



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

Les EFR sont inutiles dans le suivi de l'asthme de l'enfant : pour *LFT are not useful in the follow-up of children with asthma: Pro*

N. Beydon

Unité fonctionnelle d'exploration fonctionnelle respiratoire, centre du sommeil, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 26,
avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

Reçu le 31 décembre 2012 ; accepté le 7 janvier 2013

Résumé

L'utilité de l'exploration de la fonction respiratoire (EFR) chez l'enfant asthmatique devrait être de prévenir la dégradation et de maintenir cette fonction dans les limites de la normale. La seule période de l'enfance durant laquelle la fonction respiratoire des enfants asthmatiques se dégrade se situe entre la naissance et l'âge de six ans. Durant cette période, l'EFR n'est pas recommandée car réputée difficile, voire non fiable. De plus, les études interventionnelles n'ont pas démontré de bénéfice clinique ou fonctionnel, sur le long terme, apporté par un traitement précoce des nourrissons siffleurs. Après l'âge de six ans, le déficit de la fonction respiratoire, s'il est présent, reste stable jusqu'à l'âge adulte avec une moins bonne croissance pulmonaire chez les enfants asthmatiques actifs, indépendamment des traitements administrés. En conclusion, le suivi de la fonction respiratoire de l'enfant asthmatique permet de quantifier sans les prévenir les déficits respiratoires et de croissance pulmonaire.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Asthme ; Fonction respiratoire ; Croissance pulmonaire ; Enfant

Abstract

The usefulness of repeated lung function testing (LFTing) in asthmatic children should be to maintain lung function within the range of normal, and to prevent loss of lung function or reduced lung growth. Loss of lung function has been identified before 6 years of age, a period of time during which LFTing is not recommended because it is not routinely usable and may be unreliable. Moreover, until now, studies failed to demonstrate, in the long term, any clinical or functional benefit from early intervention in wheezy infants. After 6 years of age, any respiratory impairment would remain stable throughout childhood and until adulthood, whereas reduced lung growth is detected in children with current asthma whichever their treatment. In conclusions, repeated LFTings in asthmatic children allow the assessment but not the prevention of lung function impairment or loss.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords : Asthma; Enfant; Lung function testing; Lung growth

La mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif réversible peut être considérée chez l'enfant, comme pathognomonique d'une maladie asthmatique, une fois les diagnostics différentiels éliminés et si l'ensemble des symptômes cliniques est compatible. Au-delà de l'aspect diagnostique des résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), il nous a été demandé de questionner de façon critique leur apport dans le suivi des enfants asthmatiques.

1. Les recommandations

Malgré la multiplication des textes de recommandations concernant la prise en charge des patients asthmatiques, le contenu de ces textes est assez proche. Nous avons choisi la dernière mise à jour (2007) des recommandations nord-américaines qui nous paraissent suffisamment détaillées et apportent une vision complète du suivi du patient asthmatique (National Asthma Education Program Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. <http://www.nlm.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>).

Dans ce texte de recommandation, la place de l'étude de la fonction pulmonaire est clairement identifiée dans le suivi à

Adresse e-mail : nicole.beydon@trs.aphp.fr.

long terme des patients. Les EFR font partie des moyens mis à disposition pour évaluer le (bon) contrôle de la maladie en termes de réduction du déficit respiratoire et de réduction du risque d'aggravation. La réduction du déficit respiratoire a pour objectif : la prévention des symptômes chroniques invalidants, la nécessité rare de recourir aux bêta-adrénergiques d'urgence, le maintien d'une fonction respiratoire (presque) normale et un niveau d'activité normal. La réduction du risque d'aggravation a pour objectif : la prévention des exacerbations, la minimalisation des recours médicaux en urgence et des hospitalisations, la prévention de la diminution de la fonction respiratoire ou, chez l'enfant, de l'absence de croissance pulmonaire, l'absence ou la présence minimale d'effets secondaires des traitements. On le voit, dans les deux volets du contrôle à long terme de la maladie asthmatique, la fonction respiratoire doit être évaluée pour permettre son maintien dans la (quasi-) normalité sans dégradation dans le temps. Nous allons voir dans quelle mesure ces objectifs sont pertinents.

2. Maintenir une fonction respiratoire (presque) normale et prévenir la diminution de la fonction respiratoire

Depuis une dizaine d'années, les études de cohortes s'accumulent pour nous renseigner sur l'évolution de la fonction respiratoire des patients asthmatiques depuis l'âge auquel les premières spirométries sont obtenues (6 à 9 ans) jusqu'à l'âge adulte (Australie [1]), Nouvelle Zélande [2], États-Unis [3]). Dans ces études, les patients se répartissent selon le degré de sévérité de la maladie asthmatique, dans des couloirs de fonction respiratoire qui ne se croisent pas. Ainsi, les malades ayant la moins bonne fonction respiratoire dans l'enfance ont la moins bonne fonction respiratoire à l'âge adulte. Ces études sont en faveur de l'impossibilité de maintenir une fonction respiratoire (presque) normale à l'âge adulte si la fonction respiratoire était déjà altérée à l'âge scolaire. D'après ces résultats, il suffirait de déterminer la fonction respiratoire de l'enfant asthmatique lors de sa première spirométrie pour pouvoir prédire le niveau de déficit respiratoire attendu à l'adolescence et à l'âge adulte, sans grand espoir de pouvoir normaliser les sujets en dessous des limites de la normale.

Mais que se passe-t-il pour les enfants qui ont des sifflements respiratoires avant l'âge scolaire (qui est celui de l'obtention de la première spirométrie). Il est bien difficile de cerner cliniquement la pathologie sifflante du nourrisson et de l'enfant d'âge préscolaire [4], mais des premières données de fonction respiratoire chez des nourrissons âgés de deux mois dont certains allaient devenir siffleurs intermittents ou permanents avant l'âge de trois ans, ou asthmatiques à l'âge de six ans, ont été fournies par l'étude de Tuscon [3]. En particulier, dans cette étude il était trouvé que les enfants ayant des sifflements persistants (début avant 3 ans, persistance à l'âge de 6 ans) avaient une fonction respiratoire qui s'altérait entre la naissance (~normale à la naissance) et l'âge de six ans. Cette évolution contrastait avec celles des autres groupes d'enfants qui amélioraient leur fonction respiratoire (siffleurs transitoires) ou la maintenaient normale (sifflements à début tardifs à 6 ans,

ou absence de sifflements). On tient là un profil fonctionnel de dégradation de la fonction respiratoire dont la réalité, confirmée en 2012 [5], inviterait à surveiller la fonction respiratoire pour guider la thérapeutique dans l'objectif de prévenir la dégradation et de maintenir la fonction respiratoire normale entre la naissance et l'âge de six ans. Hélas, il y a trois obstacles à l'utilité de ce suivi EFR. Premièrement, l'étude de la fonction respiratoire des nourrissons (< 2-3 ans) est un examen peu disponible (examen long nécessitant la présence de deux investigateurs entraînés, la sédation de l'enfant et du matériel onéreux) qui se heurte à l'absence de normes fiables établies et demeure l'indication de pathologies rares et sévères. Il y a donc peu de chance, en routine, d'obtenir une, et encore moins plus d'une (= suivi), EFR chez les nourrissons siffleurs. Deuxièmement, il a été trouvé que la fonction respiratoire dans les deux premiers mois de vie (avant tout symptôme respiratoire, s'il doit y en avoir) était déjà modérément altérée chez les sujets qui auront une fonction anormale, à sept ans pour les asthmatiques, et à 22 ans indépendamment de l'existence de sifflements [5,6]. Il faudrait donc agir avant deux mois de vie, chez des nourrissons asymptomatiques ! Cette solution n'est pas envisageable. Troisièmement, sachant que le déficit léger de la fonction respiratoire décelé à un ou deux mois de vie s'accroît en cas d'asthme précoce et en imaginant que l'étude de la fonction respiratoire des nourrissons soit facilement réalisable, que nous apporterait de réaliser un suivi EFR sur la conduite thérapeutique pour prévenir la dégradation ? Pas grand-chose, puisqu'il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence d'évolution de la fonction respiratoire :

- à court terme entre 40 nourrissons siffleurs traités pendant trois mois par fluticasone et 22 nourrissons traités par placebo [7] ;
- à moyen terme, chez des enfants d'âge préscolaire, anciens nourrissons siffleurs traités régulièrement, à l'âge de deux à trois ans et pendant deux ans, par fluticasone ($n = 132$) ou par placebo ($n = 130$) [8] (à noter que la fonction respiratoire avait été testée après 2 ans de traitement et 1 an après l'arrêt du traitement) ;
- à plus long terme, chez des nourrissons suivis (490 non siffleurs, 124 siffleurs) traités ou non par CSI et explorés à nouveau à l'âge de dix ans [9].

En résumé, de l'âge scolaire à l'âge adulte, les études montrent une fonction respiratoire des patients asthmatiques stables en termes de déficit (s'il existe). Il paraît difficile d'argumenter en quoi la répétition des EFR pourrait améliorer la fonction respiratoire d'un sujet dont le déficit respiratoire est présent depuis l'enfance. Par ailleurs, c'est uniquement chez le jeune enfant asthmatique qu'une dynamique d'aggravation du déficit respiratoire a été démontrée. Dans ce contexte et en théorie, un contrôle régulier de la fonction respiratoire pourrait aider à prévenir une évolution défavorable. Cependant, les EFR sont difficiles à réaliser à l'âge nourrisson, possibles à l'âge préscolaire mais non recommandées avant l'âge de cinq ans car jugées non fiables (GINA). De plus, les études randomisées en double insu n'ont pas démontré d'effet bénéfique des

traitements administrés à l'âge nourrisson à court terme (chez le nourrisson), à moyen terme (chez le préscolaire) et à long terme (chez le scolaire), les EFR servant au mieux à constater l'aggravation de la fonction respiratoire, sans pouvoir aider à la prévenir.

3. Autres dimensions de la fonction respiratoire

Le titre du débat proposé est suffisamment large pour y inclure toutes les techniques d'EFR réalisables dans le suivi de l'enfant asthmatique. On pourrait donc s'inquiéter de l'intérêt d'autres tests, comme la recherche d'une hyperréactivité bronchique (HRB) ou celle de d'une inflammation bronchique. En routine, cela correspond à des tests de recherche de bronchospasme d'effort ou à l'inhalation de produits bronchoconstricteurs et à la mesure de la fraction expirée de NO ($F_{E}NO$).

On connaît, depuis les études de Sont et al. et Ward et al. chez l'adulte asthmatique, l'effet dose-dépendant et progressif des CSI sur l'HRB à la métacholine et le remodelage bronchique [10,11]. Hofstra et al. ont confirmé, chez l'enfant asthmatique, l'effet dose- et temps-dépendant des CSI sur l'HRB à la métacholine, tout en pointant l'effet dose- et temps-indépendant des CSI sur le bronchospasme induit par l'effort [12]. Ainsi, il n'y a aucun intérêt à suivre le bronchospasme induit par l'effort chez l'enfant asthmatique, puisque dès la première dose de CSI celui-ci est amélioré de façon maximale, sans amélioration, d'ailleurs, des symptômes cliniques d'effort ! Quant à l'utilisation du degré d'HRB à la métacholine pour ajuster le traitement, l'étude de Nuijsink et al. [13] montre l'absence de différence significative du nombre de jours sans symptômes entre le groupe traité sur la clinique seulement ($n = 90$) et le groupe traité sur la clinique et l'HRB ($n = 85$), avec, en revanche, une augmentation significative des doses de CSI dans le groupe traité sur la clinique et l'HRB. L'amélioration significative du VEMS dans le groupe traité sur la clinique et l'HRB n'était pas cliniquement pertinente (+2,3 %). L'étude de l'HRB ne semble donc pas un bon test pour suivre les enfants asthmatiques, elle n'est d'ailleurs pas recommandée en dehors des asthmes difficiles à traiter.

La mesure du $F_{E}NO$ a fait couler beaucoup d'encre et nous pouvons retenir de cette mesure facile à réaliser en routine dès l'âge de six ans (possible plus rarement à partir de 4 ans) qu'elle permet de mesurer l'inflammation respiratoire à éosinophile en rapport avec une allergie. La valeur du $F_{E}NO$ diminue sous traitement par corticoïdes de façon dose-dépendante. La toute récente méta-analyse de Jartti et al. montre que de nombreux auteurs ont cherché, en vain, à démontrer l'intérêt clinique d'utiliser la mesure du $F_{E}NO$ pour ajuster le traitement chez l'enfant asthmatique [14]. Pour les auteurs, l'utilisation de la mesure du $F_{E}NO$ en routine ne peut être recommandée chez l'enfant car elle ne conduit à aucun effet clinique significatif alors qu'elle est associée à une augmentation des doses de CSI. Ce résultat est en contradiction apparente avec les recommandations américaines qui recommandent l'utilisation de la mesure du $F_{E}NO$ pour monitorer l'inflammation bronchique des sujets asthmatiques [15]. Mais dans ce même texte, cette

recommandation est qualifiée comme suit : « recommandation forte, niveau d'évidence bas ». On voit toute la subjectivité de la recommandation s'exprimer dans cet oxymore, et plus loin on lit encore : « Cependant, en prédiction du contrôle de l'asthme, le $F_{E}NO$ n'est pas meilleur que les autres tests habituels d'EFR ».

En conclusion, les autres mesures d'EFR qui sont celle de l'HRB et celle de $F_{E}NO$, n'ont pas démontré, à ce jour, un intérêt clinique en routine pour le suivi des enfants asthmatiques et elles ont même comme effet délétère potentiel celui de pousser le prescripteur à augmenter les doses de CSI.

4. Intérêt du suivi EFR dans une population ciblée d'enfants ayant un asthme difficile à traiter

Si, comme nous venons de le démontrer, l'utilisation en routine des EFR dans le suivi des enfants asthmatiques ne semble pas pouvoir apporter d'arguments utiles à la pratique clinique, on pourrait espérer qu'il en soit autrement dans le suivi des enfants les plus difficiles à traiter. En effet, il est connu qu'il n'y a pas de corrélation parfaite entre la clinique et les résultats d'EFR, mais chez les enfants ayant un asthme sévère, il est recommandé de réaliser l'ensemble des tests disponibles (spirométrie, test d'HRB, mesure du $F_{E}NO$) pour essayer de déterminer si les CSI sont efficaces (inflammation), les bronchodilatateurs suffisants (HRB) et le trouble ventilatoire obstructif fixé (remodelage à la spirométrie post-bronchodilatateur) [16]. On dispose de peu d'études et les groupes d'enfants étudiés sont souvent petits. Ainsi, dans une série de six enfants ayant un asthme sévère, il n'a pas été trouvé de corrélation entre l'importance de l'altération histopathologique du remodelage bronchique et le VEMS mesuré avant ou après traitement agressif ou de façon répété (variabilité du VEMS) [17]. En d'autres termes, le suivi du VEMS pour déterminer sa labilité ne permet pas prédire le degré d'atteinte histologique des bronches, pas plus que sa valeur à un moment donné ne renseigne sur le remodelage bronchique. Cela a été confirmé par une autre étude montrant l'incapacité du test aux corticoïdes per os à atteindre systématiquement le meilleur VEMS (renseignement sur le caractère fixé ou non du trouble obstructif ; remodelage bronchique) [18]. Il n'y avait pas de corrélation entre l'épaisseur de la membrane basale et le fait d'atteindre le VEMS maximal lors du test aux corticoïdes per os (18/22 enfants) ou durant l'année suivante, au cours du suivi régulier, chez 18 % (4/22) des enfants.

Finalement, dans cette population d'enfants ayant un asthme difficile à traiter, la mesure ponctuelle du VEMS de base ou post-test aux corticoïdes, ou répétée pour calculer sa variabilité, ne permet jamais de prédire de façon certaine le degré d'atteinte histologique et son caractère fixé ou non.

5. Prévenir, la diminution de la fonction respiratoire et, chez l'enfant, l'absence de croissance pulmonaire

Nous avons vu plus haut ce qu'il en était de la diminution de la fonction respiratoire qui existait en début de maladie asthmatique, et ce malgré les traitements et les éventuelles

EFR répétées. Par ailleurs, il a été montré à maintes reprises que l'administration de CSI améliorait la fonction respiratoire, mais de façon modeste et sans effet rémanent à l'arrêt des CSI. Dans la méta-analyse s'intéressant au traitement de fluticasone, béclo méthasone ou budesonide contre placebo chez les enfants et les adultes, l'amélioration significative du VEMS sous CSI était très modeste (0,040 L [95 %IC 0,00–0,070 L]) et disparaissait si on retirait de l'analyse les études en ouvert ou en simple insu, ce qui semblerait légitime de faire [19]. D'une façon assez régulière, l'effet des CSI sur le VEMS est significatif d'un point de vue statistique mais en dessous de la pertinence clinique ($\sim +4\%$ à $+7\%$), cependant qu'à distance de l'arrêt des CSI la fonction respiratoire n'est pas influencée par la prise antérieure de CSI [9].

Peu d'études permettent l'étude de la croissance pulmonaire en relation avec la maladie asthmatique. Il en est une qui, bien qu'ancienne, nous paraît pertinente de par l'importance de la cohorte étudiée (11 736 enfants) et la durée de l'étude (au moins 2 EFR entre 7 et 18 ans) [20]. Dans cette étude, trois résultats sont remarquables :

- les enfants asthmatiques, ayant ou non encore des symptômes au moment de la mesure, ont une fonction respiratoire altérée par rapport aux enfants n'ayant jamais eu de sifflements respiratoires ou de diagnostic d'asthme ;
- il existe un déficit de croissance pulmonaire uniquement chez les enfants dont l'asthme est encore actif au moment de la mesure (plus important chez les garçons) ;
- la prise de traitement anti-asthmatique est associée à une fonction pulmonaire d'autant moins bonne que le traitement est régulier versus intermittent, et quel que soit le traitement par rapport à l'absence totale de prise de traitement.

Le suivi EFR n'empêche donc en rien le déficit respiratoire qui s'accroît avec l'intensification du traitement. Quant au déficit de croissance, il persiste tant que persistent les symptômes, un interrogatoire suffit donc à le soupçonner, les EFR n'aidant pas à le prévenir mais à le quantifier.

6. En conclusion

Le suivi EFR des enfants asthmatiques est très intéressant d'un point de vue épidémiologique puisqu'il nous a permis de mettre en évidence que la fonction respiratoire était largement fixée à l'âge scolaire sans grande variation par la suite. Malgré la non-recommandation d'effectuer des EFR en routine avant l'âge de cinq ans, les études de recherche montrent que le déficit de fonction respiratoire existe dès les deux premiers mois de vie et s'accroît chez les asthmatiques malgré les traitements entrepris précocement. Le contrôle clinique de la maladie n'est pas toujours en accord avec les EFR et vouloir traiter des résultats anormaux d'EFR, surtout si on utilise des tests très spécifiques de l'inflammation ou de l'HRB, peut mener à sur-traiter des enfants bien contrôlés cliniquement pour un bénéfice (clinique, fonctionnel) non démontré. Enfin, il est probable que le déficit de croissance pulmonaire persiste tant que persistent

les symptômes, sans effet bénéfique des traitements utilisés après l'âge de six ans.

L'EFR est donc intéressante pour quantifier le déficit de fonction respiratoire et celui de la croissance pulmonaire, mais elle n'est pas utile à leur prévention car ses résultats sont largement déterminés par le génie évolutif de la maladie de la naissance (et certainement avant) à l'âge de six ans, indépendamment des traitements appliqués.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964–1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189–94.
- [2] Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414–22.
- [3] Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253–8.
- [4] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096–110.
- [5] Bisgaard H, Jensen SM, Bonnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1183–9.
- [6] Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758–64.
- [7] Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Affourtit MJ, Smit FJ, et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:328–33.
- [8] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985–97.
- [9] Lodrup Carlsen KC, Devulapalli CS, Mowinkel P, Haland G, Munthe-Kaas MC, Carlsen KH. Lung function at 10 yrs is not improved by early corticosteroid treatment in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:814–22.
- [10] Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043–51.
- [11] Ward C, Pais M, Bish R, Reid D, Feltis B, Johns D, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyper-responsiveness in asthma. *Thorax* 2002;57:309–16.
- [12] Hofstra WB, Neijens HJ, Duiverman EJ, Kouwenberg JM, Mulder PG, Kuethe MC, et al. Dose-responses over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:415–23.
- [13] Nuijsink M, Hop WC, Sterk PJ, Duiverman EJ, de Jongste JC. Long-term asthma treatment guided by airway hyper-responsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;30:457–66.
- [14] Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, Hartiala J, Vanto T. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:178–83.
- [15] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled

- nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- [16] Payne D, Bush A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:116–23.
- [17] Jenkins HA, Cool C, Szefer SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW, et al. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest* 2003;124:32–41.
- [18] Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Nicholson AG, Wilson NM, et al. Is a two-week trial of oral prednisolone predictive of target lung function in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol* 2005;39: 521–7.
- [19] Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. CD002310.
- [20] Gold DR, Wypij D, Wang X, Speizer FE, Pugh M, Ware JH, et al. Gender- and race-specific effects of asthma and wheeze on level and growth of lung function in children in six U.S. cities. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1198–208.