



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.



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « EXACERBATIONS DE L'ASTHME »
Coordonnée par P. Chanez, A. Magnan et F.-X. Blanc

Exacerbations asthmatiques : spécificités pédiatriques (en dehors du traitement)

Asthmatic exacerbations: Specific features in children

A. Carsin^a, N. Pham-Thi^{b,*}

^a Unité de pneumologie pédiatrique, CHU Timone-Enfants, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

^b Service de pneumologie et allergologie pédiatrique, hôpital Necker Enfants-Malades, 149, rue de Sévres, 75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 1^{er} juin 2010 ; accepté le 25 mars 2011

Disponible sur Internet le 12 novembre 2011

MOTS CLÉS

Asthme ;
Enfants ;
Exacerbation

Résumé L'asthme aurait déjà concerné plus de 10% des enfants âgés de dix ans. Ce constat mérite une discussion pneumopédiatrique à part entière. Malgré des similitudes entre l'asthme de l'adulte et celui de l'enfant, la population pédiatrique présente certaines spécificités notamment concernant les exacerbations. L'asthme du nourrisson est une entité particulière dont la définition a bénéficié récemment d'une mise à jour officielle. Les étiologies d'exacerbations asthmatiques restent les infections, avec en tête les virus dont le typage joue un rôle pronostique. L'environnement intérieur et extérieur peut aggraver l'asthme, notamment par de fortes concentrations de polluants atmosphériques. Les nutriments semblent jouer un rôle pronostique par le biais de la vitamine D ou de la présence d'allergie alimentaire. La recherche de facteurs prédictifs ou de marqueurs inflammatoires de l'asthme est la clé de voûte pour la maîtrise de ces exacerbations, mais les techniques actuelles ne sont pas encore totalement performantes comme la mesure de l'oxyde nitrique exhalé (eNO), l'étude des crachats/exhalas ou encore de simples questionnaires. La prise en charge précoce et continue avec l'éducation thérapeutique des enfants et de leur famille demeure un outil efficace en termes de prévention de rechute des exacerbations.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nhan.phamthi@nck.aphp.fr (N. Pham-Thi).

KEYWORDS

Asthma;
Children;
Exacerbation

Summary Asthma concerns more than 10% of 10-year-old children. Despite the similarities between adult and childhood asthma, the pediatric population presents some specific characteristics, notably in relation to exacerbations. Asthma in the newborn infant is a specific entity, the definition of which has recently been officially recognized. In exacerbations, the most important trigger factors are respiratory virus infections, the strain having prognostic importance. The indoor and outdoor environments are risk factors, particularly high levels of atmospheric pollution. Nutrients seem to play a prognostic role through vitamin D or food allergy. Measurement of exhaled nitric oxide and examination of induced sputum may help in diagnosis and adjustment of treatment but these tools are not yet effective as predictive factors in asthma exacerbations. Prevention, early management and continued education of children and their families remain the best methods to improve asthma control.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'asthme représente actuellement un enjeu de santé publique prioritaire et notamment chez l'enfant. La dernière synthèse des données épidémiologiques concernant l'asthme en France rapporte une prévalence cumulée de l'asthme de plus de 10% chez l'enfant âgé d'au moins dix ans contre une prévalence de l'asthme actuel chez l'adulte de 6 à 7%. La prévalence de l'asthme ne semble pas diminuer en activité en France, contrairement à ce qui a été observé ces dernières années dans certains pays et aucune diminution des taux d'hospitalisation n'est observée chez l'enfant [1]. Bien qu'il y ait de grandes similitudes entre l'asthme de l'adulte et celui de l'enfant en termes de physiopathologie et en particulier chez le grand enfant, il existe de fortes spécificités pédiatriques particulièrement concernant les exacerbations. L'article aborde les spécificités pédiatriques des exacerbations asthmatiques concernant les caractéristiques cliniques, les facteurs déclenchants, les critères et les facteurs de gravité avec les facteurs de risque d'hospitalisation et les facteurs prédictifs de rechutes. Les spécificités pédiatriques du traitement des exacerbations seront traitées dans un autre article.

Définitions : la crise et l'exacerbation

Le groupe de recherche des avancées en pneumopédiatrie propose une définition de la crise d'asthme et de l'exacerbation asthmatique chez l'enfant. La crise d'asthme est définie par un accès paroxystique de durée brève d'une dyspnée, d'une oppression thoracique, de sibilants ou d'une toux cédant spontanément ou sous l'effet d'un traitement adapté [2].

L'exacerbation est définie comme la persistance des symptômes respiratoires qui durent plus de 24 heures, quel que soit le mode de début, progressif ou brutal, et qui nécessitent un changement de traitement [2]. L'exacerbation doit être différenciée de l'instabilité ou de la perte de contrôle quotidien où les symptômes sont de courte durée (moins de 24 heures) [2,3].

Spécificités cliniques

Chez l'enfant, contrairement à l'adulte, l'incidence et la prévalence de l'asthme sont plus importantes parmi les garçons que parmi les filles, avec plus d'exacerbations et

plus de recours aux services d'urgences. À la puberté le ratio s'inverse et l'incidence et la prévalence de l'asthme chez les femmes deviennent plus élevées avec plus d'exacerbations et plus d'hospitalisations également [4].

Une étude américaine chez des enfants âgés de deux à cinq ans avait pour but de déterminer si des symptômes journaliers et l'utilisation de bêta₂-agonistes précédant une exacerbation étaient prédictifs ou non d'exacerbations : ils ont retrouvé que l'association d'une toux et de sifflements journaliers et de l'utilisation nocturne de bêta₂-agonistes serait fortement prédictive d'une exacerbation chez l'enfant dans les 24 heures suivant l'association de ces événements [5].

La sévérité de l'exacerbation est évaluée en fonction de différents critères (Tableau 1). Certains critères sont plus spécifiques notamment la baisse de la SpO₂, la diminution du murmure vésiculaire, les troubles de l'élocution et la mise en jeu des muscles respiratoires. La mesure du débit expiratoire de pointe est intéressante chez les enfants qui ont l'habitude de faire cette mesure régulièrement. Par ailleurs, les signes cliniques d'hypercapnie doivent être recherchés, mais sont rarement présents [6].

- L'exacerbation est la persistance des symptômes respiratoires au-delà de 24 heures, quel que soit le mode de début, progressif ou brutal, et qui nécessite un changement de traitement.
- Chez l'enfant, l'association d'une toux et de sifflements journaliers et l'utilisation nocturne de bêta₂-agonistes serait fortement prédictive d'une exacerbation dans les 24 heures.
- La sévérité de l'exacerbation est évaluée sur plusieurs critères comme la baisse de la SpO₂, la diminution du murmure vésiculaire, les troubles de l'élocution, la mise en jeu des muscles respiratoires et la mesure du débit expiratoire de pointe.

Spécificités des facteurs déclenchants

Comme chez l'adulte, une exacerbation asthmatique peut être le résultat d'une seule cause, mais la plupart du temps

Tableau 1 Classification des exacerbations asthmatiques légère, modérée, sévère.

	Exacerbation légère	Exacerbation modérée	Exacerbation sévère
Signes cliniques	Sibilants ± toux Pas de détresse respiratoire ni cyanose	Sibilants ± toux Mise en jeu des muscles respiratoires accessoires Chuchote 3 à 5 mots	Sibilants rares MV ↓ ou absent Détresse respiratoire franche et cyanose Hypotension artérielle
FR	FR normale	FR ↑	2-5 ans : FR > 40/min > 5 ans : FR > 30/min
Activité	Activité et parole normales	Marche difficile Chuchote 3 à 5 mots	Activité impossible Troubles de l'élocution
Réponse aux β2 DEP	Réponse conservée aux β2 > 75 %	Réponse conservée aux β2 50%–75 %	Faible réponse aux β2 < 50 %
SpO2	≥ 95 %	90%–95 %	< 90 %

FR : fréquence respiratoire ; DEP : débit expiratoire de pointe ; SpO₂ : saturation pulsée en oxygène.

il s'agit d'une combinaison de facteurs qui est responsable d'une aggravation de l'inflammation bronchique et d'une bronchoconstriction.

Starters d'abord viraux

L'interrogatoire vise à rechercher ces facteurs déclenchants qui restent d'abord l'infection virale ; celle-ci va être aggravée par un contact allergénique et des irritants aériens (pollution, fumée de cigarette) et, pour l'enfant plus grand, éventuellement un exercice physique et notamment dans le froid ou encore une forte stimulation émotionnelle [3]. La principale cause des exacerbations résulte de la vie urbaine en collectivité (notamment les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire gardés en collectivité) et des échanges viraux amicaux qui contribuent à la saisonnalité immuable de l'asthme de l'enfant. Chez des enfants âgés de neuf à 11 ans, 80 à 85 % des exacerbations asthmatiques étaient associées à une infection virale des voies respiratoires hautes contre 50 à 60 % chez l'adulte dans une autre étude [4]. Concernant le type viral, il semble que la majorité de celles-ci soit due au rhinovirus [7]. Les autres virus retrouvés seul ou la plupart du temps en co-infection lors d'exacerbations asthmatiques sont le virus respiratoire syncytial, les coronavirus, les virus parainfluenza et influenza, les entérovirus, le métopneumovirus humain et le bocavirus nouvellement décrit [7]. Les bactéries atypiques restent encore en deuxième position dans les exacerbations avec surtout le *Mycoplasma pneumoniae* et parfois le *Chlamydia pneumoniae* [8].

Allergie

L'exposition à un allergène est également un facteur déclenchant. Il est classique de rechercher une allergie, notamment l'exposition à des acariens, comme facteur déclenchant, mais elle s'avère rarement retrouvée. En revanche, la présence d'allergies multiples ou

alimentaires est un facteur de risque d'exacerbations sévères.

Environnement : rôles des pollutions et du climat

On parle maintenant de plus en plus de l'influence de l'environnement atmosphérique sur les exacerbations d'asthme des enfants et de la nécessité d'une meilleure identification des facteurs aggravants pour une prise en charge optimale. Il y a d'abord l'influence de l'atmosphère et de la pollution extérieure. Le nombre des exacerbations d'asthme chez les enfants augmente avec le niveau de pollution en milieu urbain. Cet effet est augmenté lors des températures extérieures extrêmes : fortes en été et basses en hiver [9]. Les changements du climat global joueraient alors un rôle dans la fréquence des crises et essentiellement au travers de l'humidité ambiante accrue qui augmenterait le risque d'exacerbation chez les asthmatiques [10]. Il a été montré que la pollution et notamment l'augmentation de la concentration d'ozone était corrélée au nombre de visites aux urgences pédiatriques pour des crises [11]. En Italie, à Milan, le nombre d'hospitalisations est étroitement lié aux fortes concentrations de monoxyde de carbone (CO) et de dioxyde d'azote (NO₂) [12]. Les fines particules (PM 2,5) de la pollution atmosphérique semblent être responsables des phénomènes d'aggravation de l'asthme chez les enfants [13]. Cette pollution est plus importante pour les enfants qui résident près des grands axes routiers et elle aggrave leur asthme. Il en est de même pour les élèves n'habitant pas forcément près d'une grande route, mais dont les écoles sont situées dans les mêmes zones [14]. Les phénomènes de l'environnement concernent aussi la pollution intérieure qui jouerait aussi un rôle dans l'aggravation de la maladie respiratoire. Cette pollution intérieure concerne les maisons et les écoles, où les enfants passent finalement 90 % de leur temps [15].

Le tabagisme passif doit être systématiquement recherché lors des exacerbations asthmatiques et il contribue au mauvais contrôle de l'asthme chez l'enfant.

Autres influences nutritionnelles et alimentaires

La coexistence d'une allergie alimentaire et d'un asthme est en pleine expansion au sein de la population pédiatrique. Parmi les enfants asthmatiques, 4 à 8 % auraient une allergie alimentaire associée et, par ailleurs, plus d'un tiers des enfants avec une allergie alimentaire ont aussi un asthme [16]. On a constaté que notamment les allergies à l'arachide et aux protéines de lait de vache sont associées à une augmentation du nombre d'hospitalisation et d'utilisation de corticostéroïdes pour l'asthme [17].

Un autre aspect nutritionnel chez l'enfant est celui du rôle de la vitamine D, qui fait couler beaucoup d'encre scientifique autour de l'asthme et de l'atopie. Un nombre croissant d'articles met en avant le rôle de la vitamine D dans la sévérité et l'histoire de l'asthme (cette dernière aurait alors un rôle plutôt « protecteur »). Mais il ne semble pas qu'on puisse en tirer des conclusions thérapeutiques fermes pour l'instant car il s'agit de constats épidémiologiques et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore évidents [18].

- Le principal facteur d'exacerbation est l'infection virale (rhinovirus surtout, mais aussi virus respiratoire syncytial, coronavirus, virus parainfluenza et influenza, entérovirus, métapneumovirus humain et bocavirus).
- De 80 à 85 % des exacerbations asthmatiques de l'enfant sont liées à une infection virale des voies respiratoires hautes.
- En dehors des allergies « classiques », les allergies multiples ou alimentaires sont un facteur de risque d'exacerbations sévères.
- Le risque d'exacerbations augmente avec le niveau de pollution externe en milieu urbain et interne (domicile, école), ainsi qu'avec le tabagisme passif.
- L'allergie alimentaire est de plus en plus incriminée (notamment aux arachides et au lait de vache).
- La vitamine D aurait un rôle protecteur en termes de sévérité de l'asthme.

Critères de gravité des exacerbations chez l'enfant

Les recommandations du Global Initiative for Asthma 2006 ont classé les exacerbations en quatre stades : léger, modéré, sévère et arrêt respiratoire imminent en fonction de critères cliniques (intensité de la dyspnée, parole, vigilance, fréquences respiratoire et cardiaque, auscultation pulmonaire), fonctionnels (débit expiratoire de pointe) et gazométriques (PaO_2 , PaCO_2) [19]. Cependant, dans la plupart des études cliniques, l'exacerbation sévère est définie par la nécessité de prise de corticoïdes oraux et un recours aux soins [20].

Facteurs de risques d'exacerbations sévères chez l'enfant

Le principal virus responsable d'exacerbation est le rhinovirus et il entraînerait des exacerbations plus sévères chez les enfants atopiques [21].

La présence d'une exacerbation asthmatique récente sévère reste un facteur de risque de récurrence dans les six mois suivants une exacerbation sévère chez les enfants asthmatiques sévères âgés entre six et 11 ans [22,23].

Delmas et al. ont étudié les réadmissions hospitalières pour exacerbations asthmatiques chez des enfants et adultes jeunes (2–44 ans). Le taux de réadmission à sept jours était de 1,1 % et de 15 % à 12 mois. Le risque de réadmission dans les 12 mois variait selon l'âge et le sexe. Il est plus élevé chez les deux à quatre ans et les 35–44 ans et plus élevé chez les femmes entre 10–34 ans [24].

L'atopie reste un facteur de risque prédictif dans l'histoire de l'asthme. Cela était connu et plus spectaculaire pour les allergènes polliniques saisonniers, mais concernant les allergènes per annuels, leur influence est plus importante que l'on ne croit. L'allergie aux acariens chez un enfant qui subit une exposition significative devient alors un fort facteur de risque d'exacerbations sévères lorsque se surajoute une surinfection virale. La polysensibilisation est également un facteur de risque d'exacerbations sévères. L'association sensibilisation, exposition et starter viral devient alors explosive, notamment en hiver [25].

- Les principaux facteurs de risque sont l'infection à rhinovirus, un antécédent d'exacerbation sévère dans les six à 12 mois précédents et l'atopie.

Caractéristiques des enfants hospitalisés pour exacerbation asthmatique

Une étude française concernant 14 centres pédiatriques [26] a été conduite pendant une année entre 2006 et 2007 sur les caractéristiques des hospitalisations pour exacerbation d'asthme chez l'enfant. En effet, les auteurs rappellent que les taux d'hospitalisation pour exacerbation asthmatique, en diminution chez les adultes, sont, en revanche, restés stables chez les enfants entre 1998 et 2005. Parmi les caractéristiques retrouvées chez les enfants hospitalisés, il faut noter le jeune âge (50 % avaient entre trois et cinq ans) et le sexe masculin (60 % étaient des garçons). Un tiers des enfants n'avait pas eu de diagnostic d'asthme auparavant. Parmi les enfants asthmatiques connus, plus de la moitié (57 %) avaient déjà été hospitalisés pour une exacerbation d'asthme dont le tiers l'année précédente, et seuls 27 % avaient un contrôle optimal de leur asthme dans le mois précédant l'hospitalisation [26]. Les auteurs soulignent l'importance d'un diagnostic précoce et d'une amélioration de l'éducation thérapeutique des enfants asthmatiques, avec la remise d'un plan d'action écrit et peut-être l'utilisation du débitmètre de pointe à la sortie.

L'avenir nous laisse entrevoir des possibilités de traitements établis «à la carte» grâce à un phénotypage des patients qui nous indiquera le traitement le plus adapté pour tel individu. Une étude récente a montré, chez les enfants asthmatiques sévères, l'effet de certains polymorphismes du récepteur bêta₂-adrénergique qui augmenteraient l'effet des bêta₂ [1]. On pourra peut-être détecter les «paucirépondeurs» afin d'adapter le traitement de l'exacerbation.

- Les hospitalisations concernent surtout les petits garçons (50% des cas entre trois et cinq ans, dont 60% de garçons).
- Chez les enfants asthmatiques connus, plus de la moitié (57%) ont été hospitalisés pour une exacerbation d'asthme dont le tiers l'année précédente et seuls 27% avaient un contrôle optimal de leur asthme dans le mois précédant l'hospitalisation.
- L'éducation thérapeutique des enfants asthmatiques est essentielle.
- Le phénotypage des patients devrait permettre de préciser le traitement le plus adapté pour un individu donné.

Les aides diagnostiques ou marqueurs inflammatoires

L'oxyde nitrique exhalé (eNO) est un des outils non invasifs de monitoring de l'inflammation bronchique bien connu chez l'adulte. Son utilisation en pédiatrie peut aider au diagnostic d'asthme et peut distinguer les patients qui nécessitent une corticothérapie inhalée régulière des autres [27]. De plus, le NO peut être un facteur prédictif d'exacerbations et il peut annoncer l'échec d'arrêt des corticoïdes [28]. Cependant, son utilisation de manière courante reste encore discutée et une étude a révélé que l'utilisation de la mesure du NO comme indicateur du contrôle de l'asthme entraînerait une augmentation de la consommation de corticoïdes inhalés sans forcément d'amélioration du contrôle des symptômes [29].

L'utilisation du NO est limitée et certaines études remettent en cause la capacité du NO à prédire précisément les exacerbations chez les enfants atteints d'asthme modéré à sévère [30].

L'étude de l'éosinophilie dans les crachats paraît être un bon reflet de l'inflammation bronchique et prédirait la réussite ou l'échec de l'arrêt des corticoïdes et la survenue d'exacerbations [31]. Cependant, à l'heure actuelle en pédiatrie, ce test est confronté à des difficultés techniques d'obtention de prélèvements adéquats [32].

Les techniques d'avenir en pédiatrie pour la mesure de l'inflammation dans l'asthme et donc de prédiction des exacerbations seront à privilégier comme celle des condensats respiratoires. La mesure de la température de l'air expiré s'est avéré être un marqueur possible des exacerbations viro-induites [33].

- L'eNO peut aider au diagnostic d'asthme chez l'enfant et distinguer les patients qui nécessitent une corticothérapie inhalée.
- Son intérêt est toutefois controversé.
- L'étude de l'éosinophilie dans les crachats est actuellement techniquement difficile.
- Les techniques d'avenir chez l'enfant pourraient être l'étude des condensats respiratoires et la mesure de la température de l'air expiré pour les exacerbations viro-induites.

Les facteurs prédictifs de rechutes

Sur le plan de la mesure du contrôle de l'asthme, une échelle visuelle d'appréciation de la dyspnée (score de 1 à 7) a été développée pour les enfants hospitalisés pour crise d'asthme à partir de l'âge de six ans. Elle a permis de prédire la survenue de rechutes de manière plus performante que le FeNO ou le VEMS [34]. De la même manière, un autre type de questionnaire concernant des enfants espagnols âgés de sept à 14 ans sur le contrôle de l'asthme s'est montré plus précis que des mesures de NO ou des paramètres fonctionnels respiratoires pour évaluer la situation [35].

Les programmes d'accompagnement des enfants en sortie d'hospitalisation ou après un passage aux urgences pour une exacerbation ont montré leur efficacité en termes de diminution du risque de rechute, d'amélioration en qualité de vie [36].

- Une échelle visuelle d'appréciation de la dyspnée, plus performante que le FeNO ou le VEMS pour prédire les rechutes, a été développée pour les enfants hospitalisés pour crise d'asthme à partir de l'âge de six ans.
- Les programmes d'accompagnement des enfants après une exacerbation diminuent le risque de rechute et améliorent la qualité de vie.

Conclusion

Les exacerbations d'asthme chez l'enfant, essentiellement hivernales, sont un véritable phénomène climatique saisonnier pour les pédiatres. Elles sont sous influence de facteurs essentiellement intrinsèques génétiques (atopie, gènes de sensibilité à l'environnement) et de facteurs extrinsèques (pollutions intérieure, extérieure, épigénétique, stimulations allergéniques). Il ne semble pas que des facteurs prédictifs suffisamment précis et efficaces ne se soient encore dégagés nettement. La prise en charge précoce autour de la famille reste une mesure de prévention reconnue des exacerbations grâce à un diagnostic et un accompagnement pédiatriques avec des spécificités propres à chaque âge de l'enfant en termes physiologiques et développementaux. Les différentes études portant sur les exacerbations montrent que prédire la survenue

d'une exacerbation est difficile. En revanche, les études soulignent l'importance de s'assurer que le contrôle de l'asthme est obtenu après une exacerbation, impliquant que l'enfant soit systématiquement revu un mois après une exacerbation.

POINTS ESSENTIELS

- La prévalence cumulée de l'asthme dépasse 10 % chez l'enfant âgé d'au moins dix ans et celle de l'asthme actuel chez l'adulte est de 6 à 7%.
- Les exacerbations de l'asthme revêtent des aspects particuliers chez l'enfant.
- Chez l'enfant, l'incidence et la prévalence de l'asthme sont plus importantes chez les garçons, avec plus d'exacerbations et plus de recours aux services d'urgences ; le phénomène s'inverse à la puberté.
- Les facteurs déclenchant des exacerbations sont les infections virales, l'allergie, des facteurs environnementaux, des facteurs nutritionnels et alimentaires.
- L'atopie reste un facteur de risque prédictif dans l'histoire de l'asthme.
- Le phénotypage des patients devrait permettre d'élaborer des traitements « à la carte ».
- Les condensats respiratoires permettront vraisemblablement de déterminer le degré d'inflammation dans l'asthme, et donc le risque d'exacerbation.
- Des échelles d'évaluation de la dyspnée permettent de prévoir le risque de récurrence, mieux que le FeNO ou le VEMS.
- Les programmes d'accompagnement des enfants en sortie d'hospitalisation ou après un passage aux urgences pour une exacerbation sont efficaces en termes de diminution du risque de rechute.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Delmas MC, Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir* 2010, doi:10.1016/j.rmr.2009.09.001.
- [2] Marguet C, GRAPP. Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant (nourrisson inclus) : recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir* 2007;24:427–39.
- [3] De Blic J, Delacourt C. Pneumologie pédiatrique, médecine France. Flammarion; 2009.
- [4] Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:662–8.
- [5] Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, et al. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:626–30.
- [6] Marguet C, pour le Groupe de Recherche sur les Avancées en PneumoPédiatrie (GRAPP). Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant (nourrisson inclus). Recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir* 2007;24:427–39.
- [7] Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:314–21.
- [8] Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38:1341–6.
- [9] Mohr LB, Luo S, Mathias E, et al. Influence of season and temperature on the relationship of elemental carbon air pollution to pediatric asthma emergency room visits. *J Asthma* 2008;45:936–43.
- [10] Mireku N, Wang Y, Ager J, et al. Changes in weather and the effects on pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:220–4.
- [11] Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 [Epub ahead of print].
- [12] Giovannini M, Sala M, Riva E, et al. Hospital admissions for respiratory conditions in children and outdoor air pollution in Southwest Milan, Italy. *Acta Paediatr* 2010 [Epub ahead of print].
- [13] Gent JF, Koutrakis P, Belanger K, et al. Symptoms and medication use in children with asthma and traffic-related sources of fine particle pollution. *Environ Health Perspect* 2009;117:1168–74.
- [14] McConnell R, Islam T, Shankardass K, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ Health Perspect* 2010 [Epub ahead of print].
- [15] Breyse PN, Diette GB, Matsui EC, et al. Indoor air pollution and asthma in children. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:102–6.
- [16] Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma – what is the link? *Paediatr Respir Rev* 2003;4:205–12.
- [17] Simpson AB, Yousef E, Hossain J. Association between peanut allergy and asthma morbidity. *J Pediatr* 2010;156:777–81.
- [18] Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995–1000.
- [19] Global initiative for asthma. www.ginasthma.org.
- [20] Cavailles A, Pinot D, Nieves A, et al. Exacerbations dans l'asthme : définitions et immunopathologie. *Press Med* 2008;37:136–42.
- [21] Olenec JP, Kim WK, Lee WM, et al. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol* 2010 [Epub ahead of print].
- [22] Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, et al. Recent asthma exacerbations predict future exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:921–7.
- [23] Hermosa JL, Sánchez CB, Rubio MC, et al. Factors associated with the control of severe asthma. *J Asthma* 2010;47:124–30.
- [24] Delmas MC, Marguet C, Raheison C, et al. Les réadmissions pour asthme en France, 2002-2005. *Rev Mal Respir* 2009;26:751–8.
- [25] Murray CS, Poletti G, Kebabdzic T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376–82.
- [26] Fuhman C, Delacourt C, De Blic J, et al. Caractéristiques des hospitalisations pour exacerbation d'asthme en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2010;17:366–72.
- [27] Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy* 2008;38:246–59.
- [28] Li AM, Tsang TW, Lam HS, et al. Predictors for failed dose reduction of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2008;13:400–7.

- [29] Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065–72.
- [30] Cabral AL, Vollmer WM, Barbirotto RM, et al. Exhaled nitric oxide as a predictor of exacerbation in children with moderate-to-severe asthma: a prospective, 5-month study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:206–11.
- [31] Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. Clinical use of non-invasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1077–85.
- [32] Paro-Heitor ML, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, et al. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:134–41.
- [33] Xepapadaki P, Xatzioannou A, Chatzicharalambous M, et al. Exhaled breath temperature increases during mild exacerbations in children with virus-induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:70–4.
- [34] Khan FI, Reddy RC, Baptist AP. Pediatric Dyspnea Scale for use in hospitalized patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:660–4.
- [35] Sardón-Prado O, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, et al. Association among lung function, exhaled nitric oxide, and the CAN questionnaire to assess asthma control in children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:434–9.
- [36] Walsh-Kelly CM, Kelly KJ, Drendel AL, et al. Emergency department revisits for pediatric acute asthma exacerbations: association of factors identified in an emergency department asthma tracking system. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:505–10.