

Effet de l'âge sur la bronchodilatation induite par le salbutamol dans l'asthme stable de l'enfant

J.C. DUBUS¹, B. BRUGUEROLLE²

RÉSUMÉ

De nombreux facteurs peuvent interférer sur l'activité bronchodilatatrice des bêta-2-mimétiques chez l'enfant asthmatique. De façon à étudier l'influence de l'âge sur cette bronchodilatation, nous avons délivré, chez 115 enfants asthmatiques en période stable (groupe 1 = moins de 6 ans, n = 30 ; groupe 2 = 6 à 11 ans, n = 54 ; groupe 3 = plus de 11 ans, n = 31), 200 µg de salbutamol à travers une chambre d'inhalation Volumatic®. L'activité du salbutamol a été évaluée sur la variation du débit de pointe (DEP), mesuré avant et après traitement. Les groupes étaient homogènes en étiologie, gravité et traitement de l'asthme. Le DEP moyen de base était significativement non différent. La variation de DEP était plus élevée dans le groupe le plus jeune (groupe 1 = 15.74 ± 14.67 p. cent, groupe 2 = 9.01 ± 11.56 p. cent, groupe 3 = 6.06 ± 8.20 p. cent ; p = 0,005). Le pourcentage de « bons répondeurs » (variation de DEP supérieure ou égale au double du coefficient de variation de la mesure soit 16,9 p. cent dans cette étude) était plus important chez les moins de 6 ans (p = 0,02) et celui de « mauvais répondeurs » (variation de DEP au maximum de 5 %) plus faible (p = 0,005). Ces résultats n'étaient pas influencés par l'ancienneté ou durée d'évolution de l'asthme. Cette différence de bronchodilatation en fonction de l'âge traduit vraisemblablement une particularité physiologique en rapport avec le diamètre bronchique des plus jeunes enfants. Sa connaissance devrait pouvoir permettre une adaptation des posologies de bêta-2-mimétiques en fonction de l'âge.

SUMMARY

Effect of age on salbutamol-induced bronchodilatation in stable childhood asthma. – Many factors can influence the bronchodilator activity of beta 2-mimetics in asthmatic children. In order to study the influence of age on this bronchodilatation, we delivered 200 µg of salbutamol via a Volumatic® inhalation chamber to 115 asthmatic children during a stable period (group 1: less than 6 years, n = 30; group 2: 6 to 11 years, n = 54; group 3: more than 11 years, n = 31). The activity of salbutamol was evaluated on the variation of peak expiratory flow (PEF), measured before and after treatment. The various groups were homogeneous for aetiology, severity and treatment of asthma. The baseline mean PEF was not significantly different between the groups. The variation of PEF was greater in the younger group (group 1: 15.74 ± 14.67 %, group 2: 9.01 ± 11.56 %, group 3: 6.06 ± 8.20 %; p = 0.005). The percentage of « good responders » (variation of PEF greater than or equal to twice the coefficient of variation of the parameter, i.e. 16.9 % in this study) was higher in children under the age of 6 years (p = 0.02) and the percentage of « poor responders » (maximum variation of PEF of 5 %) was lower (p = 0.005). These results were not influenced by the history or duration of asthma. This age-related difference of bronchodilatation probably reflects a physiological characteristic related to the bronchial diameter of younger children. This element should allow adaptation of the dosage of beta-2-mimetics according to age.

1. Service de Médecine Infantile, CHU Timone-Enfants, 13385 MARSEILLE Cedex 5.

2. Service de Pharmacologie Expérimentale et Clinique, Faculté de Médecine, 13000 MARSEILLE.

Tirés à part : J.C. Dubus.

Reçu le 25 juin 1996.

DUBUS J.C., BRUGUEROLLE B. – Effet de l'âge sur la bronchodilatation induite par le salbutamol dans l'asthme stable de l'enfant. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, **37** (2), 153-158.

INTRODUCTION

Les bêta-2-mimétiques représentent l'une des classes médicamenteuses les plus largement prescrites dans l'asthme, en particulier lors d'épisodes aigus. Leur principal effet pharmacologique attendu est la relaxation rapide du muscle lisse bronchique, mais les bêta-2-mimétiques, de plus, réduisent, au moins partiellement, la vasodilatation induite par l'histamine, favorisent la clairance muco-ciliaire, inhibent la dégranulation mastocytaire [6]. Leur efficacité thérapeutique peut être entravée par différents facteurs comme le mode d'inhalation, les caractéristiques de l'aérosol et les caractéristiques du patient [1, 3, 7, 16, 18]. Cette étude a pour objectif d'étudier l'importance d'une des caractéristiques du patient, à savoir son âge, sur l'action bronchodilatatrice des bêta-2-mimétiques dans l'asthme de l'enfant.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients

Tout enfant participant à l'étude souffrait d'asthme selon les critères du consensus international sur l'asthme de l'enfant [24]. Tous étaient traités depuis plusieurs mois ou années et régulièrement suivis dans notre unité. Tous avaient bénéficié de tests cutanés pour les principaux pneumallergènes. Les critères d'inclusion étaient les suivants : absence de crise d'asthme depuis au moins une semaine, absence de prise de bêta-2-mimétiques depuis six heures, taille de plus de 1 mètre, bonne utilisation du débitmètre de pointe, auscultation normale au moment de l'inclusion. De plus les enfants devaient être familiers des chambres d'inhalation. Ont été exclus les patients en crise d'asthme, ceux ayant présenté un épisode infectieux ORL ou respiratoire dans les 15 jours précédents et ceux ne pouvant se servir correctement du débitmètre de pointe. Après avis favorable du comité d'éthique local, un consentement éclairé a été obtenu de l'ensemble des sujets ou de leurs parents.

Méthodes

L'étude s'est déroulée de juin 1995 à février 1996. Cent quinze enfants asthmatiques en période stable ont été recrutés et divisés en 3 groupes en fonction de l'âge : moins de 6 ans, 6 à 11 ans et plus de 11 ans. Seul un enfant a refusé de participer à l'étude. Dans chaque groupe ont

été obtenues les données suivantes : âge, sexe, taille, poids, de même que date de début, étiologie, sévérité (appréciée sur la fréquence des crises sous traitement de fond et la positivité de l'intercrise, c'est-à-dire présence de toux et/ou sibilants lors de rire, effort, pleur ou émotion) et traitement de fond de l'asthme. Chaque patient a bénéficié de la mesure à 3 reprises de son débit expiré de pointe (DEP) avec un débit-mètre de pointe de type Standard Vitalograph® (Vitalograph Ltd, Buckingham, England), puis de l'administration de 2 bouffées séparées de salbutamol (dose totale de 200 µg) par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation Volumatic®, et enfin 15 minutes plus tard de 3 autres mesures de DEP. Seules ont été prises en considération la meilleure valeur de DEP avant (DEP de base) et après bronchodilatation (DEP post-β₂). Le coefficient de variation de la mesure a été obtenu sur les 3 valeurs de base du DEP. Cinq à 10 cycles respiratoires calmes étaient demandés pour chaque bouffée de salbutamol, permettant de s'assurer de la bonne mobilisation des valves de la chambre d'inhalation.

Évaluation statistique

Le DEP a été exprimé en pourcentage de la valeur attendue des références françaises pédiatriques du Vitalograph® [21]. La variation de DEP, en pourcentage, induite par la bronchodilatation a été calculée en divisant la différence entre le DEP post-β₂ et le DEP de base par le DEP de base et en multipliant par 100. Les « bons répondeurs » ont été définis, en s'appuyant sur les travaux de Greenough [10], par une variation de DEP après salbutamol supérieure ou égale au double du coefficient de variation de la mesure. Les « mauvais répondeurs » ont été définis, arbitrairement, par une variation de DEP après salbutamol inférieure ou égale à 5 p. cent. Les données biométriques et les valeurs de DEP ont été exprimées en moyenne ± déviation standard. Comme il semblait logique que les enfants les plus jeunes aient un asthme plus récent que les enfants plus âgés et que cela puisse représenter un facteur confondant, une étude en sous-groupes a été conduite sur une population d'enfants d'âge moyen, de sévérité d'asthme et de traitement de fond (corticothérapie inhalée) identiques et dont la seule différence initiale était la date de début de la maladie asthmatique. Les comparaisons entre les différents groupes ont été réalisées par analyse de variance (ANOVA) ou par la méthode du Chi-carré. Les méthodes statistiques ont été réalisées sur un ordinateur MacIntosh doté du programme StatviewII® (Abacus concept, Berkeley, CA, 1992). Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Les caractéristiques de base de la population sont présentées sur le tableau I. Les 3 groupes étaient homogènes pour le sexe, l'étiologie et la gravité de l'asthme. L'âge moyen des 115 enfants était de $8,87 \pm 3,28$ ans avec des extrêmes allant de 3 ans et 7 mois à 17 ans et 1 mois. Comme attendu, l'ancienneté de l'asthme était directement proportionnelle à l'âge des patients. L'étiologie principale de l'asthme était représentée par l'allergie respiratoire avec 89,6 p. cent de tests cutanés positifs aux pneumallergènes. L'asthme ne semblait que partiellement contrôlé en dépit des traitements prophylactiques avec intercrise positive chez 39 p. cent des enfants et présence, en moyenne, de $4,78 \pm 4,73$ crises d'asthme dans l'année précédant le protocole. Les thérapeutiques anti-asthmiques de fond ne différaient pas entre les groupes (moins de 6 ans, 6 à 11 ans, plus de 11 ans) : cromones (respectivement $n = 19/30$ soit 63,3 p. cent, $n = 37/54$ soit 68,5 p. cent, $n = 18/31$ soit 58,1 p. cent ; $p = 0,55$), corticoïdes inhalés (respectivement $n = 14/30$ soit 46,6 p. cent, $n = 31/54$ soit 57,4 p. cent, $n = 20/31$ soit 64,5 p. cent ; $p = 0,36$), bêta-2 retard associés aux corticoïdes inhalés (respectivement $n = 1/30$ soit 0,3 p. cent, $n = 6/54$ soit 11,1 p. cent, $n = 5/31$ soit 16,1 p. cent ; $p = 0,25$) et anti-histaminiques (respectivement $n = 7/30$ soit 23,3 p. cent, $n = 16/54$ soit 29,6 p. cent, $n = 6/31$ soit 19,3 p. cent ; $p = 0,62$). Les bêta-2 de courte durée d'action étaient pour tous réservés lors de gêne respiratoire, donc à la demande.

Le DEP de base était comparable dans les 3 groupes (tableau II). Le nombre d'enfants présentant un DEP de base inférieur à 85 p. cent de la théorique était statistiquement non différent ($p = 0,76$) entre le groupe des moins de 6 ans ($n = 11$), des 6-11 ans ($n = 16$) et des plus de 11 ans ($n = 11$). Le coefficient de variation de la mesure du DEP ne différait pas dans les groupes ($8,45 \pm 1,3$ p. cent ; $p = 0,79$). Le salbutamol a été administré dans la journée (entre 9 heures 15 minutes et 17 heures ; moyenne 13 heures ; $p = 0,78$). Une différence très significative du DEP post- β_2 a été mise en évidence entre les 3 groupes avec une augmentation plus importante des valeurs dans les 2 groupes d'enfants plus jeunes par rapport au groupe des plus de 11 ans. De même la variation de DEP (tableau II et figure 1) était majorée dans le groupe des moins de 6 ans ($15,74 \pm 14,67$ p. cent) par comparaison avec les groupes plus âgés ($p = 0,005$). Plus intéressant encore, le pourcentage d'enfants « bons répondeurs », c'est-à-dire présentant une variation de plus de 16,9 p. cent de leur DEP 15 minutes après administration de 200 μ g de salbutamol, était très nettement supérieur chez les plus jeunes (90,48 p.

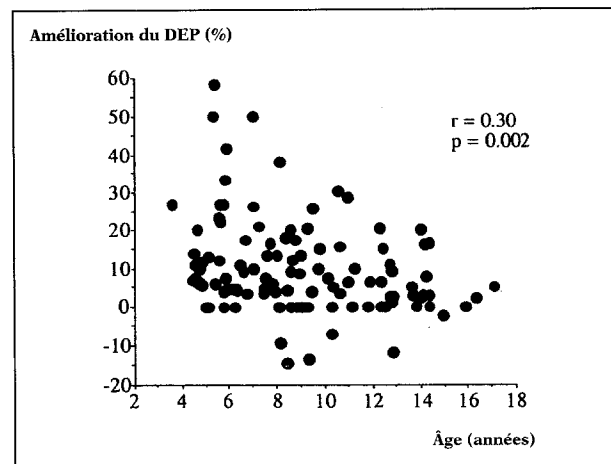


Fig. 1. – Amélioration du débit expiratoire de pointe (DEP) en fonction de l'âge de l'enfant asthmatique stable.

Tableau I. – Caractéristiques de la population (115 enfants asthmatiques)

	< 6 ans n = 30	6 à 11 ans n = 54	≥ 11 ans n = 31	
Garçon *	60 %	62,9 %	61,3 %	p = 0,96
Age ** (ans)	5,14 ± 0,58	8,37 ± 1,35	13,35 ± 1,47	p = 0,0001
Ancienneté de l'asthme ** (ans)	3,36 ± 1,27	5,59 ± 2,32	7,35 ± 4,54	p = 0,0001
Tests cutanés positifs *	n = 27	n = 49	n = 27	p = 0,86
Fréquence des crises sur la dernière année *	6,23 ± 4,08	4,57 ± 5,01	3,74 ± 4,62	p = 0,10
Intercrise positive *	n = 17	n = 20	n = 12	p = 0,19

* Valeur de p obtenue par la méthode du Chi-carré.

** Résultat en moyenne plus ou moins déviation standard.

Tableau II. – Débit expiratoire avant et après l'administration de bronchodilatateur (200 μ g de salbutamol par l'intermédiaire d'un Volumatic*)

	< 6 ans n = 30	6 à 11 ans n = 54	≥ 11 ans n = 31	
DEP de base ** (%)	90,52 ± 19,85	91,09 ± 12,12	86,57 ± 11,44	p = 0,36
Intervalle de confiance à 95 %	[83,1-97,9]	[87,8-94,4]	[82,4-90,8]	
DEP post- β_2 ** (%)	103,52 ± 20,06	98,69 ± 12,35	91,29 ± 9,88	p = 0,004
Intervalle de confiance à 95 %	[96,1-111,1]	[95,3-102,1]	[87,7-94,9]	
Amélioration de DEP ** (%)	15,74 ± 14,67	9,01 ± 11,56	6,06 ± 8,20	p = 0,005
Intervalle de confiance à 95 %	[10,3-21,3]	[5,8-12,1]	[3,0-9,1]	
Bons répondeurs * (%)	33,33 (n = 10)	16,67 (n = 9)	6,45 (n = 2)	p = 0,02
Mauvais répondeurs * (%)	16,67 (n = 5)	46,30 (n = 25)	54,84 (n = 17)	p = 0,005

* Valeur de p obtenue par la méthode du Chi-carré.

** Résultat en moyenne plus ou moins déviation standard.

cent du total des bons réponders avaient moins de 11 ans) et en particulier chez les moins de 6 ans (1 patient sur 3 était « bon réponders »). À l'inverse, le pourcentage de « mauvais réponders » (variation de DEP ≤ 5 p. cent après salbutamol) augmentait de façon significative avec l'âge. Enfin, une corrélation était mise en évidence entre la variation de DEP et le poids ($r = 0,29$; $p = 0,002$) et la taille ($r = 0,26$; $p = 0,005$) avec une variation de DEP d'autant plus élevée que le poids et la taille étaient plus faibles.

Comme explicité plus haut, l'ancienneté de l'asthme nous semblait être un facteur important à considérer. L'étude en sous-groupes comparables en âge, gravité d'asthme et traitement de fond est donc présentée tableau III. La répartition par genre était homogène (9 garçons dans chaque groupe, $p = 0,53$). L'heure moyenne d'administration du salbutamol était de 13 heures ($p = 0,75$). Les enfants dont l'ancienneté de l'asthme ($4,42 \pm 1,24$ années) était superposable aux groupes d'enfants les plus jeunes ne présentaient pas de différence significative des valeurs de DEP après bronchodilatation en comparaison avec un groupe d'enfants dont l'asthme avait débuté 2 fois plus tôt. L'ancienneté de l'asthme n'a pas été retrouvée non plus comme influant sur le pourcentage de « bons » ou « mauvais réponders ».

DISCUSSION

Les résultats de cette présente étude mettent en évidence l'influence de l'âge sur la bronchodilatation β_2 induite chez l'enfant asthmatique en période stable. En effet les patients âgés de 3 à 6 ans présentaient une variation de leur DEP significativement plus importante après 200 μg de salbutamol que les enfants de plus de 6 ans, et ce, à gravité d'asthme et traitement de fond identiques. Cependant, la variation moyenne de DEP des enfants de moins de 6 ans ($15,74 \pm 14,67$ %) ne dépassait pas le seuil retenu usuellement pour démontrer, avec la technique du débit-mètre de pointe, le pouvoir bronchodilatateur d'un médicament, c'est-à-dire le double de la variation physiologique du DEP chez l'enfant asthmatique [10]. En ne considérant que les « bons réponders », ayant une variation de DEP de plus de 16,9 p. cent après salbutamol, ou les « mauvais réponders », ayant une variation de DEP maximum de 5 p. cent, les résultats étaient comparables et confirmaient que plus l'enfant était jeune, plus l'effet bronchodilatateur était important.

Âge et bronchodilatation semblent avoir été peu étudiés. L'étude de Ullah [23], réalisée chez 29 asthmatiques adultes en période stable, conclut à une corrélation négative entre bronchodilatation et âge avec une bronchodilatation, induite

Tableau III. – Influence de l'ancienneté de l'asthme sur la réponse aux bêta-2-mimétiques dans un groupe d'enfants traités par corticothérapie inhalée et homogènes en âge.

	Asthme depuis 3 à 6 ans (n = 12)	Asthme depuis > 6 ans (n = 16)	
Âge ** (ans)	9,04 $\pm$ 2,15	10,15 $\pm$ 1,52	p = 0,12
Ancienneté de l'asthme ** (ans)	4,42 $\pm$ 1,24	8,56 $\pm$ 1,09	p = 0,0001
Nombre de crises sur la dernière année **	2,41 $\pm$ 2,06	3,25 $\pm$ 2,97	p = 0,41
DEP de base ** (%)	86,33 $\pm$ 13,80	91,39 $\pm$ 8,00	p = 0,23
Intervalle de confiance à 95 %	[77,6-95,1]	[87,1-95,6]	
DEP post- β_2 ** (%)	92,13 $\pm$ 13,87	98,84 $\pm$ 8,39	p = 0,11
Intervalle de confiance à 95 %	[83,7-100,6]	[94,3-103,3]	
Amélioration de DEP ** (%)	7,31 $\pm$ 9,42	8,86 $\pm$ 12,63	p = 0,72
Intervalle de confiance à 95 %	[1,3-13,3]	[2,1-15,6]	
Bons réponders * (%)	8,33 (n = 4)	12,50 (n = 2)	p = 0,79
Mauvais réponders * (%)	41,67 (n = 5)	43,75 (n = 7)	p = 0,79

* Valeur de p obtenue par la méthode du Chi-carré.

** Résultat en moyenne plus ou moins déviation standard.

par le salbutamol, significativement plus importante en-dessous de 40 ans. En Pédiatrie, les travaux se sont surtout focalisés chez le nourrisson, avec description de bronchospasmes paradoxaux ou d'efficacité aléatoire essentiellement en période aiguë ou lors de bronchiolite [11, 17, 20]. Ces résultats décevants ont longtemps été attribués à la pauvreté des muscles lisses bronchiques à cet âge et au nombre limité des bêta-2-récepteurs [12, 13, 15]. De telles constatations, en particulier dans la bronchiolite, sont sûrement plus à relier aux particularités anatomiques du petit nourrisson, mais aussi à l'importance des signes inflammatoires et de l'hypersécrétion qui les accompagne [2]. Chez l'enfant asthmatique, peu d'études ont été réalisées. Turner [22] a démontré que la bronchodilatation induite par 5 nébulisations de salbutamol chez 14 enfants, âgés de 3 à 9 ans, se présentant en crise d'asthme, entraînait un pourcentage d'amélioration du VEMS (volume expiré maximum par seconde) et de la CVF (capacité vitale forcée) d'autant plus important que l'enfant était plus âgé. Ces résultats sont, a priori, en totale contradiction avec ceux de cette étude, mais les différences méthodologiques sont importantes : différence de taille de la population étudiée (115 versus 14), différence de conditions respiratoires des enfants (asthme stable versus crise avec un VEMS moyen de 67 %), différence de posologies (200 μg versus une dose cumulée de 6,84 mg), mais, surtout, différence de voies d'administration (chambre d'inhalation versus

nébulisation sans masque facial ou embout buccal pouvant majorer la déperdition médicamenteuse notamment chez les plus jeunes patients). Le moyen de mesure de l'activité bronchodilatatrice est également différent et la meilleure bronchodilatation obtenue chez les plus jeunes pourrait refléter l'effet bronchomoteur induit par la mesure répétée du DEP, particulièrement intense chez les moins de 6 ans [10]. Cependant la variation de la mesure ne différerait pas dans nos 3 groupes. Enfin, comme pour Ullah [23], l'ancienneté de l'asthme n'influe pas sur les résultats puisque pour un groupe de patients comparables, dont la seule différence était représentée par la date de début de la maladie asthmatique, la bronchodilatation ne différerait pas, avoisinant les valeurs physiologiques de variation du DEP.

La technique d'inhalation peut constituer un frein à la bonne efficacité thérapeutique des médicaments de l'asthme. Plus encore que chez l'adulte, les problèmes de coordination main-bouche sont majeurs chez l'enfant [19]. C'est pourquoi l'administration de salbutamol s'est toujours effectuée par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation. La chambre d'inhalation a été employée en conditions réelles d'utilisation et le fait de ne pas avoir utilisé de pince-nez peut malgré tout représenter un biais dans notre étude de par une pénétration moindre des particules médicamenteuses lors de respiration nasale prépondérante. Cependant, la respiration nasale est surtout développée chez les plus jeunes enfants [5] et, en conséquence, ce sont les moins âgés qui auraient dû le moins répondre au bronchodilatateur. L'effet de la dose est peut-être plus intéressant à envisager. En effet, les thérapeutiques pédiatriques sont le plus souvent prescrites en fonction du poids de l'enfant. Les variations de doses de salbutamol sont importantes dans cette étude, allant d'un rapport de 1 à 4 entre l'enfant le plus lourd et le plus léger (extrêmes de 3,17 µg/kg à 11,76 µg/kg). En étudiant l'influence du poids sur la bronchodilatation, notre étude met en évidence une relation significative entre le poids et la bronchodilatation obtenue. La même relation est retrouvée avec la taille, traduisant vraisemblablement plus, de ce fait, le facteur âge puisque la

variation de DEP est d'autant plus élevée que le poids et la taille sont plus faibles. Cependant, la dose administrée ne reflète pas la dose réellement inhalée et encore moins la dose déposée au niveau broncho-pulmonaire. Bisgaard [4], dans une étude récente sur la corticothérapie inhalée, a bien démontré que, pour les chambres de grand volume comme le Nebuhaler®, la quantité de produit délivrée était plus faible chez les enfants de moins de 4 ans que chez les plus âgés. D'un autre côté, Lönnnerholm [14], pour une dose donnée de terbutaline, a trouvé une relation significative entre les effets bronchodilatateurs et les concentrations plasmatiques obtenues, avec, pour une même concentration plasmatique, une réponse variable d'un individu à l'autre en terme de bronchodilatation. L'effet de l'âge sur cette variabilité de réponse n'est pas défini.

L'explication la plus plausible de l'augmentation du pouvoir bronchodilatateur du salbutamol chez les plus jeunes asthmatiques pourrait être simplement physiologique. Il est bien admis que les jeunes enfants ont une augmentation de la résistance périphérique à l'écoulement de l'air, une diminution de la pression élastique du poumon, une fermeture des voies aériennes plus précoce qui peuvent expliquer la gravité potentielle des crises d'asthme [8, 11]. A bronchodilatation identique, le gain induit par cette bronchodilatation sera probablement d'autant plus important que le diamètre bronchique est plus petit. Ceci est tout à fait compatible avec les travaux de Gray et Mitchell [9] qui démontrent la réaction inverse, à savoir que la stimulation par une même dose d'acétylcholine de bronches isolées de porc, de diamètres différents, entraîne une bronchoconstriction d'autant plus intense que la bronche est plus petite.

En conclusion, l'âge des patients asthmatiques semble important à considérer en terme de réponse bronchodilatatrice induite par le salbutamol. Son importance clinique est actuellement difficile à dégager et nécessitera d'autres études tant chez l'enfant sain que chez l'enfant asthmatique en période aiguë. Sa confirmation pourrait permettre une adaptation des posologies de bêta-2-mimétiques en fonction de l'âge.

RÉFÉRENCE

- Ahrens R., Lux C., Bahl T., Han S.H. – Choosing the metered-dose inhalers spacer or holding chamber that matches the patient's need : evidence that the specific drug being delivered is an important consideration. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 288-294.
- Aujard Y., Autret E., Lenoir G. – *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*, pp. 539-542. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1993.
- Bellon G., Barbier Y. – Physiologie de l'inhalation des aérosols. *Pédiatrie*, 1990, 45, 143S-147S.
- Bisgaard H. – A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 856-860.
- Chernick V., Kendig E.L. – *Disorders of the respiratory tract in children*, pp. 3-46, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990.
- Devillier Ph., Molinard M., Bessard G., Advenier Ch. – Aspects actuels des récepteurs β2-adrénergiques et des β2-stimulants dans l'asthme. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36, 269-281.
- Dolovich M. – Influence of inhalation technique on response and compliance. *Eur. Respir. Rev.*, 1995, 5, 166-169.

8. Gaultier C. – Respiratory muscle function in infants. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 150-153.
9. Gray P.R., Mitchell H.W. – Effect of diameter on force generation and responsiveness of bronchial segments and rings. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 500-505.
10. Greenough A., Everett L., Price J.F. – Are we recording peak flows properly in young children? *Eur. Respir. J.*, 1990, 3, 1193-1196.
11. Kurland G., Leong A.B. – The management of status asthmaticus in infants and children. *Clin. Rev. Allergy*, 1985, 3, 37-67.
12. Lenney W., Milner A.D. – At what age do bronchodilator drugs work? *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 532-535.
13. Lenney W., Milner A.D. – Alpha and beta adrenergic stimulant in bronchiolitis and wheezy bronchitis in children under 19 months of age. *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 707-709.
14. Lönnerholm G., Foucard T., Lindström B. – Oral terbutaline in chronic childhood asthma: effects related to plasma concentration. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1984, 65, 205S-210S.
15. Milner A.D., Murray M. – Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax*, 1989, 44, 1-5.
16. Newman S.P., Pavia D., Clarke S.W. – How should a pressurized betaadrenergic bronchodilator be inhaled? *Eur. J. respir. Dis.*, 1981, 62, 3-20.
17. O'Callaghan C., Milner A.D., Swarbrick A. – Paradoxical deterioration in lung function after nebulized salbutamol in wheezy infants. *Lancet*, 1986, ii, 1424-1425.
18. Paupe J., Scheinmann P., De Blic J. – *Allergologie Pédiatrique*, pp. 354-358. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1994.
19. Pedersen S. – Aerosol treatment of bronchoconstriction in children with and without a tube spacer. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1328-1330.
20. Prendiville A., Green S., Silverman M. – Paradoxical response to nebulized salbutamol in wheezy infants assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax*, 1987, 42, 86-91.
21. Truong M., Iniguez J.L., Chouhou D., Dessange J.F., Gendrel D., Chaussain M. – Mesure du débit expiratoire de pointe chez les jeunes enfants : comparaison de quatre appareils portables. *Arch. Pédiatr.*, 1995, 2, 324-327.
22. Turner D.J., Landau L.I., Le Souëf P.N. – The effect of age on bronchodilator responsiveness. *Pediatr. Pulmonol.*, 1993, 15, 98-104.
23. Ullah M.I., Newman G.B., Saunders K.B. – Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax*, 1981, 36, 523-529.
24. Warner J.O. – Asthma: a follow up statement from an international pediatric asthma consensus group. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 240-248.



ANNALES DE PÉDIATRIE

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS

(10 numéros par an)

FRANCE : 1 300 F – Étudiant, CES : 650 F

ÉTRANGER : 1 590 FF – Étudiant : 795 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte n° 11854-50 CIC, 7, rue Armand-Moisant, 75015 PARIS Cedex (France).

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account number 11854-50 CIC, 7, rue Armand-Moisant, 75015 PARIS Cedex (France).