

Atteinte des voies aériennes distales dans l'asthme : que nous apprennent les cohortes pédiatriques ?

C. Delacourt¹, J.-C. Dubus², J. de Blic³

Résumé

Introduction Le suivi prospectif des cohortes pédiatriques contribue à la compréhension des modifications fonctionnelles au cours de l'asthme de l'enfant

État des connaissances L'asthme s'accompagne d'une atteinte significative des voies aériennes distales qui est d'autant plus importante que l'asthme a débuté tôt, avant l'âge de 5 ans, ou qu'il se prolonge. Le tabagisme passif *in utero*, une sensibilisation allergénique précoce, et/ou une hyperréactivité bronchique persistante sont les principaux facteurs associés à une évolution fonctionnelle défavorable. Cette atteinte peut persister malgré la disparition des symptômes. Enfin elle paraît peu sensible à la corticothérapie inhalée conventionnelle ce qui pourrait être du à des phénomènes précoces de remodelage ou à une délivrance non optimale des médicaments au niveau des voies aériennes distales de l'enfant.

Perspectives et conclusions L'implication clinique à moyen et long terme de l'atteinte des voies aériennes distales chez l'enfant ainsi que l'impact des traitements sur ces altérations précoces nécessitent d'être mieux évalués.

Mots-clés : Asthme • Tabagisme passif • Hyperréactivité bronchique • pédiatrie • Voies aériennes distales • Sensibilisation.

¹ Service de Pédiatrie, CHI de Créteil, France.

² Service de pédiatrie, Hôpital La Timone, Marseille, France.

³ Université Paris Descartes, AP-HP, Paris, France.

Correspondance : J. de Blic

Service de Pneumologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades,
149 rue de Sèvres, 75015 Paris.

j.deblic@nck.aphp.fr

Réception version princeps à la Revue : 03.07.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 18.08.2008.

Réception de la réponse des auteurs : 28.08.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 29.08.2008.

Acceptation définitive : 29.08.2008.

Article rédigé à partir d'un workshop soutenu financièrement par les laboratoires Chiesi.

Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 147-52

Involvement of distal airways in asthma: lessons from pediatric cohorts

C. Delacourt, J.-C. Dubus, J. de Blic

Summary

Introduction Prospective studies of paediatric cohorts contribute to our knowledge of changes in pulmonary function in children with asthma.

State of the art Asthma is associated with a significant impairment of the distal airways which is more pronounced when asthma has started early, before 5 years of age, or when asthma is persistent. In utero exposure to tobacco smoke allergenic sensitization and persistent bronchial hyperresponsiveness are the main factors associated with an unfavourable respiratory function outcome. This impairment may persist despite the disappearance of symptoms. Distal airway alterations are also poorly responsive to conventional inhaled corticosteroid therapy. This could be due to early remodelling phenomenon or non-optimal deposition of the drugs on distal airways.

Perspectives and conclusions The medium and long term clinical implications of distal airway involvement in paediatric asthma and the impact of treatment need to be evaluated.

Key-words: Asthma • Child • Small airways • Bronchial hyperresponsiveness • Passive tobacco smoking • Sensitization.

Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 147-52

j.deblic@nck.aphp.fr

Introduction

L'évaluation du rôle des voies aériennes distales au cours de l'asthme de l'enfant repose essentiellement sur la mesure d'un certain nombre de paramètres fonctionnels tels que le DEM50 ou le DEM25-75. En effet, il n'y a pas aujourd'hui d'études histologiques disponibles à partir de pièces chirurgicales ou d'autopsies et portant spécifiquement sur les voies aériennes distales de l'enfant. Quant à l'évaluation indirecte par tomodensitométrie de cette atteinte distale, elle reste encore peu développée en pédiatrie. DEM50 et DEM25-75 sont bien corrélés entre eux et reflètent les mêmes mécanismes d'atteinte fonctionnelle [1]. Ils sont également corrélés à l'atteinte distale mesurée par tomodensitométrie chez l'enfant [2]. Ces paramètres fonctionnels sont les premiers altérés dans l'asthme pédiatrique, et sont donc plus sensibles que le VEMS [3]. Pour toutes ces raisons, leur utilisation comme reflet de l'obstruction distale des voies aériennes est largement admise. Cet article fait le point des connaissances actuelles qui peuvent être obtenues par l'analyse des principales cohortes pédiatriques. De nombreuses études, plus souvent transversales que longitudinales, ont tenté d'évaluer l'atteinte fonctionnelle des voies aériennes distales (VAD) dans différentes populations d'enfants et d'en dégager des facteurs de risque. Ce sont cependant les suivis longitudinaux des cohortes mises en place depuis près d'un quart de siècle qui contribuent le mieux à la compréhension de l'asthme de l'enfant.

Atteinte des voies aériennes distales chez l'enfant asthmatique

L'asthme pédiatrique s'accompagne d'une atteinte significative des voies aériennes distales estimée sur la mesure du DEM50 ou DEM25-75. Cette atteinte est associée à la présence de symptômes, mais est également connue pour persister après que ces derniers aient disparu. Dans une enquête en milieu scolaire, portant sur 1 369 enfants de 8-10 ans, une diminution significative du DEM50 et du DEM75 a été observée chez les enfants avec symptômes d'asthme, comparés aux enfants sans symptômes, alors que le VEMS n'était pas significativement différent [3]. Par ailleurs, on sait depuis de nombreuses années que les enfants ayant des antécédents d'asthme avant 10 ans ont une diminution persistante du DEM50 après cet âge, même en l'absence de symptômes persistants. Dans l'étude rapportée par Nakadate et Kawaga auprès de 325 enfants âgés de 8 à 10 ans et suivis pendant 4 ans, les DEM50 et DEM25 étaient significativement abaissés chez les enfants ayant eu un diagnostic d'asthme, y compris dans le sous-groupe d'enfants

qui étaient restés asymptomatiques durant les 4 ans de l'étude [4].

- **L'asthme pédiatrique s'accompagne d'une atteinte des voies aériennes distales qui se manifeste par des symptômes respiratoires, cette atteinte persistant après que ces derniers aient disparu.**

Facteurs associés à l'atteinte des voies aériennes distales dans l'asthme de l'enfant

Âge des premiers symptômes

L'atteinte persistante des voies aériennes distales semble d'autant plus importante que le début des symptômes est précoce, et l'asthme ancien. Berhane et coll. ont analysé les données de 2 277 enfants âgés de 9 à 13 ans et qui avaient eu au moins 2 EFR sur une période de 4 ans [5]. Les résultats fournissent deux types d'informations. D'une part, l'altération des VAD augmente avec l'ancienneté et la durée d'évolution de l'asthme. Ainsi, un asthme de plus de 6 ans s'accompagnait d'un déficit significatif, chez le garçon et chez la fille, du DEM25-75 (- 7 % et - 9 %, respectivement) et du DEM75 (- 8 % et -14 %, respectivement). De même, un diagnostic d'asthme avant l'âge de 3 ans était associé au déficit ventilatoire le plus important sur le DEM25-75 (- 19 % chez le garçon et - 15 % chez la fille) et sur le DEM75 (- 23 % chez les garçons et les filles). Dans tous les cas, le déficit sur les débits périphériques était plus important que celui des débits proximaux. D'autre part, l'altération des VAD s'accroît avec l'âge, essentiellement chez le garçon.

Entre 1980 et 1984, 1 246 nouveau-nés ont été inclus dans la cohorte de Tucson, Arizona. L'objectif initial était d'évaluer les relations possibles entre un certain nombre de facteurs de risque, les infections respiratoires basses et l'histoire naturelle de l'asthme. Les données environnementales, génétiques et familiales ont été recueillies. Les nouveau-nés ont été suivis prospectivement sur le plan clinique, allergologique, immunologique et fonctionnel respiratoire. Cette cohorte prospective a été la première à inclure des enfants non sélectionnés par leur terrain atopique. Elle a permis de mieux préciser l'histoire naturelle et l'hétérogénéité de l'asthme du petit enfant. Les données obtenues confirment que les épisodes sifflants du nourrisson, qu'ils soient transitoires ou non, s'accompagnent d'une atteinte significative et durable des voies aériennes distales [6]. Dans cette cohorte, l'évaluation fonctionnelle respiratoire à 16 ans d'enfants suivis depuis la naissance a montré qu'une diminution des débits distaux était observée en cas de manifestations sifflantes dans les 3 premières années de vies, transitoires ou non, alors que les fonctions respiratoires restent normales chez les enfants ayant débuté un asthme après 3 ans. Ces altérations liées aux manifestations précoces peuvent être objectivées

facilement dès l'âge de 5 ans [7, 8]. L'atteinte fonctionnelle semble en fait se constituer très précocement, puisque nous avons montré que le degré d'obstruction des voies aériennes mesuré à 16 mois chez des nourrissons considérés comme asthmatiques, car ayant présenté au moins 3 épisodes sifflants, était très significativement corrélé aux mesures de résistance des voies aériennes obtenues à 9 ans chez ces mêmes enfants [9]. Le phénomène de « couloir » fonctionnel, qui avait été particulièrement démontré entre 9 ans et 26 ans [10, 11], semble donc avoir son origine dès les premières années de vie.

Outre la précocité des manifestations sifflantes, plusieurs autres facteurs semblent favoriser l'atteinte des voies aériennes distales chez l'enfant.

Atopie

Le rôle de l'atopie a été particulièrement bien évalué par Illi et coll. [12] à partir des données de la German Multicentre Allergy Study. Cette cohorte prospective a inclus 1 314 nouveau-nés : 499 à risque d'atopie, sélectionnés en raison d'une élévation des IgE du sang du cordon et/ou la présence d'au moins 2 membres de la famille atopiques, et 815 nouveau-nés non à risque. Les enfants ont eu un suivi régulier sur le plan allergologique dès la première année de vie et un suivi des fonctions respiratoires à partir de l'âge de 7 ans. Le niveau d'exposition allergénique aux acariens et au chat a été évalué à 6 et 18 mois puis tous les ans jusqu'à 5 ans dans la poussière recueillie au domicile. Un dosage d'IgE spécifiques (œuf, lait, chat, chien, *Dermatophagoides pteronyssinus*, pollen) a été régulièrement réalisé entre 1 et 7 ans, l'atopie étant définie par la présence d'IgE spécifiques supérieures ou égales à 0,35 kU/L. Les résultats montrent clairement le rôle pénalisant de l'atopie et du niveau d'exposition allergénique sur la fonction ventilatoire en général et sur les VAD en particulier. Lorsque les enfants étaient stratifiés à l'âge de 5-7 ans en trois sous-groupes, absence de sifflement, présence de sifflement sans atopie et présence de sifflement avec atopie, il apparaissait une diminution significative des indices de fonction des voies aériennes distales dans le groupe atopique. Comme pour les symptômes, la précocité de la sensibilisation allergénique, avant 3 ans, est associée à un impact négatif sur les mesures fonctionnelles distales à 7, 10 et 13 ans alors qu'une sensibilisation plus tardive, à 5 ans, s'avère sans effet. Lorsque les enfants étaient stratifiés selon l'existence ou non d'une sensibilisation avant 3 ans et le niveau d'exposition allergénique, une forte exposition à l'allergène responsable de la sensibilisation aggravait également le degré d'atteinte des VAD.

Tabagisme passif

Le tabagisme passif a également été impliqué. Le tabagisme passif *in utero*, et non le tabagisme passif post-natal, est le plus constamment associé à une atteinte durable des

voies aériennes distales. Cet effet est observé chez tous les enfants dont la mère a fumé durant sa grossesse, mais est aggravé en cas de symptômes précoces d'asthme. Ainsi, dans le travail de Gilliland et coll. [13], les données de près de 6 000 enfants âgés de 7 à 18 ans ont été analysées. Dix-neuf pour cent (1 071/5 933) avaient été exposés à un tabagisme *in utero*. Dix-sept pour cent (1 001/5 933) avaient un asthme qui avait débuté pour la moitié avant 5 ans et pour l'autre après cet âge. Les auteurs montrent que si le tabagisme *in utero* altère les fonctions respiratoires, en particulier les VAD, c'est dans le groupe d'enfants dont l'asthme était apparu avant 5 ans que l'atteinte était la plus importante. En effet, en cas d'exposition au tabagisme *in utero* seule, la diminution du DEM25-75 était de 29,7 % chez le garçon et de 26,6 % chez la fille lorsque l'asthme avait débuté avant 5 ans alors qu'elle n'était que de 3,3 et 6 % respectivement si l'asthme avait débuté après 5 ans. Pour les auteurs, l'exposition au tabagisme *in utero* et l'asthme à début précoce sont associés de façon synergique à un déficit persistant de la fonction respiratoire. Par ailleurs en cas d'asthme précoce, cet effet délétère persiste et s'accroît dans le temps. L'exposition *in utero* au tabac aurait donc un double effet : atteinte directe sur la croissance des voies aériennes, et prédisposition aux atteintes postnatales précoces associées à l'asthme que nous avons détaillées plus haut. L'importance des facteurs anténataux dans la croissance postnatale des voies aériennes, distales ou proximales, a été récemment affirmée par la démonstration d'une étroite corrélation entre les valeurs fonctionnelles obtenues à 2 mois de vie et les mesures à 22 ans [14]. Il n'est pas exclu que des facteurs génétiques contribuent également à ce lien. Toutefois, en cas de grande prématurité, il ne semble pas y avoir de « rattrapage » optimal de la croissance attendue *in utero*, les enfants gardant à l'adolescence une atteinte significative des voies aériennes distales [15].

Infections respiratoires basses

Parmi les agressions postnatales précoces susceptibles d'induire une altération fonctionnelle durable, les infections respiratoires basses répétées, sifflantes ou non, de la petite enfance ont été associées à une atteinte persistante à l'adolescence des voies aériennes distales. D'après Strope et coll., les enfants qui avaient rapporté au moins deux épisodes d'infections respiratoires basses avec sifflement avant 3 ans avaient un DEM25-75 et un DEM50 significativement plus bas que ceux qui n'avaient pas eu ou un seul épisode [16]. Cette atteinte est ici aussi plus marquée chez le garçon. L'impact des infections respiratoires sur la fonction respiratoire a également été souligné par Rappaport et coll. [17]. Dans ce travail en milieu scolaire, 1 103 enfants ont eu deux explorations fonctionnelles à 4 mois d'intervalle. Les enfants exempts d'infection respiratoire lors de la première spirométrie, mais présentant une infection respiratoire lors de la deuxième spirométrie, avaient, par rapport aux enfants

exempts d'infection lors des deux spirométries, une diminution globale de leur fonction respiratoire prédominant sur les débits périphériques (chute moyenne de 3,5 % du DEM25-75 et de 5,1 % du DEM75). La chute moyenne du DEM25-75 en rapport avec un épisode infectieux respiratoire était significativement plus importante chez les enfants atteints de rhinite allergique ou d'asthme. C'est chez les enfants ayant un asthme persistant symptomatique et qui avaient eu un épisode infectieux respiratoire dans l'intervalle que la diminution du DEM25-75 et du DEM25 était la plus prononcée (-18 % et - 22 %, respectivement).

Hyperréactivité bronchique

Il est en fait très probable que ces différents facteurs contribuent à un processus précoce de remodelage des voies aériennes. Un des témoins de ce processus est la persistance d'une hyperréactivité bronchique malgré une apparente rémission symptomatique [18]. Nous avons ainsi montré que les nourrissons asthmatiques gardaient une hyperréactivité bronchique (HRB), indépendamment de leur devenir symptomatique [9]. Nous avons également montré que l'HRB précoce, à 16 mois, était prédictive des fonctions respiratoires mesurées à 9 ans, ou encore que l'HRB mesurée à 5 ans était un facteur prédictif de la croissance des fonctions respiratoires entre 5 ans et 9 ans, indépendamment des symptômes ou du degré d'obstruction observés au même âge [9]. Il est également démontré chez l'enfant asthmatique qu'il existe un lien direct entre le degré d'hyperréactivité bronchique et la diminution des paramètres fonctionnels reflétant l'atteinte distale [19].

- **L'atteinte persistante des voies aériennes distales semble d'autant plus importante que le début des symptômes est précoce, et l'asthme ancien.**
- **Le déficit prédomine sur les débits périphériques qui sont plus altérés que les débits proximaux.**
- **L'atopie majeure l'altération respiratoire, notamment au niveau des VAD, et là encore d'autant plus qu'elle est précoce.**
- **Le tabagisme passif, surtout *in utero*, majeure l'atteinte des voies aériennes.**
- **Les infections respiratoires basses altèrent la fonction respiratoire, surtout pour les débits périphériques.**
- **L'hyperréactivité bronchique persiste malgré la disparition des symptômes.**

Effet des traitements sur l'atteinte des voies aériennes distales chez l'enfant asthmatique

L'impact des traitements sur les altérations précoces des voies aériennes distales reste difficile à évaluer. Les doses de corticoïdes inhalés qui permettent une normalisation du

VEMS chez l'enfant n'assurent pas parallèlement le même degré d'amélioration des voies aériennes distales. Au cours d'un suivi de 3 ans, avec randomisation budésonide 400 µg/j vs placebo chez 54 enfants asthmatiques 7-16 ans, une normalisation est obtenue pour le VEMS, mais pas pour le DEM25-75 % [20, 21]. Cette observation pourrait être expliquée par deux mécanismes, éventuellement associés. D'une part, les phénomènes précoces de remodelage distal chez l'enfant, discutés plus haut, pourraient expliquer l'apparente inefficacité des corticoïdes inhalés. D'autre part, les doses de corticoïdes inhalés nécessaires à un effet optimal au niveau des VAD ne seraient pas atteintes, notamment du fait de systèmes d'inhalation classiques qui utilisent des aérosols doseurs avec des particules dont la taille ne permet pas une délivrance optimale des médicaments au niveau des voies aériennes distales de l'enfant [22]. En faveur de cette dernière hypothèse, une étude récente démontre que si les fonctions des voies aériennes distales chez l'enfant asthmatique ne sont pas améliorées par une corticothérapie inhalée classique, elles peuvent l'être par un traitement oral par le montelukast, suggérant ainsi que l'accès du médicament à son site d'action est un élément essentiel du succès thérapeutique [21].

• **Les corticoïdes inhalés sont moins efficaces au niveau distal, peut-être du fait d'une plus faible biodisponibilité.**

Conclusion

En conclusion, l'asthme chez l'enfant s'accompagne d'une atteinte significative des VAD. Les études de cohorte montrent que cette atteinte distale est d'autant plus importante que l'asthme a été précoce, préscolaire et/ou qu'il se prolonge. Elle peut également persister après la disparition des symptômes cliniques. Ces études ont également permis d'identifier un certain nombre de facteurs défavorables tels que le tabagisme passif *in utero*, une sensibilisation allergénique précoce et persistante à un niveau élevé, une hyper-réactivité bronchique persistante. L'implication clinique de l'atteinte des voies aériennes distales est difficile à évaluer. Cette atteinte semble peu accessible à un traitement inhalé conventionnel de type corticoïde inhalé.

À RETENIR

- Le DEM50 et le DEM25-75, plus sensibles que le VEMS, sont bien corrélés entre eux.
- Ils reflètent les mêmes mécanismes d'atteinte fonctionnelle et l'atteinte distale mesurée par tomodynamométrie chez l'enfant.

- L'asthme de l'enfant se caractérise par une atteinte persistante des voies aériennes distales.
- Chez l'enfant, l'atteinte des voies aériennes distales est d'autant plus marquée que les sifflements sont précoces et qu'il s'y associe les facteurs suivants : atopie précoce, tabagisme passif *in utero*, infections respiratoires basses, hyperréactivité bronchique
- Les corticoïdes inhalés peuvent normaliser le VEMS avec persistance d'une atteinte des voies aériennes distales

Références

- 1 Bar-Yishay E, Amirav I, Goldberg S : Comparison of maximal mid-expiratory flow rate and forced expiratory flow at 50% of vital capacity in children. *Chest* 2003 ; 123 : 731-5.
- 2 Jain N, Covar RA, Gleason MC, Newell JD, Jr., Gelfand EW, Spahn JD : Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2005 ; 40 : 211-8.
- 3 Mostgaard G, Siersted HC, Hansen HS, Hyldebrandt N, Oxhøj H : Reduced forced expiratory flow in schoolchildren with respiratory symptoms: the Odense Schoolchild Study. *Respir Med* 1997 ; 91 : 443-8.
- 4 Nakadate T, Kagawa J : Pulmonary function development in children with past history of asthma. *J Epidemiol Community Health* 1992 ; 46 : 437-42.
- 5 Berhane K, McConnell R, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, London SJ, Rappaport E, Margolis HG, Peters JM : Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1723-30.
- 6 Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Gilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD : Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life : follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 1253-8.
- 7 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.
- 8 Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A : Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 231-7.
- 9 Delacourt C, Benoist MR, Le Bourgeois M, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J, Scheinmann P : Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma. *PLoS ONE* 2007 ; 2 : e1180.
- 10 Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, Sears MR : Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio : a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1480-8.
- 11 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.
- 12 Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U : Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006 ; 368 : 763-70.

- 13 Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM : Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 917-24.
- 14 Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD : Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years : a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007 ; 370 : 758-64.
- 15 Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO : Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 135-8.
- 16 Strobe GL, Stewart PW, Henderson FW, Ivins SS, Stedman HC, Henry MM. Lung function in school-age children who had mild lower respiratory illnesses in early childhood. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 655-62.
- 17 Rappaport EB, Gilliland FD, Linn WS, Gauderman WJ : Impact of respiratory illness on expiratory flow rates in normal, asthmatic, and allergic children. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 34 : 112-21.
- 18 Cockcroft DW, Davis BE : Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 551-9 ; quiz 560-1.
- 19 Yang E, Kim W, Kwon BC, Choi SY, Sohn MH, Kim KE : Relationship among pulmonary function, bronchial hyperresponsiveness, and atopy in children with clinically stable asthma. *Lung* 2006 ; 184 : 73-9.
- 20 Merkus PJ, van Pelt W, van Houwelingen JC, van Essen-Zandvliet LE, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Quanjer PH : Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 861-8.
- 21 Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P : A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007 ; 20 : 691-700.
- 22 Schuepp KG, Straub D, Moller A, Wildhaber JH : Deposition of aerosols in infants and children. *J Aerosol Med* 2004 ; 17 : 153-6.