[®] (800 mcg). La biodisponibilité systémique était plus faible pour le propionate de fluticasone (8 % vs. 30,8 %) mais la variation de la mesure était par contre plus élevée (61,2 % vs. 24,2 %) [34]. Dans une autre étude, menée chez l'enfant, la prise du médicament à partir du Diskus[®] est moins effort-dépendante que celle à partir du Turbuhaler[®] [35]. Ces résultats ne permettent cependant pas de conclure à une efficacité clinique différente. Il est à signaler qu'aucune étude de déposition avec les chambres d'inhalation de petit volume n'est disponible.

Déposition ORL

Nous ne disposons pas de données concernant la déposition ORL des sprays de corticoïde, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte. Un spray nasal de téflon marqué au Tc99m obtient une déposition de 46,5 % sur la partie antérieure du nez [36]. Il semble que l'angulation de l'embout d'introduction modifie le dépôt. Le devenir de la molécule au niveau de la fosse nasale n'est pas connu. Des études plus pertinentes sont attendues grâce aux modèles de têtes plastinées [37].

Objectifs thérapeutiques et modalités de prescription et d'adaptation de la corticothérapie inhalée chez le nourrisson et le jeune enfant

L'asthme du nourrisson est défini par plus de 3 épisodes de sifflements dans l'année avant l'âge de 2 ans [38]. Ce chapitre concerne l'enfant âgé de moins de 4 ans. Chez l'enfant de 4-6 ans, la fonction respiratoire est un moyen d'évaluation supplémentaire du traitement, principalement par le biais des résistances pulmonaires. À partir de l'âge de 4 ans, le choix thérapeutique s'élargit avec la possibilité d'utiliser des associations fixes (corticoïdes inhalés + β 2 de longue durée d'action) et rejoint la prise en charge des enfants plus grands, la réalisation des EFR étant plus accessible, et en s'assurant du mode d'administration le mieux adapté à cet âge.

Existe-t-il des critères objectifs de traitement de l'asthme du nourrisson ?

Les résultats des études de cohorte, réalisées chez des enfants scolarisés (\geq 6 ans) et non traités par corticoïdes inha-

lés (CI), suggèrent qu'une altération précoce du VEMS est un facteur prédictif de persistance d'un syndrome obstructif à l'âge adulte [39, 40]. Par conséquent, l'instauration très précoce d'un traitement de fond pourrait modifier l'histoire naturelle de l'asthme et éviter le remodelage bronchique [41, 42] (tableau I).

Les objectifs du traitement chez le nourrisson sont constamment cliniques. La justification de traiter les symptômes est de deux ordres : l'altération de la qualité de vie qu'ils provoquent et la dégradation de la fonction respiratoire constatée à 7 ans lorsque les symptômes persistent [43]. Les nourrissons ayant un asthme à début précoce et symptomatique au-delà de 3 ans constituent une population particulièrement à risque de présenter un syndrome obstructif persistant, mais il n'existe pas de valeur prédictive individuelle [44, 45]. Le traitement peut rarement être évalué par les explorations fonctionnelles respiratoires qui sont techniquement difficiles chez le nourrisson, et ne peuvent être réalisées en routine. Les fonctions respiratoires ne sont pas toujours corrélées à la clinique : leur altération dès les premiers mois de vie prédit la survenue de symptômes pendant les 6 premières années, que le nourrisson soit ou non à haut risque allergique [44-47] et inversement, l'absence de symptômes ne permet pas d'affirmer la normalisation de la fonction respiratoire [48, 49]. L'hyper-réactivité bronchique peut être mesurée chez le nourrisson par un test de provocation à la métacholine ou à l'air froid : elle n'est pas prédictive de l'évolution clinique et son évaluation n'a aucune indication dans la prise en charge thérapeutique [45, 50-53]. Le développement de méthodes non invasives appréciant l'inflammation bronchique, notamment la mesure du NO exhalé, aurait l'intérêt « théorique » d'être plus facilement réalisables que les EFR. Le NO exhalé a une bonne spécificité dans l'asthme symptomatique et diminue sous traitement [54, 55]. Mais les données sont insuffisantes pour en faire un critère décisionnel thérapeutique [56]. Les autres marqueurs de l'inflammation (ECP sérique, EPX urinaire) sont essentiellement des marqueurs de l'atopie [57-59].

Tableau I.

Histoire naturelle de l'asthme : d'après [40-42].

	Grol 1999	Rasmussen 2002	Vonk 2003	Sears 2003
Sexe masculin	OUI	OUI	NON	OUI
VEMS bas dans l'enfance	OUI	OUI	OUI	OUI
HRB enfance	OUI	OUI même asymptomatique	NON	OUI
Allergie	NON	NON	NON	OUI
Symptômes persistants	-	-	Toux Dyspnée	Sibilants
Effets CI	OUI	OUI	OUI	-

CI : corticoïdes inhalés ; HRB : hyperréactivité bronchique.

Quels nourrissons traiter ?

Les recommandations internationales émises dans le NAEPP [60] ont proposé l'instauration d'un traitement de fond dans certaines conditions :

- nécessité de traitement symptomatique plus de 2 fois par semaine ;
- exacerbations graves de sifflements au moins toutes les 6 semaines ;
- plus de 3 épisodes de sibilants dans l'année passée, d'une durée supérieure à 1 jour, affectant le sommeil, associés à des facteurs de risque (histoire familiale d'asthme, présence d'une dermatite atopique, d'une rhinite allergique, sifflement en dehors des infections, et éosinophilie périphérique) [61].

Cependant, en l'absence de critères d'évaluation objectifs, cette indication doit être modulée. La gravité clinique doit primer sur les facteurs de risque afin d'éviter un traitement excessif des asthmes légers.

Quels traitements ?

Le traitement de fond de l'asthme du nourrisson repose sur la corticothérapie inhalée (CI). Elle améliore les symptômes et la fonction respiratoire. Les objectifs du traitement de fond chez le nourrisson sont la normalisation de l'examen clinique, l'absence de symptôme quotidien diurne et nocturne, une bonne qualité de sommeil, le maintien d'une activité physique normale pour l'âge et la normalisation de la croissance pondérale lorsqu'elle était modifiée. Une diminution du nombre et de la gravité des exacerbations est attendue [62], mais dans des limites variables car elles dépendent essentiellement des infections virales. La normalisation des EFR est recherchée dans les formes particulièrement graves justifiant la mesure des fonctions respiratoires en milieu spécialisé.

En France, seules deux molécules ont obtenu une AMM chez le nourrisson : la fluticasone (forme AD 50 µg) et le budésonide (forme nébules 0,5 et 1 mg). Cependant, d'autres molécules (béclométasone, budésonide AD) restent encore couramment utilisées. Seules deux modalités d'administration sont recommandées : aérosol-doseur avec chambre d'inhalation adaptée (masque chez le nourrisson, embout buccal chez le jeune enfant), nébulisation avec un générateur pneumatique.

L'analyse de la littérature révèle un nombre limité d'études menées dans cette tranche d'âge, avec des populations hétérogènes et mal définies en terme de gravité [62-69]. Par ailleurs, les évaluations sont faites uniquement sur des scores moyens cliniques journaliers, sans analyse du contrôle de l'asthme. Au regard des effets-doses démontrés dans la littérature, la posologie initiale de CI est proposée en fonction du niveau de gravité de la maladie [62-65, 67, 70-72] (tableau II). La corticothérapie orale est devenue un recours thérapeutique exceptionnel chez le nourrisson.

Dans une population de nourrissons asthmatiques légers à modérés, le traitement doit être initié avec une dose journalière de 200 µg de fluticasone [64]. En cas de réponse non

satisfaisante, une amélioration a été démontrée jusqu'à 400 µg de fluticasone chez le jeune enfant de plus de 4 ans [72]. Dans les cas d'asthme grave, de difficulté d'administration par chambre ou de non-réponse à un traitement bien conduit, la nébulisation de budésonide peut être proposée en 2 prises quotidiennes de 0,5 à 1 mg [62, 63, 71]. L'utilisation de la béclométasone en AD à la posologie de 500-1 000 µg/jour en 2 prises ou de budésonide AD 400-800 µg/jour a montré son efficacité en pratique clinique mais n'a pas été validée par des études randomisées chez le nourrisson et le jeune enfant. La non-réponse au traitement doit faire envisager une stratégie ascendante en restant vigilant sur le ratio bénéfice/risque et dans le cadre des posologies mentionnées ci-dessus. L'absence d'efficacité de doses maximales de CI doit faire rediscuter le diagnostic.

La durée minimale de traitement pour évaluer l'efficacité rapportée dans la littérature est de 8 semaines [63]. Il est possible de démontrer un effet rémanent de la CI sur les exacerbations à partir de 3 mois de traitement [62]. En pratique il est essentiel de prendre en compte la période des infections virales (automne et hiver), premier facteur déclenchant des exacerbations, pour la décroissance ou l'arrêt du traitement. Si les objectifs de contrôle de l'asthme sont atteints, il est alors préférable de réduire ou d'interrompre le traitement pendant la période estivale (avis d'expert) et rediscuter le traitement de fond si réapparaissent de nouvelles exacerbations en tenant compte de leur fréquence et de leur gravité.

Tableau II.
Propositions thérapeutiques chez le nourrisson, modifiées d'après [70].

	Traitement	Administration posologie
Symptômes rares	β2 à la demande	Chambre inhalation Nébulisations Salbutamol/ terbutaline
Symptômes fréquents ≤ 6 semaines ou plus de 3 prises de β2/semaine	Corticothérapie inhalée	FP 50 µg* : 2b × 2 Dose faible ou moyenne BDP 250 µg : 1b × 2 BUD* : 0,5 mg × 2 BUD 100 µg : 2b × 2
Symptômes persistants entre les crises ou Réponse insuffisante à 6 semaines	Corticothérapie inhalée	FP 50 µg : 4b × 2 BUD* : 1 mg × 2 Dose forte BDP 250 µg : 2b × 2 BUD 200 µg : 2b × 2

FP : propionate de fluticasone ; BDP : béclométasone ; BUD : budésonide, *AMM chez le nourrisson.

Tableau III.

Principaux symptômes à rechercher pour diagnostiquer un asthme chez un enfant de plus de 6 ans.

Toux (ou sifflements) nocturnes, réveils nocturnes liés à une gêne respiratoire
Toux (ou sifflements) à l'effort, aux rires, aux pleurs
Amélioration de ces symptômes par les béta2

Objectifs thérapeutiques et modalités de prescription et d'adaptation de la corticothérapie inhalée chez l'enfant asthmatique de plus de 6 ans

Les recommandations du GINA 2002, complétées en 2003 [73], et celles du NAEPP [74], présentent un cadre global concernant la prise en charge de l'asthme, de l'adulte comme de l'enfant. La nature inflammatoire de l'asthme étant clairement démontrée, le traitement de première ligne repose sur les corticoïdes inhalés (CI), seuls ou associés à une autre classe thérapeutique. Il faut ajouter le traitement des autres manifestations allergiques, les mesures environnementales et intégrer les spécificités et l'évolutivité de la maladie asthmatique de chaque enfant.

Objectifs du traitement

Les objectifs des recommandations du GINA sont d'obtenir le contrôle de l'asthme, défini par une absence de symptômes et une normalisation de la fonction respiratoire (VEMS) [73]. Chez l'enfant, il paraît important de rechercher

Tableau IV.

Classification selon le stade de gravité de la maladie adaptée d'après [73] et [39].

Asthme intermittent : stade 1
Symptômes < 1/semaine Exacerbations brèves Symptômes nocturnes < 2/mois VEMS normal, variation DEP < 20 %
Asthme persistant léger : stade 2
1/sem < symptômes < 1/jour Exacerbations gênant les activités et le sommeil Symptômes nocturnes > 2/mois VEMS normal ou peu altéré, variation DEP entre 20 et 30 %
Asthme persistant modéré : stade 3
Symptômes quotidiens Exacerbations gênant les activités et le sommeil Symptômes nocturnes > 1/sem VEMS entre 60 et 80 % des valeurs théoriques Variation DEP > 30 %
Asthme persistant sévère : stade 4
Symptômes quotidiens Exacerbations et symptômes nocturnes fréquents Limitation activité physique VEMS < 60 % et variation DEP > 30 %

une normalisation des débits distaux (DEM 50, DEM 25-75), d'autant plus qu'il existe une réversibilité après broncho-dilatateur. L'évaluation initiale de la gravité de l'asthme, puis du niveau de contrôle obtenu, est essentielle. Elle sous-tend la décision de traiter ou de modifier le traitement. L'interrogatoire doit être rigoureux (*tableau III*), car une analyse incomplète des symptômes conduit à une sous-évaluation de la gravité de la maladie asthmatique. La gravité de la maladie asthmatique se définit en quatre stades (*tableau IV*).

Modalités pratiques du traitement

Quelle stratégie ?

Le traitement de fond est indiqué dès le stade d'asthme persistant léger. Il repose en première intention et au minimum sur une corticothérapie inhalée [73]. La dose de CI doit correspondre au stade de gravité de la classification du GINA : faible, moyenne, ou forte (*tableau V*).

À l'initiation du traitement, les CI sont habituellement prescrits en 2 prises par jour, seul le budésonide ayant l'AMM

Tableau V.

Traitement en fonction du stade de gravité.

Stade de gravité	Traitement de fond	Doses corticoïdes inhalés (µg/jour)	Alternatives
Stade 1 : Intermittent	Pas de traitement		
Stade 2 : Persistant léger	CI faible dose	Faible dose :	
		BDP seul	100-250
		BDP QVAR®	50-200
		BUD	200-400
		FP	100-200
Stade 3 : Persistant modéré	CI dose faible à moyenne + BDLA	Dose moyenne :	CI dose moyenne + BDLA inhalés
		BDP	250-500
		BDP QVAR®	200-400
		BUD	200-600
		FP	200-400
Stade 4 : Persistant sévère	CI forte dose + BDLA inhalés ± :	Forte dose :	
	Théophylline LA	BDP seul	> 500
	Ou antileucotriènes	BDP QVAR®	> 400
	Ou BDLA <i>per os</i>	BUD (poudre)	> 600
	Ou Corticoïdes <i>per os</i>	FP	> 400

FP : fluticasone ; BDP : béclométasone ; BUD : budésonide.

en monodose dans l'asthme léger [75]. Dans l'asthme persistant léger à modéré, la stratégie descendante (traitement d'attaque à forte dose puis diminution régulière) n'a pas montré, à moyen terme, d'efficacité supérieure par rapport à un traitement délivré à dose constante [76]. Elle peut toutefois être proposée en cas d'asthme sévère afin d'améliorer plus rapidement les symptômes [72].

Au stade d'asthme persistant modéré, ou d'asthme persistant léger non contrôlé par les CI seuls, il est plutôt conseillé d'associer une autre classe de médicaments [73, 74] que d'augmenter la posologie de CI. Cette stratégie est reconnue comme épargnant la CI et limite leurs éventuels effets secondaires. Les β 2-mimétiques de longue durée d'action (BDLA) sont alors recommandés en première intention. Les antileucotriènes (ALT) sont une alternative. Il n'existe pas de critères permettant de choisir l'une ou l'autre classe. Au stade d'asthme persistant sévère, l'association CI, forte dose -BDLA est d'emblée recommandée.

Les travaux concernant l'efficacité des traitements associés ont essentiellement été réalisés chez l'adulte. On dispose de quelques études pédiatriques en faveur de l'association BDLA-CI dans l'asthme instable, et/ou dans l'asthme non contrôlé par les CI seuls [77-80]. Chez des enfants ayant un asthme de gravité diverse, les associations ont montré une amélioration des symptômes, de la fonction respiratoire (DEP, VEMS), de la qualité de vie, et une diminution du recours aux β 2-mimétiques de courte durée d'action et du nombre d'exacerbations sévères. Les traitements combinant CI et BDLA dans un même dispositif sont aujourd'hui disponibles (fluticasone et salmétérol ou budésonide et formotérol). Pour l'association salmétérol-fluticasone, une étude a montré la même efficacité clinique et fonctionnelle, que le traitement soit combiné (dans un même dispositif) ou associé (dans 2 dispositifs différents) [81]. Les données pédiatriques concernant l'association CI-ALT sont peu nombreuses [82, 83]. Dans une étude évaluant le montelukast *versus* placebo chez des enfants présentant un asthme modéré non contrôlé par le budésonide seul (400 μ g/j), il n'a pas été montré de différence significative concernant le VEMS (analyse sur l'ensemble des patients inclus), les exacerbations sévères, et l'évaluation « globale » de l'asthme. Pour les autres paramètres étudiés (besoin en β 2-mimétiques de courte durée d'action, jours avec symptômes, DEP), les résultats rapportés sont statistiquement en faveur du montelukast [82]. Chez l'enfant, on manque de travaux comparant les deux schémas d'association, BDLA-CI ou ALT-CI. Chez l'adulte, plusieurs études montrent que l'association des CI aux BDLA permet une amélioration plus significative des symptômes et de la fonction respiratoire [84-86], une autre ne montrant pas de différence significative sur le critère de survenue d'une exacerbation sévère [87].

Choix du dispositif

Il faut choisir un dispositif adapté à l'enfant. Théoriquement, tous les dispositifs sont possibles à cet âge, mais il est

indispensable de vérifier la bonne exécution de l'inhalation à chaque consultation, l'enfant réalisant une inhalation devant le médecin [73, 74].

Adaptation et suivi du traitement

Tout traitement initié, comme toute modification, doit être réévalué au bout de 3 mois. La fréquence de surveillance doit ensuite être adaptée à la gravité de l'asthme. Tous les asthmatiques doivent bénéficier d'une EFR au moins une fois par an, la normalisation des EFR étant un des objectifs du traitement [39]. Une surveillance du DEP à domicile peut être utile, plus particulièrement dans les asthmes instables. Les consultations doivent intégrer une démarche éducative. Pour certains enfants, il est conseillé de proposer la participation à une Ecole de l'asthme. Une consultation spécialisée de pneumo-pédiatrie est recommandée pour les enfants présentant un asthme persistant modéré, notamment en cas de mauvaise réponse au traitement, ou un asthme persistant sévère.

L'objectif est d'obtenir un contrôle total de l'asthme avec la dose minimale de CI. Lorsque l'asthme est stabilisé depuis au moins trois mois, il est conseillé d'amorcer la décroissance de la CI en première intention, avant de modifier les traitements associés. On peut proposer une diminution par paliers de 25 % de la dose initiale de CI [73]. Dans l'asthme stabilisé, un traitement par monodose est possible pour le budésonide et la fluticasone [75]. Retirer le traitement associé au CI doit être géré au cas par cas, avec la nécessité de le maintenir pour conserver le contrôle de l'asthme dans certains cas. Un suivi à long terme est nécessaire, même lorsque le traitement de fond est arrêté : une consultation spécialisée par an avec EFR [39]. En effet, il peut persister une inflammation bronchique infraclinique et donc un risque de récurrence des manifestations [88].

Perspectives

Un débat est aujourd'hui engagé sur les objectifs thérapeutiques. Afin de limiter les conséquences délétères du remodelage bronchique sur la fonction respiratoire, l'intérêt d'un diagnostic et donc d'un traitement précoce par CI est pressenti, sans être clairement démontré [89-91]. La place des BDLA est également aujourd'hui discutée et envisagée à un stade plus précoce. En effet, des études menées chez l'adulte ont montré le bénéfice de l'association BDLA-CI faible dose, dès le stade d'asthme persistant léger [92, 93]. Enfin, une meilleure évaluation de l'inflammation permettrait d'affiner la gestion du traitement dans le but d'obtenir un contrôle optimal de l'asthme. Chez l'adulte, des auteurs ont montré l'intérêt d'adapter le traitement sur la mesure de la réactivité bronchique ou sur l'évaluation de l'inflammation sur l'expectoration induite plutôt que sur les objectifs des recommandations [94, 95]. Toutefois, cette approche peut requérir des posologies élevées de CI, avec donc une exposition accrue aux effets secondaires des CI [94]. Des techniques simples comme la mesure du NO expiré permettent de mesurer l'inflammation des voies aériennes. Il pourrait s'agir d'une méthode intégrable chez le grand enfant aux mesures de la fonction

respiratoire, dont l'intérêt dans l'adaptation thérapeutique reste toutefois à évaluer [96].

Tolérance

La tolérance des corticoïdes inhalés s'apprécie en termes d'effets systémiques et d'effets locaux. Les effets systémiques sont remarquablement rares eu égard à leur large utilisation. Sont concernées essentiellement la croissance et la fonction surrénalienne.

La croissance

La surveillance de la courbe de croissance et surtout de la vitesse de croissance reste une obligation. Il convient de tenir compte dans leur interprétation des ralentissements physiologiques de croissance propres à chaque enfant, en particulier dans la période pré-pubertaire. Les données actuelles sur la taille finale après utilisation au long cours de corticoïde inhalé à posologies moyennes et recommandées sont rassurantes [97, 98], même si un ralentissement transitoire de la croissance peut être observé lors de la première année de traitement [99]. Le retard pubertaire classiquement décrit dans l'asthme ne semble pas plus fréquent avec les traitements inhalés actuels, que celui constaté dans une population normale. Un ralentissement au-delà de 6 mois de la vitesse de croissance doit conduire d'une part à évaluer le traitement (posologie, technique d'inhalation, corticothérapie par voie générale, automédication...), et d'autre part à envisager une autre cause que la corticothérapie inhalée. L'avis d'un pédiatre-endocrinologue peut alors être sollicité. Enfin, rappelons que la knémométrie n'a aucune application pratique.

La fonction surrénalienne

L'administration d'un corticoïde est susceptible d'avoir des conséquences biologiques sur la fonction surrénalienne par freinage de l'axe corticotrope. Néanmoins, on n'observe habituellement pas de retentissement clinique. Dans ces conditions, aucune investigation n'est justifiée.

Cependant, d'exceptionnels cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été décrits lors de posologies anormalement élevées ou de thérapeutiques associées (itraconazole) [100]. Il conviendra, dans ces circonstances rares, d'hospitaliser un enfant présentant des symptômes susceptibles d'évoquer une insuffisance surrénalienne à type d'asthénie, vomissements, perte de poids, douleurs abdominales, déshydratation, perte de connaissance, hypoglycémie, etc.

Un dosage matinal de la cortisolémie est recommandé dans deux cas de figure : chez les enfants avec des signes d'hypercorticisme iatrogène (devant une asthénie, une cassure de la courbe staturale en contraste avec un excès pondéral...) ou lorsque l'administration de posologie très élevée (\geq à équivalent de 2 000 mcg de BDP) est nécessaire. Une cortisolémie basse ne suffit pas à porter un diagnostic et justifie une exploration dynamique en milieu spécialisé et une prise en charge adaptée conduisant le plus souvent aux recommandations habituelles fournies aux enfants sous corticothérapie.

Métabolisme osseux

Les marqueurs du métabolisme osseux (résorption et formation) peuvent être modifiés proportionnellement à la dose de corticoïde inhalé [101-103]. Néanmoins, les études de densitométrie osseuse à notre disposition, en particulier une étude menée avec la fluticasone, sont rassurantes et le risque de fracture est négligeable [104].

Lors de l'administration de corticoïdes inhalés à posologie élevée, il conviendra de vérifier le statut vitaminiq ue D et les apports calciques. Comme pour les autres « cibles », les résultats obtenus avec un corticoïde inhalé donné ne peuvent être généralisés à un autre corticoïde inhalé ou au même administré par un système d'inhalation différent. Ainsi, nous manquons de données à long terme sur le métabolisme osseux du QVAR[®].

Effets locaux

Globalement, les effets secondaires locaux sont relativement fréquents chez l'enfant. Ils sont observés dans près de 60 % des cas, et ce quel que soit l'âge de l'enfant [105, 106]. Ces effets secondaires sont pour la plupart indépendants du corticoïde inhalé mais, par contre, étroitement dépendants du système d'inhalation. L'effet le plus gênant est la toux directement liée à l'emploi d'une chambre d'inhalation. Sa constatation conduit à tester un autre système d'inhalation. La dermatite péri-orale et l'hypertrophie de langue sont spécifiques de la nébulisation. La candidose est rare et peut être prévenue par un rinçage de la bouche après utilisation. Contrairement à ce que nous observons chez l'adulte, le retentissement ophtalmologique est rarement décrit chez l'enfant.

Conclusion

Les propositions de traitement reposent ainsi essentiellement sur des avis d'experts, d'une part parce que la recherche clinique dans l'asthme pédiatrique est encore insuffisante, d'autre part parce que la classification de la sévérité de l'asthme reste à préciser chez l'enfant. En effet, les paramètres comme les réveils nocturnes, quelle que soit leur fréquence, ou un VEMS inférieur à 80 % sont dans notre expérience des signes d'asthme sévère. La corticothérapie inhalée est le traitement de fond en première intention chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent. Elle doit être prescrite sur une durée minimale de « mois, son efficacité doit être évaluée cliniquement et fonctionnellement dès l'âge de 4 à 6 ans selon les moyens disponibles. Enfin, la prescription des traitements associés ou combinés est clairement recommandée dès que les posologies de corticoïdes inhalés nécessaires sont moyennes ou élevées.

Références

- Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ : Inhaled corticosteroids: post lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : S1-S40.

- 2 Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ : Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002 ; 122 : 510-6.
- 3 Johnson M : Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 : 169-76.
- 4 Würthwein G, Rehder S, Rohdewald P : Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids. *Pharm Zeit Wissensch* 1992 ; 137 : 161-7.
- 5 Miller-Larsson A, Axelsson BO, Brattsand R, Edsbäcker S, *et al.* : Variable lipophilicity of budesonide : comparison with fluticasone propionate, mometasone furoate, and ciclesonide. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : P332.
- 6 Miller-Larsson A, Jansson P, Runström A, Brattsand R : Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1455-61.
- 7 Wieslander E, Delander EL, Jarkelid L, Hjertberg E, Tunek A, Brattsand R : Pharmacologic importance of the reversible fatty acid conjugation of budesonide studied in a rat cell line *in vitro*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998 ; 19 : 477-84.
- 8 Lumry WR : A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 150-8.
- 9 Smith CL, Kreutner W : *In vitro* glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation of topically active glucocorticoids. *Arzneimittelfors* 1998 ; 48 : 956-60.
- 10 Hochhaus G, Möllmann H, Derendorf H, Gonzales-Rothi RJ : Pharmacokinetic/pharmacodynamic aspects of aerosol therapy using glucocorticoids as a model. *J Clin Pharmacol* 1997 ; 37 : 881-92.
- 11 Högger P : Dose response and therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003 ; 9 : 1-8.
- 12 Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, Pereira A, Dallow N : Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; 51 : 400-9.
- 13 Derendorf H, Hochhaus G, Möllmann H, Barth J, Krieg M, Tunn S, Möllmann C : Receptor-based pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of corticosteroids. *J Clin Pharmacol* 1993 ; 33 : 115-23.
- 14 Jonasson G, Carlsen KH, Sodal A, Jonasson C, Mowinckel P : Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 150-4.
- 15 Kamps AWA, van Ewijk B, Jan Roorda R, Brand PLP : Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatric Pulm* 2000 ; 29 : 39-42.
- 16 Milgrom H, Bender GB, 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.
- 17 Huizenga NATM, Koper JW, De Lange P, Pols HAP, Stolk RP, Burger H, Grobbee DE, Brinkmann AO, De Jong FH, Lamberts SWJ. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 144-51.
- 18 DeRijk RH, Schaaf M, de Kloet ER : Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002 ; 81 : 103-22.
- 19 Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Petersen CG, Venge P : Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1519-29.
- 20 Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC : Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002 ; 57 : 226-30.
- 21 Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC : Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1308-11.
- 22 Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM : Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001 ; 15 : 1110-2.
- 23 Montuschi P, Nightingale JA, Kharitonov SA, Barnes PJ : Ozone-induced increase in exhaled 8-isoprostane in healthy subjects is resistant to inhaled budesonide. *Free Rad Biol Med* 2002 ; 33 : 1403-8.
- 24 Bonville CA, Mehta PA, Krilov LR, Rosenberg HF, Domachowske JB : Epithelial cells infected with respiratory syncytial virus are resistant to the anti-inflammatory effects of hydrocortisone. *Cell Immunol* 2001 ; 213 : 134-40.
- 25 Grunberg K, Sharon RF, Hiltermann TJN, Brahim JJ, Dick EC, Sterk PJ, Van Krieken J, Han JM : Experimental rhinovirus 16 infection increases intercellular adhesion molecule-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 1015-23.
- 26 Yamada K, Elliott WM, Brattsand R, Valeur A, Hogg JC, Hayashi S : Molecular mechanisms of decreased steroid responsiveness induced by latent adenoviral infection in allergic lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 35-42.
- 27 Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, Sanchez CI, Po C, Su C, Miller AH : The proinflammatory cytokine, interleukin-1a, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 4359-66.
- 28 Nimmagadda SR, Szefer SJ, Spahn JD, Surs W, Leung DYM : Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 87-93.
- 29 Agertoft L, Laulund LW, Harrison LI, Pedersen S : Influence of particle size on lung deposition and pharmacokinetics of beclomethasone dipropionate in children. *Pediatr Pulmonol* 2003 ; 35 : 192-9.
- 30 Devadason SG, Huang T, Walker S, Troedson R, Le Souëf PN : Distribution of technetium-99m-labelled QVAR™ delivered using an Autohaler™ device in children. *Eur Respir J* 2003 ; 21: 1007-11.
- 31 Anhoj J, Thorsson L, Bisgaard H : Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1819-22.
- 32 Agertoft L, Andersen A, Weibull E, Pedersen S : Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. *Arch Dis Child* 1999 ; 80 : 241-7.
- 33 Wildhaber JH, Devadason SG, Wilson JM, Roller C, Lagana T, Borgström L, Le Souëf PN : Lung deposition of budesonide from Turbuhaler in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 1017-22.
- 34 Agertoft L, Pedersen S : Lung deposition and systemic availability of fluticasone Diskus and budesonide Turbuhaler in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 779-82.
- 35 Kamps AWA, *et al.* : Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004 ; 37 : 65-70.
- 36 Newman SP, Moren F, Clarke SW : Deposition pattern of nasal sprays in man. *Rhinology* 1988 ; 26 : 111-20.
- 37 Durand M, Rusch P, Granjon D, Chantrel G, Prades JM, Dubois F, Esteve D, Pouget JF, Martin C : Preliminary study of the deposition of aerosol in the maxillary sinuses using a plastinated model. *J Aerosol Med* 2001 ; 14 : 83-93.
- 38 Tabachnik E, Levison H : Postgraduate course presentation. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981 ; 67 : 339-47.

- 39 Groupe de Recherche Sur Les Avancées En Pneumo-Pédiatrie : Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de 3 ans. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 638-43.
- 40 Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R : A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1414-22.
- 41 Marguet C : Place de la corticothérapie inhalée dans la prévention du remodelage bronchique: Controverse : pour. *Rev Fr Allergol immunol Clin* 2003 ; 43 : 437-41.
- 42 Delacourt C : Place de la corticothérapie inhalée dans la prévention du remodelage bronchique: Controverse : contre. *Rev Fr Allergol immunol Clin* 2004 ; 33 : 442-5.
- 43 Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Volkel K, Madloch C, Gruber C, Nickel R, Forster J, Wahn U, Multicentre Allergy Study Group : Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 834-41.
- 44 Young S, Arnott J, O'Keefe PT, Le Souef PN, Landau LI : The association between early life lung function and wheezing during the first 2 years of life. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 151-7.
- 45 Dezateaux C, Stocks J, Wade AM, Dundas I, Fletcher ME : Airway function at one year: association with premorbid function, wheezing, and maternal smoking. *Thorax* 2001 ; 56 : 680-6.
- 46 Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Young S, Landau LI, Le Souef PN : Infants with flow limitation at 4 weeks: outcome at 6 and 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1294-8.
- 47 Murray CS, Pipis SD, McArdle EC, Lowe LA, Custovic A, Woodcock A; National Asthma Campaign-Manchester Asthma and Allergy Study Group : Lung function at one month of age as a risk factor for infant respiratory symptoms in a high risk population. *Thorax* 2002 ; 57 : 388-92.
- 48 Klug B, Bisgaard H : Lung function and short-term outcome in young asthmatic children. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 1185-9.
- 49 Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group : Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002 ; 359 : 1904-8.
- 50 Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Le Souef PN : Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am Respir Crit Care Med J* 2001 ; 163 : 37-42.
- 51 Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A : Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest* 2001 ; 119 : 685-90.
- 52 Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD : Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 661-75.
- 53 Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, De Blic J, Scheinmann P : Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze. A four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1382-6.
- 54 Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M : Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003 ; 58 : 494-9.
- 55 Baraldi E, Dario C, Ongaro R, Scollo M, Azzolin NM, Panza N, Paganini N, Zacchello F : Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1284-8.
- 56 Buchvald F, Bisgaard H : FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 699-704.
- 57 Zimmerman B, Enander I, Zimmerman R, Ahlstedt S : Asthma in children less than 5 years of age: eosinophils and serum levels of the eosinophil proteins ECP and EPX in relation to atopy and symptoms. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 149-55.
- 58 Gore C, Peterson CG, Kissen P, Simpson BM, Lowe LA, Woodcock A, Custovic A; National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study Group : Urinary eosinophilic protein X, atopy, and symptoms suggestive of allergic disease at 3 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 702-8.
- 59 Oommen A, Lambert PC, Grigg J : Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 1433-8.
- 60 Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NAEPP report. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : s147-s160.
- 61 Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD : A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1403-6.
- 62 de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, Scheinmann P : Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 14-20.
- 63 Volovitz B, Soferman R, Blau H, Nussinovitch M, Varsano I : Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 101 : 464-9.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 Chavasse R J, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P : Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2001 ; 85 : 143-8.
- 67 Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C : Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 540-6.
- 68 Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergada I : Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2004 ; 37 : 111-5.
- 69 Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P : Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004 ; 113 : e87-e94.
- 70 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.
- 71 Mellon M : Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : s191-199.
- 72 Verona E, Petrov D, Cserhati E, Hofman J, Geppe N, Medley H, Hughes S : Fluticasone propionate in asthma: a long term dose comparison study. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 503-9.

- 73 www.gina.com
- 74 National Asthma Education and Prevention Program. : Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics- 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : S141-219.
- 75 Dubus JC, Anhoj J : A review of once-daily delivery of anti-asthmatic drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003 ; 14 : 4-9.
- 76 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.
- 77 Russell G, Williams DA, Weller P, Price : Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995 ; 75 : 423-8.
- 78 Akpinarli A, Tuncer A, Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O : Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 45-8.
- 79 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.
- 80 Zimmerman B, D'Urzo A, Berube D : Efficacy and safety of formoterol Turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004 ; 37 : 122-7.
- 81 Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederes 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.
- 82 Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, Laessig W, Schuster A, Perez-Frias J, Sekerel BE, Menten J, Leff JA : Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 694-8.
- 83 Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, Cronin B, Eller TJ, Schneider LC, Irani AM : Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 91 : 49-54.
- 84 Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K : Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 1088-95.
- 85 Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, Rickard KA : Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001 ; 120 : 423-30.
- 86 Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, Bateman ED; International Study Group : The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003 ; 97 : 234-41.
- 87 Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, Holgate ST, Picado C, Menten J, Dass SB, Leff JA, Polos PG : Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003 ; 327 : 891-6.
- 88 van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB : Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 2107-13.
- 89 Agertoft L, Pedersen S : Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994 ; 88 : 373-81.
- 90 The Childhood Asthma Management Program Research Group : Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1054-63.
- 91 Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group : Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1071-6.
- 92 O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, Tattersfield A : Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1392-7.
- 93 Kips JC : Treating asthma, or is simple too simple? *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1336-8.
- 94 Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ : Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1043-51.
- 95 Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID : Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 1715-21.
- 96 Mahut B, Delacourt C, Zerah-Lancner F, De Blic J, Harf A, Delclaux C : Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma. *Chest* 2004 ; 125 : 1012-8.
- 97 Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, O'Fallon WM : Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 466-74.
- 98 Norjavaara E, Gerhardsson De Verdier M, Lindmark B : Reduced height in Swedish men with asthma at the age of conscription for military service. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 25-9.
- 99 Agertoft L, Pedersen S : Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1064-9.
- 100 De Wachter E, Vanbesien J, De Schutter I, Malfroot A, De Schepper J : Itraconazole and Rapidly developing Cushing syndrome in a 4-year-old patient during combined treatment with inhaled budesonide. *Eur J Pediatr* 2003 ; 26 : 26.
- 101 Crowley S, Trivedi P, Risteli L, Risteli J, Hindmarsh PC, Brook CG : Collagen metabolism and growth in prepubertal children with asthma treated with inhaled steroids. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 409-13.
- 102 Agertoft L, Pedersen S : Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 178-83.
- 103 Pedersen S, Warner J, Wahn U, Staab D, Le Bourgeois M, Van Essen-Zandvliet E, Arora S, Szeffler SJ; Pediatric Study Group : Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002 ; 109 : e92.
- 104 Roux C, Kolta S, Desfougères JL, Minini P, Bidat E : Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003 ; 111 : e706-13.
- 105 Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mely L, Le Roux P, Brouard J, Huiart L : Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001 ; 56 : 944-8.
- 106 Dubus JC, Mely L, Huiart L, Marguet C, Le Roux P : Cough after inhalation of corticosteroids delivered from spacer devices in children with asthma. *Fundam Clin Pharmacol* 2003 ; 17 : 627-31.