



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Épidémiologie de l'asthme grave

D. CHARPIN, N. BOUAZIZ

RÉSUMÉ

La fréquence de l'asthme grave peut être appréciée au travers des statistiques de mortalité, d'hospitalisation et des enquêtes épidémiologiques. Les facteurs de risque d'asthme grave, souvent intriqués, concernent le patient lui-même (âge, niveau socio-économique, déni de la maladie, dépression, gravité propre de la maladie), son environnement (événements de la vie, allergènes, infections virales et microbiennes, pollution atmosphérique, tabagisme) et le système de santé (accès aux soins, qualité de la prise en charge médicale). La responsabilité de la plupart de ces facteurs n'est connue qu'à partir d'observations isolées ou de courtes séries. Leur meilleure connaissance pourrait permettre une meilleure prise en charge à l'échelon individuel.

MOTS-CLÉS : Asthme – Épidémiologie.

SUMMARY

Epidemiology of severe asthma. – Prevalence of severe acute asthma can be evaluated through mortality statistics, hospitalization rates and epidemiological studies. Risk factors include personal characteristics (age, socio-economic status, disease denial, depression, medical features associated with increased severity), environment factors as life events and exposure to specific (allergens) and as non-specific factors (viral or microbial infections, passive smoking, air pollutants) and the health care system (care delivery, quality of medical management). Such factors are inter-related. Their knowledge should allow a better management leading to a lower incidence of severe acute asthma attacks.

KEY-WORDS : Asthma – Epidemiology.

INTRODUCTION

Malgré l'amélioration constante de l'efficacité et de la tolérance des thérapeutiques anti-asthmiques, on a observé durant ces dernières années une augmentation des crises d'asthme graves, se traduisant par une augmentation des taux d'hospitalisation [48] et même des taux de mortalité chez les asthmatiques les plus jeunes [75]. Cette constatation amène à conclure que la qualité du médicament n'est qu'un des éléments du succès de la prise en charge de l'asthme et, par-

tant, de la prévention des formes graves de la maladie. On perçoit bien qu'entre les symptômes du patient et le succès thérapeutique s'intercale toute une série d'étapes : perception et interprétation du symptôme, recours au système de soins, compréhension de la maladie et adhésion au traitement. Ce parcours va être par ailleurs puissamment influencé d'une part par l'histoire propre du sujet, sa situation dans la société et le regard qu'il porte sur la maladie, d'autre part par les événements extérieurs auxquels le sujet va être exposé et qu'il va ressentir et intégrer en fonction de sa personnalité.

Service de Pneumologie-allergologie, Hôpital Nord, 13915 MARSEILLE Cedex 20.

Tirés à part : Pr D. Charpin (même adresse).

CHARPIN D., BOUAZIZ N. – Épidémiologie de l'asthme grave.
Rev. fr. Allergol., 1997, 37 (3), 297-302.

FRÉQUENCE DE L'ASTHME AIGU GRAVE

On peut s'appuyer pour l'approcher sur un certain nombre d'indicateurs sanitaires :

Mortalité par asthme

En France, les statistiques officielles de mortalité font état d'environ 2 000 décès annuels. Ces décès concernent essentiellement des sujets âgés ou très âgés, ce qui ne concorde pas avec l'expérience clinique. On a pu montrer chez le sujet âgé, une surestimation de l'ordre de 50 p. cent du nombre de décès imputables à l'asthme. Au contraire, chez le sujet jeune, le taux de mortalité par asthme est sous-estimé d'un facteur 3. Par ailleurs, c'est chez le sujet jeune que la mortalité officiellement rapportée à l'asthme augmente le plus rapidement.

Hospitalisations pour asthme

Les taux d'hospitalisations pour asthme varient grandement en fonction de l'âge, du niveau socio-économique et du pays considéré. De nombreuses études réalisées dans les pays développés mettent en évidence une augmentation de ce taux au cours des dernières décennies. Cette évolution pourrait être liée d'une part à une sévérité accrue des crises, d'autre part et surtout à un recours plus facile aux services d'urgence et d'hospitalisation.

Enquêtes épidémiologiques

En France, l'enquête ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), réalisée par les centres de Bordeaux, Marseille, Montpellier, Strasbourg et Villejuif, permet d'avoir une estimation de la fréquence de l'asthme grave grâce à la réponse à la question : « Vous est-il arrivé d'avoir une crise assez grave pour ne pas pouvoir dire plus de 2 à 3 mots à la suite ? ». Cette enquête a été réalisée en 1994 et 1995 auprès de 8 700 enfants âgés de 6 et 7 ans (questionnaire des parents) et 16 000 adolescents âgés de 13 et 14 ans (auto-questionnaire). Chez l'enfant, la fréquence de telles crises variait, selon le centre et le sexe, de 1,4 à 3,2 p. cent.

FACTEURS DE RISQUE DE L'ASTHME GRAVE

Caractéristiques individuelles

Niveau socio-économique

Les jeunes patients économiquement défavorisés présentent le plus de symptômes et utilisent peu les traitements de fond [75]. Ces patients ont

généralement des difficultés de communication interne familiale, une situation socio-économique modeste, des problèmes ethniques ou religieux, des difficultés linguistiques pour les étrangers. Ces facteurs peuvent entraver la mise en route ou la poursuite d'un traitement [44]. Les taux d'hospitalisation sont liés à la pauvreté, à des différences de prescription et de consommation des médicaments [49]. La zone géographique peut également engendrer des difficultés d'accès aux soins et au suivi médical [12]. Aux Etats-Unis, le décès par asthme est deux fois plus fréquent dans la population non caucasienne [23]. A Philadelphie, le décès est le plus souvent retrouvé dans la population noire, hispanique et chez les personnes présentant des revenus faibles [31, 40]. En Nouvelle-Zélande, il touche le plus souvent les populations Maori et Polynésienne [63].

Déni de la maladie

La minimisation ou la négation de la maladie de la part du patient et/ou de sa famille, peuvent être considérées comme des facteurs prédisposants à la mort par asthme [29, 54]. Des études [11, 67] montrent que la perspective d'un traitement à vie, le manque d'auto-évaluation de la maladie, la prise médicamenteuse excessive et aléatoire, le changement fréquent de médecin, la rupture du traitement peuvent constituer une barrière à l'acquisition d'une auto-gestion efficace. Cushley et coll [18] suggèrent que 60 à 80 p. cent des patients qui décèdent à leur domicile ont sous-estimé la gravité de leur crise.

Dépression

Chez les enfants, on retrouve le plus souvent des anomalies comportementales (autisme, hyperkinésie, agressivité) [46]. Strunk et coll. [67] ont comparé les caractéristiques individuelles d'enfants morts par asthme à celles de sujets contrôles (asthme stable). Chez les premiers, on retrouve des symptômes dépressifs importants, refus et observance insuffisante du traitement, conflits familiaux et support familial non adéquat. Miller [46] a étudié les caractéristiques d'enfants présentant un asthme sévère. Ces enfants présentaient le plus souvent des perturbations émotionnelles, du comportement, et de l'humeur.

De plus, ils sont incapables de participer aux activités scolaires et sociales, ainsi qu'aux activités sportives. Knapp et coll. [39] ont rapporté le cas d'un homme de 33 ans mort par asthme, chez lequel, le désespoir et la résignation auraient joué un rôle important. Tietz et coll. [71] ont rapporté des cas où une forte anxiété serait le mécanisme principal ayant provoqué le décès par asthme. La

mauvaise utilisation des médicaments asthmatiques pourrait constituer un acte intentionnel, ou une tentative de suicide [67, 78].

Gravité propre de la maladie

L'étude de Kikuchi et coll. [38] révèle que la mauvaise perception de l'obstruction bronchique constitue un facteur de risque de crise grave. Ulrik et coll. [72] montrent que la diminution de la fonction pulmonaire est plus importante chez les patients présentant un asthme intrinsèque que chez ceux présentant un asthme extrinsèque. Il est communément admis que l'existence d'une polyposé naso-sinusienne, surtout si elle est associée à une intolérance à l'aspirine, implique une gravité accrue de l'asthme. Toutefois, la littérature internationale sur ce sujet est particulièrement pauvre.

Influence de l'environnement

Événements de la vie

Les événements de la vie impliqués sont négatifs (deuil, perte d'emploi, conflits familiaux, etc.) ou heureux. D'après Hyland [33], les changements de l'humeur, des attitudes personnelles ou envers les autres constituent des facteurs de risque non négligeables. L'étude de Strunk et coll. [67] met en exergue, outre l'indifférence vis-à-vis des symptômes, les conflits entre les parents et/ou les professionnels de la santé quant à la gestion médicale. Il y a d'autres facteurs de risque tels que les pertes (divorce ou mort dans la famille) [44], maladie grave, problèmes d'emploi ou difficultés financières, mésentente parentale, absence d'un ou des deux parents naturels à la maison, maladie familiale chronique, dépression de la mère, importance de la fratrie [8]. Tous ces facteurs peuvent également contribuer à l'augmentation du nombre des consultations et des admissions à l'hôpital.

Allergènes

- *Pneumallergènes*

Les variations géographiques ou saisonnières des taux de consultations, d'hospitalisation et de mort dans l'asthme pourraient être en relation avec les facteurs de risque allergiques ou climatiques [74]. Celenza et coll. [14] suggèrent une relation entre les teneurs en pollens et les admissions à l'hôpital. Reid et coll. [58] montrent une relation entre les admissions aux urgences et les comptes polliniques de graminées. Targonski et coll. [68] montrent une relation entre l'exposition aux spores de moisissures ($\geq 1\ 000$ spores/m³) et mortalité par asthme. O'Hollaren et coll. [53] sug-

gèrent qu'une exposition à *Alternaria alternata* représenterait un facteur de risque pour le déclenchement d'un arrêt respiratoire chez les enfants et les jeunes adultes asthmatiques.

- *Allergènes et additifs alimentaires*

Fries [28] a montré que l'ingestion d'arachide était responsable de prurit oculaire et nasal, rhinorrhée, éternuement, œdème laryngé, toux, sifflements thoraciques, et crises d'asthme violentes. Bousquet et coll. [9] ont rapporté un cas suspect de sensibilité au sulfite (mort après ingestion de vin).

Agresseurs professionnels

Fabbri et coll [24] ont rapporté le cas d'un peintre de 43 ans mort sur son lieu de travail d'une crise d'asthme sévère, à la suite d'une exposition au toluène diisocyanate [TDI]. Romano et coll. [60] ont également décrit l'observation d'un homme de 38 ans mort à la suite d'une obstruction ventilatoire sévère, suivie d'une hypotension artérielle et d'une urticaire. Cet homme a réalisé pendant trois ans des pesées de teintures au bromoacrylamidique. Le cas d'un garagiste mort après utilisation de deux peintures au polyuréthane a été récemment rapporté [4].

Infections virales et microbiennes

Les infections virales seraient responsables de l'aggravation de l'asthme chez des sujets présentant un asthme bénin ou sévère, pouvant même conduire à une admission à l'hôpital [36]. Dans leur étude sur les caractéristiques et les causes de la mort, Bousquet et coll. [9] suggèrent la présence d'infections probablement virales. Il y a quelques années, la responsabilité des infections virales dans l'asthme n'était pas clairement établie à cause du manque de sensibilité et de maîtrise des méthodes de détection. Actuellement, le rôle joué par l'infection virale est clairement démontré, en particulier chez l'enfant grâce aux méthodes traditionnelles telles que sérologie virale, immunofluorescence directe et indirecte [37], fluorescence et test de fixation du complément [65], examen cyto bactériologique des crachats, culture sur milieu spécifique à partir d'un écouvillonnage pharyngé, mais aussi du fait de l'apport de nouvelles méthodes : PCR [37] (réaction de polymérisation en chaîne), cytologie quantitative [55], culture rapide avec détection des antigènes précoces sur prélèvement nasal, culture virale à partir d'un prélèvement de la gorge et détection d'antigènes viraux à partir du liquide naso-pharyngé aspiré [37, 61], etc. Chez les enfants, les virus susceptibles de provoquer une aggravation

de l'asthme sont par ordre d'importance décroissante les rhinovirus [37, 47], coronavirus [37, 45], influenzae B [47], VRS [37, 47], parainfluenzae, influenzae A [47]. Chez les enfants âgés de 18 mois à 6 ans, les infections des voies aériennes supérieures sont les premiers responsables des crises d'asthme [42]. Johnston et coll. [37] suggèrent que 85 p. cent des crises d'asthme seraient en relation avec les infections virales des voies respiratoires hautes et basses chez des enfants scolarisés, mais cette étude est limitée par l'absence de groupe témoin. Dales et coll. [19] montrent qu'en automne, chez les enfants d'âge préscolaire, l'augmentation de la morbidité asthmatique est due aux infections virales respiratoires. La majorité des études montre qu'au fur et à mesure que l'enfant grandit, le rôle des infections virales dans l'aggravation de l'asthme tend à diminuer. Chez les adultes, l'asthme infectieux n'est pas facilement défini [47]. Les virus les plus fréquemment mis en évidence sont les rhinovirus, coronavirus, *Chlamydiae pneumoniae* [2, 52], influenzae B et VRS, parainfluenzae [2, 52, 55] et *Mycoplasma pneumoniae* [55]. L'étude de Sokhandan et coll. [65] montre que l'exacerbation de l'asthme chez les adultes admis aux urgences, n'est pas essentiellement due aux virus. Nicholson et coll. [52] retrouvent par contre un facteur déclenchant viral dans 44 p. cent des épisodes d'exacerbations avec chute du débit de pointe ≥ 50 l/min. Les infections bactériennes auraient un rôle mineur [52].

Pollution atmosphérique

Les études sur la pollution atmosphérique sont réalisées grâce à deux méthodologies différentes. Les études écologiques étudient la relation entre les statistiques sanitaires (nombre de consultations, d'hospitalisations, consommation médicamenteuse) dans une zone géographique et le taux de pollution dans la même zone. Les études écologiques réalisées jusqu'à présent ont généralement mis en relation les admissions aux urgences pour asthme et SO₂ [7, 15, 43, 73], SO₄ [7, 70], NO₂ [13], fumées noires [3, 7], O₃ [3, 56, 70] et pollution particulaire [62, 73]. En période polluée, la fréquence des symptômes asthmatiques est accrue de 20 à 50 p. cent [57] d'après les études écologiques. Les études de panel consistent en un suivi au jour le jour (journal de bord, débitmètre de pointe), de l'état respiratoire d'un groupe de sujets en fonction des variations de la pollution. Les études de panels réalisées mettent en évidence une relation entre crise d'asthme et SO₂ [14, 25], O₃ [20, 41], fumées noires [25, 27], NO₂ [41, 50], oxydants photochimiques [77] et particules en suspension [59, 77]. Le risque relatif mis en évidence par les études multicentriques récentes atteint 2,5 à 3,0.

Tabagisme

Gortmaker et coll. [30] ont démontré que les enfants exposés au tabagisme passif de leurs parents présentaient un risque augmenté de crise d'asthme. Weitzman et coll. [76] montrent une association entre tabagisme maternel et augmentation du nombre d'hospitalisations et risque d'asthme grave. Evans et coll. [22] mettent en évidence chez les enfants une association entre tabagisme passif et admissions aux urgences. Chez les adultes, Jindal et coll. [34] montrent que l'exposition à un environnement tabagique était responsable de l'augmentation du taux d'admission aux urgences, des épisodes aigus, des absences de travail (plus de deux semaines), des besoins médicalement et des complications des crises.

Médicaments

L'étude cas-témoin de Cranes et coll [17] publiée en 1989 suggérait que l'inhalation d'un bêta-stimulant, le fénotérol, était responsable de l'épidémie de décès survenue en Nouvelle-Zélande au cours des années 80. Sears et coll. en 1990 [66] apportaient des arguments en faveur d'un effet délétère de tous les bêta-stimulants (effet de classe). Mullen et coll. [51], ont montré grâce à une méta-analyse qu'il n'y a pas d'association entre l'administration de β_2 -stimulants en aérosol-doseurs ou per os et la mort par asthme. En revanche, il existe une relation faiblement significative entre mortalité et β_2 -stimulants en nébulisation, surtout dans les asthmes sévères. Concernant le salmétérol, certaines observations cliniques suggèrent son implication dans la survenue des crises graves [26] mais les études synthétiques de pharmacovigilance n'aboutissent pas aux mêmes conclusions [1].

SOCIÉTÉ

Système de soins et rôle du médecin

Le dysfonctionnement du système de soins pourrait être impliqué dans la majorité des décès par asthme. Strunk et coll [67] montrent que les facteurs médicaux présentant un risque (décès) pour l'asthme sont : la prise en charge non adaptée à l'âge chez les enfants et la négligence des symptômes de l'asthme. L'épidémie de mort en Nouvelle-Zélande dans les années 80 était probablement due à une possibilité d'auto-prescription sans contrôle de bêta-stimulants en nébulisation [17, 64]. Bousquet et coll. [9] montrent qu'une mauvaise organisation des secours, le délai d'appel, l'incapacité de perception ou d'interprétation des symptômes d'asthme, l'absence de protocole indiquant où et comment appeler de l'aide

[31] pouvaient constituer des facteurs de risque pour un asthme grave. Pour traiter leur asthme, certains patients font appel à d'autres moyens que la médecine classique, tels que l'acupuncture et l'homéopathie. Bousquet et coll. [9] rapportent le cas d'une femme décédée à l'âge de 44 ans, après son admission à l'hôpital. Elle était traitée par acupuncture et homéopathie. Elle refusait la corticothérapie au long cours qui lui était proposée. Fritz [29] montre que la mauvaise observance peut être le résultat d'une ordonnance impossible à suivre (prise médicamenteuse trop fréquente), d'une sous-évaluation de la maladie, d'un traitement (contraintes de temps et d'énergie, telles que la durée de préparation et de prise des traitements, utilisation de matériels spécifiques, rituel des prises médicamenteuses) [32], patient mal informé sur son asthme [29]. Johnson et coll. [35] suggèrent que le défaut d'appréciation du degré de sévérité de l'asthme, la rapidité de progression dans la sévérité des attaques et une mauvaise gestion des crises peuvent être responsables des décès par asthme. La responsabilité des médecins est également à prendre en considération. Il a été établi que les retards diagnostiques [16], une sous-estimation de la gravité de la crise par le médecin [9, 32], le sous-traitement [32], un traitement inadapté [9] parfois même insuffisant [35] peu-

vent constituer des facteurs de risque conduisant au décès par asthme. La relation malade-médecin (langage non adapté à l'âge et/ou à la personnalité du patient) peut constituer un risque car elle peut être responsable d'une mauvaise observance [29, 44]. Il y a également le problème des conflits entre les parents des patients ou les patients eux-mêmes et le personnel hospitalier quant à la gestion de l'asthme [67]. Une arrivée retardée aux urgences est retrouvée dans la majorité des cas d'asthmes aigus graves [6].

Contraintes de la vie quotidienne

Les contraintes de la vie quotidienne peuvent parfois entraver la mise en route ou la prise régulière d'un traitement. La prise de corticoïdes peut déclencher chez l'adolescent un retard pubertaire ou de croissance. Par conséquent, il abandonnera parfois ce traitement pour ne conserver qu'un traitement au coup par coup par les bêta-stimulants [29, 44]. La non-accessibilité de l'adolescent à certaines conduites des jeunes de son âge telles que tabagisme, activité à risque (sports demandant une certaine endurance), utilisation de médicaments soulignant sa différence peut l'amener à abandonner son traitement [29, 44].

RÉFÉRENCES

1. AAAAI Committee on Drugs. – Safety and appropriate use of salmeterol in the treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 475-480.
2. Allegra L., Blasi F., Centanni S. et coll. – Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamydia pneumoniae infection. *Eur. Respir. J.*, 1994, 12, 2165-2168.
3. Anderson H.R., Ponce de Leon A., Bland J.M. et coll. – Air pollution and daily mortality in London, 1987-92. *Br. Med. J.*, 1996, 312, 665-669.
4. Anonymous. – Incident reports: car paint death. *Toxic Substances Bulletin*, December 1985, 4, 7.
5. Asthma. – A follow-up statement from an international paediatric asthma consensus group. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 240-248.
6. Barriot P., Riou B. – Prevention of fatal asthma. *Chest.*, 1987, 92, 460-466.
7. Bates D.V., Baker-Anderson M., Sizto R. – Asthma attack periodicity: a study of hospital emergency visits in Vancouver. *Environ Res.*, 1990, 51, 51-70.
8. Beautrais A.L., Fergusson D.M., Shannon F.T. – Life events and childhood morbidity. A prospective study. *Pediatrics*, 1982, 70, 935-940.
9. Bousquet J., Hatton F., Godard P. et coll. – Asthma mortality in France. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80, 389-394.
10. Campbell D.A., McLennan G., Coates J.R. et coll. – A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attacks in South Australia. *Eur. Respir. J.*, 1994, 7, 490-497.
11. Campbell D.A., Yellowless P.M., McLennan G. et coll. – Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax*, 1995, 50, 254-259.
12. Carr W., Zeitel L., Weiss K.B. – Variations in asthma hospitalizations and deaths in New York. *Am. J. Public Health.*, 1992, 82, 59-65.
13. Castellague J., Sunyer J., Saez M. et coll. – Short-term association between air pollution and emergency room visits for asthma in Barcelona. *Thorax.*, 1995, 50, 1051-1056.
14. Celenza A., Fothergill J., Kupek E. et coll. – Thunderstorm associated asthma: a detailed analysis of environmental factors. *Br. Med. J.*, 1996, 312, 604-607.
15. Chailleux E., Guyon C., Taddei F. et coll. – Asthme et pollution atmosphérique: une étude des admissions à l'hôpital de Saint-Nazaire. *Rev. Mal. Respir.*, 1990, 7, 563-568.
16. Charlton I. – Delay in diagnosis of childhood asthma and its influence on respiratory consultations rates. *Arch. Dis. Child.*, 1991, 66, 633-635.
17. Cranes J., Pearce N., Flatt A. et coll. – Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: case-control study. *Lancet.*, 1989, i, 917-922.
18. Cushley M.J., Tattersfield A.E. – Sudden death in asthma: discussion paper. *J. R. Soc. Med.*, 1383, 76, 662.
19. Dales R.E., Schweitzer I., Toogood J.H., et coll. – Respiratory infections and autumn increase in asthma morbidity. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 72-77.
20. Delfino R.J., Coate B.D., Zeiger R.S. et coll. – Daily asthma severity in relation to personal ozone exposure and outdoor fungal spores. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 633-641.
21. Dutau G. – Asthme de l'enfant. *Rev. Pneumol. Clin.*, 1996, 52, 111-116.
22. Evans D., Levison M.J., Feldman C.H. et coll. – The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 135, 567-572.
23. Evans R.III, Mullally D.I., Wilson R.W. et coll. – National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. *Chest*, 1987, 91, 65S-73S.
24. Fabbri L.M., Danieli D., Crescioli S. et coll. – Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137, 1494-1498.
25. Fauroux B., Just J., Diakite B. et coll. – Longitudinal study of the relationship between air pollution and asthmatic attacks and symptoms in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 4, A281.

26. Finkelstein F.N. – Risks of salmeterol ? [letter]. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1314.
27. Forsberg B., Stjemborg N., Falk M. et coll. – Air pollution levels, meteorological conditions and asthma symptoms. *Eur. Respir. J.*, 1993, 6, 1109-1115.
28. Fries J.H. – Peanuts: allergic and other untoward reactions. *Allergy*, 1982, 48, 220-226.
29. Fritz G.K. – Psychological issues in assessing and managing asthma in children. *Clin. Rev. Allergy*, 1987, 5, 259-271.
30. Gortmaker S.L., Walker D.K., Jacobs F.H. et coll. – Parental smoking and the risk of childhood asthma. *Am. J. Publ. Health*, 1982, 72, 574-579.
31. Hanania N.A., David-Wang A., Kesten S. et coll. – Factors associated with emergency department dependence of patients with asthma. *Chest*, 1997, 111, 290-295.
32. Hill R.A., Standen P.J., Tattersfield A.E. – Asthma, wheezing, and school absence in primary schools. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 64, 246-251.
33. Hyland M.E., Finnis S., Irvine S.H. – A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *J. Psychosom. Res.*, 1991, 35, 99-110.
34. Jindal S.K., Gupta D., Singh A. – Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest*, 1994, 106, 746-749.
35. Johnson A.J., Nunn A.J., Somner A.R. et coll. – Circumstances of death from asthma. *Br. Med. J.*, 1984, 288, 1870-1872.
36. Johnston S.L. – Natural and experimental rhinovirus infections of the lower respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, S46-S52.
37. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et coll. – Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 years old children. *Br. Med. J.*, 1995, 30, 1225-1229.
38. Kikuchi Y., Okabe S., Tamura G. et coll. – Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1329-1334.
39. Knapp P., Mathe A., Vachon L. – *Psychosomatic aspects of bronchial asthma*. In: Weiss E., Segal M., eds. *Bronchial asthma: mechanisms and therapeutics*. Boston: Little, Brown and Co, 1976, 1055-1080.
40. Lang M.D., Polansky M. – Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1542-1546.
41. Lebowitz M.D., Collins L., Holberg C.J. – Time series analyses of respiratory responses to indoor and outdoor environmental phenomena. *Environ. Res.*, 1987, 43, 332-341.
42. Loftus B.G. – Clinical and immunological characteristics of preschool asthma. *Clin. Allergy*, 1986, 16, 251-257.
43. Marzin C., Le Moulllec Y., Ancelle T. et coll. – Asthme, pollution atmosphérique urbaine et météorologie. *Rev. Mal. Respir.*, 1993, 10, 229-235.
44. Mascia A., Frank S., Berkman A. et coll. – Mortality versus improvement in severe chronic asthma: Physiologic and psychologic factors. *Ann. Allergy*, 1989, 62, 311-317.
45. Mc Intosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S. et coll. – The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J. Pediatr.*, 1973, 82, 579-590.
46. Miller B.D. – Depression and asthma: a potentially lethal mixture. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80, 481-486.
47. Minor T.E., Dick E.C., Baker J.W. et coll. – Rhinovirus and influenza type A infections as precipitants of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1976, 113, 149-153.
48. Mitchell E., Bland J.M., Thompson J.M.D. – Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood. *Thorax*, 1994, 49, 33-36.
49. Mitchell E.A., Stewart A.W., Pattemore P.K. et coll. – Socioeconomic status in childhood asthma. *Int. J. Epidemiol.*, 1989, 18, 888-890.
50. Moseler M., Hendel-Kramer A., Karmaus V. et coll. – Effect of moderate NO₂ air pollution on the lung function of children with asthmatic symptoms. *Environ. Research*, 1994, 67, 109-124.
51. Mullen M.L., Mullen B., Carey M. – The association between beta-agonists use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA*, 1993, 270, 1842-1845.
52. Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C. – Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br. Med. J.*, 1993, 307, 982-986.
53. O'Hallaren M.T., Yunginger J.W., Offord K.P. et coll. – Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 359-363.
54. Parker S.R., Mellins R.B., Sogn D.D. – Asthma education: a national strategy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 140, 848-853.
55. Philit F., Etienne J., Calvet A. et coll. – Agents infectieux associés aux décompensations des bronchopathies chroniques obstructives et aux attaques d'asthme. *Rev. Mal. Respir.*, 1992, 9, 191-196.
56. Ponce de Leon A., Anderson H.R., Bland J.M. et coll. – Effects of air pollution on daily hospital admissions for respiratory disease in London between 1987-88 and 1991-92. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 1996, 50 (Suppl. 1), S63-S70.
57. Quenel Ph., Medina S., Pirard P. et coll. – Impact de la pollution atmosphérique sur la consommation de soins. *Poll. Atm.*, 1993, 1, 87-102.
58. Reid J.M., Moss B.R., Pi Hsu Y. et coll. – Seasonal asthma in northern California: Allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 590-600.
59. Rennick G.J., Jarman C.F. – Are children with asthma affected by smog ? *Med. J. Aust.*, 1992, 156, 837-841.
60. Romano C., Sulotto F., Pavan I. et coll. – A new case of occupational asthma from reactive dyes with severe anaphylactic response to the specific challenge. *Am J Indus Med.*, 1992, 21, 209-216.
61. Rossi O.V., Kinnula V.L., Tuokko H. et coll. – Respiratory viral and mycoplasma infections in patients hospitalized for acute asthma. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 1994, 49, 107-111.
62. Schwartz J., Slater D., Larson V.T. et coll. – Particulate air pollution and hospital emergency room visits for asthma in Seattle. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 826-831.
63. Sears M.R., Beaglehole R. – Asthma morbidity and mortality: New Zealand. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80, 383-388.
64. Sears M.R., Rea H.H., Fenwick J. et coll. – 75 deaths in asthmatics prescribed home nebulisers. *Br. Med. J.*, 1987, 294, 477-480.
65. Sokhandan M., McFadden E.R., Jr., Huang Y.T. et coll. – The contribution of respiratory viruses to severe exacerbations of asthma in adults. *Chest*, 1995, 107, 1570-1574.
66. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et coll. – Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*, 1990, 345, 41-44.
67. Strunk R.C., Mrazek D.A., Geri S. et coll. – Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood. *JAMA*, 1985, 254, 1193-1198.
68. Targonski V.P., Persky V.W., Ramekrishnan V. – Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 955-961.
69. Teboul J.L., Pariente R. – La prise en charge de l'asthme aigu grave de l'adulte. *La Presse Méd.*, 1995, 24, 1590-1593.
70. Thurston G.D., Ito K., Kinney P.L. et coll. – A multi-year study of air pollution and respiratory hospital admissions in three New York state metropolitan areas: results for 1988 and 1989 summers. *J. Environ. Epidemiol.*, 1992, 2, 429-450.
71. Tietz W., Kahlstrom E., Cardiff M. – Relationship of psychopathology to death in asthmatic adolescents. *J. Asthma Res.*, 1975, 12, 199-206.
72. Ulrik C.S., Backer V., Dirksen A. – A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma : factors important for the decline in lung function. *Thorax*, 1992, 47, 14-18.
73. Vigotti A.M., Rossi G., Bisanti L. et coll. – Short term effects of urban air pollution on respiratory health in Milan , Italy, 1980-89. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 1996, 50 (Suppl. 1), S71-S75.
74. Weiss K.B. – Seasonal trends in US asthma hospitalizations and mortality. *JAMA*, 1990, 263, 2323-2328.
75. Weiss K.B., Wagener D.K. – Changing patterns of asthma mortality: identifying target populations at high risk. *JAMA*, 1990, 264, 1683-1687.
76. Weitzman M., Gortmaker S., Klein Walker D. et coll. – Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics*, 1990, 85, 505-511.
77. Whittemore A.S., Korn E.L. – Asthma and air pollution in the Los Angeles area. *Am. J. Pub. Health*, 1980, 70, 687-696.
78. Wood D., Lecks H. – Deaths due to childhood asthma. *Clin. Pediatr.*, 1976, 15, 677-687.