



Asthme du petit enfant : facteurs prédictifs de sévérité et de persistance Analyse de 180 observations

Childhood asthma: factors predicting severity and persistence of symptoms

Salma Ben Ameer¹, Rim Belhadj¹, Sourour Yaich², Ines Maaloul¹, Jamel Damak², Thouraya Kammoun¹

1-Service de pédiatrie CHU Hédi Chaker SFAX / université de sfax ; faculté de médecine

2-Service de médecine préventive CHU Hédi Chaker SFAX / université de sfax ; faculté de médecine

RÉSUMÉ

Introduction: L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente en pédiatrie. Chez le jeune enfant, l'asthme suscite encore plusieurs interrogations et de multiples points sont encore débattus

Objectif : Nous proposons d'étudier chez des nourrissons siffleurs, les facteurs prédictifs de sévérité et de persistance des symptômes entre l'âge de 3 et 6 ans .

Méthodes : Notre étude est rétrospective à propos d'enfants asthmatiques âgés de moins de 36 mois et colligés durant la période (2007-2011). Nous avons précisé l'âge, le sexe, les antécédents d'atopie, l'environnement, les explorations allergologiques, la sévérité initiale de l'asthme, le traitement et le devenir respiratoire (entre l'âge de 3 et 6ans).

Résultats : Durant la période d'étude, 180 nourrissons ont été suivis pour asthme. Le sex-ratio était de 2,2. L'âge moyen de début des sifflements était de 6.6 mois. L'asthme était classé comme intermittent (21%), persistant léger à modéré (55.6%) et persistant sévère (22,2%). Un traitement de fond a été instauré chez 142 nourrissons (78,8%). Les tests cutanés réalisés chez 84 patients étaient positifs dans 32 %. Les facteurs associés à un asthme sévère dans notre étude étaient : le tabagisme passif, un âge précoce de début sifflements, le nombre d'hospitalisation pour exacerbation et l'existence d'un facteur aggravant. Les facteurs prédictifs de persistance des symptômes, étaient un âge précoce de début des sifflements ($p=0.017$), accouchement par césarienne (0.005), tabagisme passif ($p=0.001$) et des tests cutanés positifs ($p=0.019$)

Conclusion : La prédiction du devenir de l'asthme à l'échelon individuel reste incertaine. Cependant l'atopie et le tabagisme passif sont des indicateurs majeurs.

Mots clés : asthme, nourrisson; sévérité, persistance; atopie, tabagisme

ABSTRACT

Background: Asthma is the most common chronic disease in infants. In young children, asthma still raises many questions and many points are still being debated.

Aim: The aim of this study is to identify, in asthmatic children, factors predictors of severity and persistence of symptoms.

Methods: A retrospective study of asthmatic infants <3 years enrolled in the pediatric department of Sfax over a period of 5 years (2007-2011). We were interested to social and environmental factors, the allergic background, clinical severity of the disease, results of allergic skin tests, treatment and respiratory outcome.

Results: We collected 180 children with a sex ratio of 2.2. Family history of atopy and exposition to passive tobacco were noted in 45 % and 52% of cases respectively. The mean age of onset of wheezing was 6.6 months. Skin tests were positives in 32% of cases. At the time of diagnosis, asthma was classified intermittent (21%), mild to moderate (55.6%) and severe (22.2%). Inhaled corticosteroids was initiated in 142 infants (78.8%). Skin tests performed in 84 patients, were positive in 32%. Factors associated with severe asthma were passive smoking, early age of onset, number of hospitalizations for exacerbation and existence of an aggravating factor.

Factors predictors of persistence were an early age of onset, caesarean delivery, passive smoking and positive skin tests.

Conclusion : Factors associated with persistence of asthma at the individual level remains uncertain. However, atopy and passive smoking are major indicators.

Keyword : asthma; Infant, severity; persistence, atopy; smoking

Correspondance

Salma Ben Ameer

Service de pédiatrie CHU Hédi Chaker SFAX / Université de sfax ; Faculté de médecine

email: benameursalma@gmail.com

INTRODUCTION

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant dont l'incidence n'a cessé d'augmenter les dernières années. Chez le jeune enfant, l'asthme suscite encore plusieurs interrogations et de multiples points sont encore débattus : la définition, les facteurs de risque, la stratégie diagnostique et thérapeutique et le pronostic. A travers l'analyse de 180 dossiers de nourrissons siffleurs, nous proposons d'évaluer les facteurs de sévérité et de persistance des symptômes au-delà de l'âge de 3 ans.

MÉTHODES

Notre étude est rétrospective à propos d'enfants âgés de moins de 36 mois ayant un asthme et colligés durant la période (2007-2011) dans le service de pédiatrie de Sfax. Le diagnostic d'asthme de l'enfant de moins de 36 mois a été retenu devant la répétition d'au moins 3 épisodes de dyspnée sifflante depuis la naissance et cela quels que soient l'âge de début, la cause déclenchante, l'existence ou non d'une atopie(1,2). Les enfants présentant une autre pathologie pulmonaire ont été exclus. Nous avons précisé l'âge, le sexe, les antécédents d'atopie, l'environnement, le résultat des explorations allergiques, la sévérité initiale de l'asthme, le traitement et le devenir respiratoire (entre l'âge de 3 et 6 ans). Pour l'évaluation de la sévérité de l'asthme, nous avons utilisé la classification proposée par la société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie française en 2009(1,2). Pour l'analyse statistique, la saisie et l'analyse des données ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS dans sa 20^{ème} version. Une régression logistique a été réalisée pour déterminer les facteurs prédictifs de la sévérité, la persistance de l'asthme, tout en prenant en compte des facteurs de confusion et ce en utilisant la méthode descendante de Wald. Les résultats ont été exprimés par les Odds Ratio (OR) ajustés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. La différence étant considérée comme significative si $p < 5 \%$.

RÉSULTATS

Sur le plan épidémiologique, la fréquence hospitalière de l'asthme du nourrisson était de 11.5 ‰ avec une moyenne de 36 malades par an. L'âge moyen de début des sifflements était de 6.6 mois (1 - 24) et 84.7% de nos malades ont eu leur premier épisode sifflant au cours de la première année de vie. L'âge moyen de diagnostic de l'asthme était de 14.2 mois avec un écart type à 8.5 et

des extrêmes de 2 à 36 mois. La médiane de l'âge était à 12 mois et un écart inter Q25-Q75 situé entre 7 et 20 mois (**Figure 1**). Une nette prédominance masculine a été notée avec un sex ratio de 2.2.

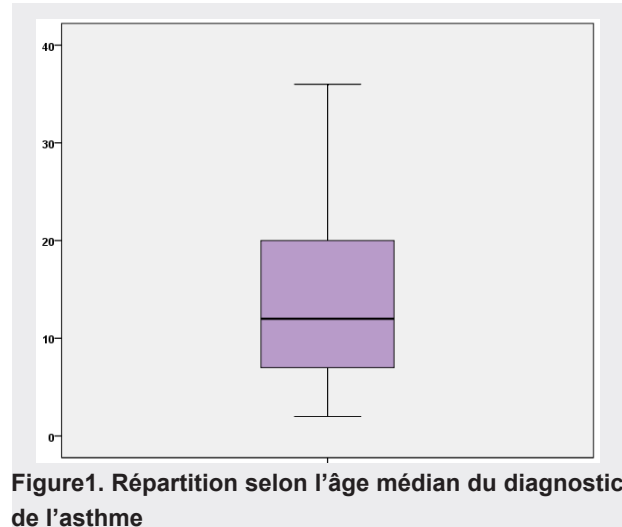


Figure1. Répartition selon l'âge médian du diagnostic de l'asthme

Près de 3/4 des malades vivaient dans un milieu urbain. La notion d'exposition au tabagisme passif a été notée chez 89 nourrissons (52%), la présence d'humidité dans l'habitat dans 55 cas (31,6%) et la présence d'animaux domestiques dans l'entourage chez 40 patients (23%). La notion d'atopie familiale a été retrouvée dans 45% des cas et une atopie personnelle dans 31.7% des cas. Il s'agissait d'une allergie alimentaire dans 11 cas, avec allergie aux protéines de lait de vache (8 cas), allergie à l'œuf (1 cas), allergie aux pêches (1 cas) et allergie aux poissons (1 cas). Une dermatite atopique a été notée chez 21 nourrissons (13%) et une rhinite chronique chez 26 nourrissons (16%). Le nombre d'hospitalisations a varié entre un et neuf hospitalisations avec un nombre moyen d'hospitalisation de 1,98. Quarante-six patients (50,2%) ont été hospitalisés au moins deux fois. L'asthme était classé au moment du diagnostic comme intermittent (21%), persistant léger à modéré (55,6%) et persistant sévère (22,2%). Seulement 3 nourrissons avaient un asthme intermittent sévère. Les facteurs associés à un asthme sévère dans notre étude étaient : le tabagisme passif, un âge précoce de début sifflements, le nombre d'hospitalisation pour exacerbation et l'existence d'un facteur aggravant ORL ou un reflux gastro-œsophagien (RGO). Après régression logistique, les variables qui ont été retenues dans le modèle étaient le RGO avec un OR_a de 5.3, un IC [2.09-13.4] $p=0.000$ et l'âge de diagnostic avec un OR_a de 0.91, un IC [0.85-0.98]

Tableau 1. Facteurs prédictifs de sévérité de l'asthme après régression logistique

Variables	Etude univariée		Etude multivariée		
	p	OR	OR _a	IC _{95%} OR _a	P
Absence d'allaitement maternel	0.14	2.2			
Hospitalisation 1 ^{ère} bronchiolite	0.10	1.7			
Tabagisme passif	0.03	2.19			
Atteinte ORL	0.05	1.94			
RGO	0.000	5.64	5.304	[2.09-13.4]	0.000
Age de la 1 ^{ère} bronchiolite	0.001				
Age de diagnostic	0.000		0.91	[0.85-0.98]	0.011

p=0.011(Tableau n°1).

Pour les autres facteurs de risque, la différence n'était pas statistiquement significative. Les tests cutanés ont été réalisés au cours de suivi chez 84 patients (46.6%) à un âge moyen de 42,82 mois. Ils ont été positifs chez 27 patients (32,1%) avec une allergie aux acariens chez 20 enfants(23%). Sur le plan thérapeutique, un traitement de fond par corticothérapie inhalée (CSI) a été instauré chez 78.8% à un âge moyen de 19 mois. L'âge d'instauration du traitement par CSI était plus précoce en cas d'asthme persistant sévère. La béclamétasone a été prescrite chez 50% des patients et la fluticasone dans 27.7% des cas. Cent vingt-quatre nourrissons (87.3%) ont reçu une corticothérapie inhalée à dose moyenne. Un traitement médical anti-reflux a été instauré chez 68 nourrissons avec la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons dans 29 cas. Un traitement antihistaminique a été prescrit chez 22 malades (12,2 %) devant des symptômes de

rhinite allergique ou de dermatite atopique.

Sur le plan évolutif, 65 nourrissons (36,1%) ont été perdu de vue avant l'âge de 3 ans. Cents onze nourrissons (61,6%) ont été suivis régulièrement entre l'âge de 3 et 6 ans avec un recul moyen de 58,5 mois. Pour ces malades, nous avons identifié 2 groupes : des siffleurs transitoires (27%) et des siffleurs persistants (73 %). Les facteurs prédictifs de persistance des symptômes au-delà de l'âge de 3 ans, étaient un âge tardif de début des sifflements, l'accouchement par césarienne, le tabagisme passif, des tests allergologiques positifs et la sensibilisation aux acariens. Après régression logistique, les variables qui ont été retenues dans le modèle étaient l'accouchement par césarienne avec un ORa de 7.6, un IC [1.5-38.5] p=0.014 ; le tabagisme passif avec un ORa de 11,8, un IC [2.5 – 54.9] p=0.002 ; la saison de début froide avec un ORa de 2,05, un IC [1.3- 28.2] p=0.021 et la sensibilisation aux acariens avec un ORa de 15.17, un IC [1.3-170.8] p=0.028

Tableau 2. Facteurs prédictifs de persistance de l'asthme après régression logistique

Variables	Etude univariée		Etude multivariée		
	p	OR	OR _a	IC _{95%} OR _a	P
Accouchement par CS	0.005	3.7	7.6	[1.5- 38.5]	0.014
Tabagisme passif	0.001	4.8	11.8	[2.5 – 54.9]	0.002
Anémie	0.008	5.7			
Saison de début froide	0.1	2.05	6.09	[1.3 – 28.2]	0.021
Atteinte ORL	0.14	1.8			
Présence de sensibilisation	0.01	4.25			
Sensibilisation aux acariens	0.008	10.1	15.17	[1.3 -170.8]	0.028
Age (1 ^{er} épisode de bronchiolite)	0.001				
Asthme sévère	0,15				
Age d'instauration du ttt de fond	0.14				

(Tableau n°2).

DISCUSSION

En Tunisie comme dans plusieurs autres pays du monde, on assiste à une augmentation de la prévalence de l'asthme du petit enfant, ce qui le rend un réel problème de santé publique. Dans notre étude, les symptômes ont débuté avant l'âge de un an dans 84,7% des cas. Ce début précoce était rapporté dans plusieurs autres études(3–5). Une nette prédominance a été notée dans notre travail avec un sex-ratio de 2,2. Il existe des différences liées au sexe dans l'incidence de l'asthme du jeune enfant : les garçons sifflent plus que les filles dans la petite enfance (4,6–8). Ce risque lié au sexe varie selon les études avec un sex-ratio allant de 1,3 à 3,6. Cette différence pourrait s'expliquer par des voies aériennes plus étroites, mais également par un niveau d'IgE plus élevé chez le jeune garçon(9,10, 11). L'asthme du jeune enfant, se caractérise par des formes cliniques variables avec des évolutions différentes. Dans notre étude, L'asthme était classé au moment du diagnostic comme intermittent (21%), persistant léger à modéré (55,6%) et persistant sévère (22,2%). Les facteurs associés à un asthme sévère dans notre étude étaient : le tabagisme passif, un âge précoce de début sifflements, le nombre d'hospitalisation pour exacerbation et l'existence d'un facteur aggravant. Le bénéfice des classifications par niveau de sévérité en termes d'aide à la prise en charge thérapeutique s'est avéré limité et elle a été délaissée au profit d'une classification reposant sur la notion de contrôle de l'asthme. Ces classifications par niveau de contrôle signifient que la sévérité de l'asthme n'est pas seulement liée de façon intrinsèque à la maladie, mais aussi à la réponse au traitement. La sévérité est donc à présent basée sur l'intensité du traitement nécessaire pour contrôler l'asthme du patient après le traitement des comorbidités et l'optimisation des techniques d'inhalation et de l'adhésion(12, 13, 14). L'asthme à début précoce comporte des trajectoires différentes. Tout d'abord, il peut être viro-induit, et est alors d'évolution favorable. Il peut aussi être associé à des comorbidités multi-allergiques et à une multi-sensibilisation allergique (eczéma, rhinite allergique, allergie alimentaire) (15). Cette multi-sensibilisation allergénique précoce est tout d'abord un facteur de risque d'asthme sévère exacerbateur(16), mais est aussi un facteur de mauvais pronostic en terme de fonction respiratoire (17). Différentes cohortes se sont intéressées à l'étude des facteurs prédictifs de persistance et/ou de

rechute des sifflements dans l'enfance. La persistance de l'asthme dans l'enfance a été associée à plusieurs facteurs de risque non modifiables comme le sexe, les allergies, et les antécédents parentaux d'asthme. Elle a aussi été associée à des facteurs modifiables comme la fréquence et la sévérité des crises (8, 18, 19, 21,22). Dans notre étude, 65 nourrissons (36,1%) ont été perdu de vue avant l'âge de 3 ans ce qui pourrait représenter un biais de sélection dans notre travail. Cents onze nourrissons (61,6%) ont été suivis régulièrement entre l'âge de 3 et 6 ans avec un recul moyen de 58,5 mois. Le pourcentage des siffleurs persistants parmi ces enfants était de 73% ce qui rejoint les données de la littérature (8). Les facteurs de persistance des sifflements étaient plutôt un âge tardif de début des sifflements, l'accouchement par césarienne, le tabagisme passif, des tests allergologiques positifs et la sensibilisation aux acariens. Dans l'analyse multi-variée, ont été retenus comme facteur indépendant, l'accouchement par césarienne ($p=0.014$) ; le tabagisme passif ($p=0.002$) ; la saison de début froide des sifflements ($p=0.021$) et la sensibilisation aux acariens ($p=0.028$). Dans la cohorte allemande néonatale MAS, 1314 enfants ont été suivis de façon prospective de la naissance à 13 ans (19,20). L'exposition allergénique était évaluée à 6 et 18 mois, 3, 4 et 5 ans, la fonction pulmonaire à 7, 10, et 13 ans, la réponse aux bronchodilatateurs à 10 et 13 ans. Une sensibilisation allergénique aux pneumallergènes per annuels (poussière de maison, chat, chien par exemple) dans les 3 premières années de vie était associée à une diminution des fonctions respiratoires à l'âge scolaire; une forte exposition était associée à une obstruction bronchique ($p < 0,0001$). Dans la cohorte de Tucson (21), portant sur 1246 nouveau-nés sains, les auteurs ont étudié le rôle d'une infection respiratoire basse à virus respiratoire syncytial avant 3 ans sur le développement ultérieur de sifflements : parmi 888 nouveau-nés suivi jusqu'à 3 ans, 519 avaient eu au moins une IRB et ont été suivis jusqu'à l'âge de 13 ans. Les résultats montraient qu'une infection respiratoire à VRS avant 3 ans était un facteur de risque indépendant de sifflements jusqu'à l'âge de 11 ans, mais pas à l'âge de 13 ans. Dans la cohorte de l'hôpital Necker-Enfants-Malades (22), 129 nourrissons de 11 à 24 mois avec un diagnostic d'asthme (au moins trois épisodes de sifflements) ont été suivis prospectivement et évalués cliniquement et par des EFR à 16 mois, 5, 7 et 9 ans. 29 % des enfants avaient toujours des sifflements à l'âge de 9 ans. L'atopie parentale et les symptômes cliniques à 5 ans étaient des facteurs

prédictifs de persistance des symptômes à 9 ans.

En Tunisie, Boussetta et al(23) ont suivi régulièrement à l'âge préscolaire 84 nourrissons pendant une durée moyenne de $3,2 \pm 0,63$ ans. Quarante-huit (57,2 %) ont cessé de siffler et 36 (42,8 %) sont toujours symptomatiques. L'analyse statistique a montré que les facteurs prédictifs de la persistance des sifflements sont : l'atopie maternelle, l'exposition précoce à un tabagisme passif, le début précoce des symptômes, l'existence d'un test cutané positif aux pneumallergènes et la sévérité initiale de la maladie. Dans d'autres études plus récentes, l'évolution vers un asthme persistant était associée à une multitude de facteurs de risque comme: la rhinite, la dermatite atopique, l'atopie familiale, l'accouchement par césarienne, le faible poids de naissance, le sexe masculin et le taux d'IgE ≥ 60 kU/l (8,24–28). Selon une cohorte chinoise, les infections aux rhinovirus sont également incriminées puisqu'elles étaient plus fréquentes dans le groupe des siffleurs persistants comparativement aux siffleurs transitoires (8).

CONCLUSION

Il n'existe pas à ce jour de critère prédictif suffisamment fiable à l'échelle individuelle de persistance de l'asthme de l'enfant de moins de 3 ans mais le rôle de certains facteurs est bien établi, il s'agit du: tabagisme in utero et tabagisme passif durant la petite enfance (28–31), la sévérité des épisodes bronchospastiques lors d'infections virales et l'existence d'une atopie (3,8, 29,32–36).

RÉFÉRENCES

1. Haute Autorité de Santé. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. Mars 2009. www.has-sante.fr
2. De Blic J, Deschildre A. Suivi des enfants asthmatiques: outils de définition et de mesure. *Rev Mal respir.* 2008;25:695-704.
3. Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. Early risk factors for pubertal asthma. *Clin Exp Allergy.* 2015;45 :164-76.
4. Population S. Recurrent Wheezing in the First Three Years of Life : Short-Term Prognosis and Risk Factors. 2013;50:370–5.
5. Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122:25-32.
6. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003;111:661-75.
7. Uekert SJ, Akan G, Evans MD et al. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118 :1375-81.
8. Guo J, Zhu W, Wang H, Holt PG, Zhang G, Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children : a prospective cohort study. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2019; 18 :15-38.
9. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr.* 1999 ;88 :310-4.
10. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:941-8.
11. Caudri D, Wijga A, CM AS, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:903-10 e1- 7.
12. Pedersen S. Preschool asthma--not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J.* 2007;16 :4-6.
13. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner.* 2007;251:20, 2-5.
14. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma prevention and management 2019 . Available from: www.ginaasthma.com.
15. Herr M, Just J, Nikasinovic L et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Aug; 130(2):389-96.e4.
16. Simpson A, Y F Tan V, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birthcohortstudy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jun 1;181(11):1200-6.
17. Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Hovland V, Håland G, Riiser A, Carlsen KH. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):917-923.e7.
18. Amat F. Asthme de l'enfant dans les pays anglosaxons. *Rev française d'allergologie.* 2020;60:217–218.
19. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen

- sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006 ;26;368 :763-70.
20. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108 :709-14.
 21. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999 ;14;354 :541-5.
 22. Delacourt C, Benoist MR, Le Bourgeois M, et al. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma. *PLoS One*. 2007 ;14;2(11):e1180.
 23. Boussetta K BA, Harzallah H, Zouari B, Sammoud A, Bousnina S. Asthme du nourrisson. Devenir à moyen terme et facteurs prédictifs de la persistance des symptômes à l'âge préscolaire. *Rev Fr Allergol Immunol*. 2001;565-70.
 24. Pité H, Gaspar Â, Morais-Almeida M. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents. *Allergy Asthma Proc*. 2016 ;37 :231-41.
 25. Bao Y, Chen Z, Liu E, Xiang L, Zhao D, Hong J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 ;18;17 :85.
 26. Pennington AF, Strickland MJ, Klein M, Drews-Botsch C, Hansen C, Darrow LA. Caesarean delivery, childhood asthma, and effect modification by sex: An observational study and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32 :495-503.
 27. Schooling CM. Asthma and cesarean delivery. *J Pediatr*. 2016 ;176:221-4.
 28. Savran O, Ulrik CS. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 ;26;13:683-693.
 29. Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, et al. Recurrent wheezing in the first three years of life: short-term prognosis and risk factors. *J Asthma*. 2013;50 :370–5.
 30. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and metaanalysis. *Pediatrics*. 2012; 129:735–44.
 31. Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11:661-673.
 32. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139 :501–7.
 33. Le Souëf P. Viral infections in wheezing disorders. *Eur Respir Rev*. 2018;27 :170133.
 34. Kusel MM, Kebabdzé T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J*. 2012 ;39:876-82.
 35. Myers JMB, Schaubberger E, He H, et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 ; 143 : 1803–1810.
 36. Amin P, Levin L, Epstein T, et al. Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the Asthma Predictive Index? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 ;2 :709-15.