

LE CONCOURS MEDICAL

Supplément au n° 41 du 7 décembre 1996

Recommandations et références médicales



Agence Nationale
pour le Développement
de l'Évaluation Médicale

AVANT-PROPOS

L'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) a pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies médicales ; elle contribue à ce titre à mieux faire comprendre les mécanismes qui relient évaluation, amélioration de la qualité et régulation du système de santé.

Dans un souci de diffusion la plus large de ses travaux, l'ANDEM a, au terme d'un appel d'offres, décidé de diffuser les Recommandations et Références élaborées en 1995 dans le cadre de suppléments d'une revue de médecine générale, en complément d'autres modes de diffusion. *Le Concours médical*, retenu pour la diffusion de ces textes, est rédigé de façon totalement indépendante de l'ANDEM et ne saurait par conséquent refléter en aucune façon l'opinion de celle-ci.

Les textes contenus dans ce supplément ont été élaborés par les membres de groupes de travail réunis au sein de l'ANDEM, avec l'aide de groupes de lecture, puis validés par le conseil scientifique de l'ANDEM. Ils n'engagent pas la responsabilité individuelle des membres des groupes de travail et de lecture.

L'équipe de l'ANDEM et particulièrement le Dr H. Maisonneuve et le Pr A. Durocher, coordonnateurs du programme, se joignent à moi pour adresser nos plus vifs remerciements aux présidents, chargés de projet et membres des groupes de travail qui ont élaboré ces textes, et au conseil scientifique de l'ANDEM, qui, dans cette démarche, dont il a soutenu le principe, a apporté tous les conseils méthodologiques nécessaires à une véritable contribution scientifique et professionnelle de l'agence dans ce processus.

C'est aussi grâce à la confiance que nous ont accordée les partenaires institutionnels et professionnels, à leur compétence et à leur contribution active dans cette démarche que ce travail a pu être réalisé.

Je souhaite vivement qu'il puisse être utile à tous les professionnels de santé. C'est pour cela aussi qu'il nous a paru indispensable de le mettre à leur disposition. Ces informations validées, obtenues selon une méthodologie explicite, peuvent également être le support de l'enseignement et de la formation médicale continue. Chaque médecin peut y puiser l'aide nécessaire à sa pratique quotidienne et les éléments objectifs pour dispenser des soins appropriés à une situation clinique donnée.

Pr Y. MATILLON
Directeur de l'agence

Nous tenons particulièrement à remercier :

- Tous les membres des groupes de travail ; les sociétés scientifiques et professionnelles ; toutes les personnes qui ont accepté de relire, d'améliorer la rédaction des textes dans le cadre de la procédure de lecture.

- L'équipe de l'ANDEM et spécialement le Pr A. Durocher, les Drs F. Fourquet et H. Maisonneuve, qui ont assuré la coordination scientifique et technique du programme ; tous les collaborateurs du service documentation, en particulier H. Cordier, E. Blondet, L. Dindaine ; tous les représentants de l'ANDEM auprès des groupes, en particulier le Pr C. Blum-Boisgard, Mme S. Charvet-Protat, le Dr P. Dosquet, le Pr M. Doumenc, les Drs F. Fleurette, J. Goldberg, M. Lafont, L. Pazart ; l'équipe logistique du secrétariat, V. Combe, D. Goron, V. Gourdon, le service communication, en particulier C. Cochet, et les services administratifs.

- Le conseil scientifique de l'ANDEM, dont les membres

en 1995 étaient : le Dr P. Loirat (président), les Prs R. Mornex, J. Marescaux, M. Fardeau, D. Laurent, M. P. Peronneau, les Prs J. Faivre, F. Steudler, les Drs P. Gallois, A. Liberati, N. Klazinga, M. L. Omnes, le Pr B. Varet, M. G. de Pourville.

- L'ensemble de partenaires conventionnels, institutionnels et professionnels qui ont apporté leurs compétences et leur contribution active à cette démarche, en particulier la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole (CCMSA), et la Caisse d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM), la Confédération syndicale des médecins français (CSMF), le Syndicat de la médecine libérale (SML), le syndicat MG France, la Direction générale de la santé, la Direction de la Sécurité sociale et l'Agence du médicament.

Ce travail a pu être réalisé grâce aux financements accordés à l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), de la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole (CCMSA), et la Caisse d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM), à la demande des parties signataires de la convention médicale : la CNAMTS, la CANAM, la CCMSA, la Confédération des syndicats médicaux de France (CSMF), le syndicat des médecins libéraux (SML) et le syndicat MG France, dans le cadre de la préparation des recommandations et références médicales conventionnelles.

L'ANDEM est aussi financée par le ministère du Travail et des Affaires sociales.

Méthode générale

Ces recommandations et références médicales ont été élaborées par un groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et de l'avis des professionnels. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Les sociétés scientifiques ont été consultées pour connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et pour proposer des personnes susceptibles de participer aux groupes.

Pour chaque thème, l'ANDEM a constitué un groupe de travail regroupant dix à quinze personnes de diverses compétences. La parité du mode d'exercice (spécialistes et non-spécialistes en CHU ou CHG, spécialistes ou généralistes libéraux) et la répartition géographique ont été prises en compte. Ces groupes de travail comprenaient un président (qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres) et un chargé de projet (qui a collaboré directement avec le président et a rédigé le document final afin de le proposer et de le discuter avec le groupe de travail). Un représentant de l'ANDEM a assisté chaque groupe, s'est assuré de la cohérence de la méthode de travail et a exercé une fonction de conseil auprès du chargé de projet.

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée par interrogation de deux banques de données : MEDLINE et EMBASE. Elle a identifié d'une part les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus (sur dix ans en toutes langues) et d'autre part les revues de synthèse : méta-analyses, analyses de décision (sur cinq ans en langue française ou anglaise). Elle a été complétée par une recherche exhaustive des essais comparatifs en langue française ou anglaise, lorsqu'il s'agissait de réaliser simplement une mise à jour de recommandations déjà existantes. Lorsque le thème ne permettait pas de se limiter à des essais comparatifs, la recherche était élargie à toutes les études cliniques. Une recherche spécifique sur cinq ans en langue française a été faite sur PASCAL.

Cette bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les membres du groupe de travail ou du groupe de lecture ont transmis des articles. Les sommaires des revues générales et des revues du thème concerné pendant la période du 1^{er} octobre 1994 au 30 juin 1995 ont été consultés. Les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées.

Le chargé de projet et le président ont utilisé des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique de ces documents. Les documents ont été classés selon les grilles en différentes catégories. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Ces recommandations ont été basées soit sur un niveau de preuve scientifique, soit, en l'absence de preuve, sur un accord professionnel fort. Des propositions d'actions futures ont été formulées.

Le groupe de lecture, composé de personnalités compétentes exerçant dans différents secteurs d'activités, comprenait vingt-cinq à quarante personnes externes au groupe de travail. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont donné un avis. Ces experts ont apprécié la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte de recommandations et références. Les remarques du groupe de lecture ont été transmises au groupe de travail. Ce groupe de travail a pu modifier son texte et a validé le document final. Le texte produit par le groupe de travail a été présenté avec une bibliographie dite « sélective » constituée des articles cités dans le texte pour argumenter les énoncés. Tous les autres articles consultés ont été regroupés dans une bibliographie dite « complémentaire ».

L'ensemble des textes de recommandations et références ont ensuite été soumis à l'avis du conseil scientifique de l'ANDEM.

Ces recommandations et références ont été finalisées en novembre 1995.

Asthme : critères de gravité, aspects diagnostiques et thérapeutiques

Stratégie de la recherche documentaire

■ Recherche automatisée

La recherche de recommandations pour la pratique médicale, de conférences de consensus, d'articles sur la décision médicale et de revues de la littérature a été faite sur les mots clés suivants : *Asthma*, ou *Asthma, exercise-induced*, ou *Status asthmaticus*, ou *Asthmatic state*, ou *Exercise induced asthma*, ou *Immunotherapy*, ou *Desensitization, immunologic*, ou *Skin tests*, ou *Hypersensitivity*, ou *Allergic asthma*, ou *Allergy test*, ou *Desensitization*, ou *Systematic de-*

sensitization. Cette stratégie a été complétée par une recherche de la littérature française.

744 références ont été obtenues par ces interrogations (toutes recherches confondues avec possibilité de redondance).

■ Recherche manuelle

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de début octobre 1994 à fin juin 1995.

Revue générale : *Annals of Internal Medicine* ; *Archives of Internal Medicine* ; *British Medical Journal* ; *Canadian Medical Association Journal* ; *Concours médical* ; *JAMA* ;

Lancet ; *New England Journal of Medicine* ; *Presse médicale* ; *Revue Prescrire* ; *Revue de médecine interne* ; *Revue du praticien MG*.

Revue spécialisée : *Allergy* ; *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* ; *Chest* ; *Clinical Experimental Allergy* ; *European Respiratory Journal* ; *Journal of Allergy and Clinical Immunology* ; *Journal of Asthma* ; *Lung* ; *Revue des maladies respiratoires* ; *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*.

339 articles ont été sélectionnés et analysés, dont 61 références utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

Groupe de travail : Pr A.B. Tonnel, pneumol., président du groupe, Lille ; Dr J. Juillard, méd. gén., chargé de projet, Feyzin ; Pr M. Aubier, pneumol., Paris ; Pr J. Bousquet, pneumol., Montpellier ; Dr N. Brugère, méd. gén., Bordeaux ; Dr F. Champel, pneumol., Lyon ; Dr P. Dugue, pneumol., allergol., Grasse ; Dr J.P. Grignet, pneumol., Denain ; Dr Y. Grillet, pneumol., Valence ; Pr F. Leynadier, interniste, Paris ; Dr C. Pinon, allergol., Paris ; Dr P. Poinot, méd. gén., Carbonne ; Dr M. Reidiboym, Agence du médicament, Saint-Denis ; Dr D. Richard, méd. gén., Morangis ; Pr P. Scheinmann, pédiatre, pneumol., allergol., Paris ; Dr R. Sebbah, méd. gén., Marseille ; Dr A. Tenailon, réanim. méd., Évry ; Dr P. Vassal, allergol., Saint-André ; représentant ANDEM.

Groupe de lecture : Pr C. Advenier, pharmacol., Paris ; Dr C. Berrard, méd. gén., Poitiers ; Pr G. Blancher, pédiatre, Paris ; Pr G. Bleichner, réanim. méd., Argenteuil ; Dr F. Bon, pneumol., allergol., Annecy ; Pr G. Bonmarchand, réanim. méd., Rouen ; Pr Y. Castaing, réanim. méd., Bordeaux ; Dr J.P. Chevreul, méd. gén., Saint-Pierredes-Corps ; Dr F. de Blay, pneumol., Strasbourg ; Dr F. Destombes, pneumol., Le Havre ; Pr A. Didier, pneumol., allergol., Toulouse ; Dr F. Douchain, pédiatre, Arras ; Dr J.P. Dumur, pneumol., allergol., Aix-en-Provence ; Pr P. Duroux, pneumol., Clamart ; Pr G. Dutau, pneumol., pédiatre, Toulouse ; Pr M. Fournier, pneumol., Clichy ; Pr A. Grimfeld, pneumol., pédiatre, Paris ; Dr N. Grunchev, pneumol., Cholet ; Dr A. Guerlot, allergol., Saint-Nazaire ; Pr P.Y. Hatron, interniste, Lille ; Dr D. Huas, méd. gén., Nanterre ; Dr J.J. Innocenti, pneumol., Albi ; Dr J. Lacroix, pneumol., Malakoff ; Pr C. Le Jeune, interniste, Paris ; Pr J.L. Lejonc, interniste, Créteil ; Dr P. Loirat, membre conseil scient. ANDEM, Suresnes ; Dr I. Macquin Mavier, pharmacol., Créteil ; Dr M. Molimard, pharmacol., Paris ; Dr D. Muller, pneumol., allergol., Metz ; Pr J. Pasquier, interniste, Lyon ; Dr S. Pastou, pneumol., allergol., Font-Romeu ; Dr J.R. Perrin, méd. gén., Saint-Hilaire-Saint-Mesnin ; Dr D. Piperno, pneumol., Lyon ; Dr J.P. Rocca Serra, pneumol., allergol., Marseille ; Dr F. Saché, pneumol., allergol., Briançon ; Pr P. Sauder, réanim., Strasbourg ; Dr F. Trémolières, interniste, Mantes-la-Jolie ; Dr R. Verdier, méd. gén., Lugrin ; Pr D. Vervloet, pneumol., allergol., Marseille.

Recommandations et références

Les recommandations ci-dessous ne concernent que certains aspects thérapeutiques de l'asthme. Il s'agit de la corticothérapie générale et inhalée, de l'immunothérapie, à l'exclusion des autres classes thérapeutiques. Ce sont les thèmes qui avaient été soumis à la réflexion du groupe de travail. Se référer à l'encadré 2 en lisant les recommandations.

- Tout asthmatique est susceptible à un moment donné de l'évolution de sa maladie d'avoir une crise aiguë grave. L'identification de facteurs de risque requiert pour ces patients prédisposés une surveillance particulière. Il est difficile sur les seuls facteurs objectifs (auscultation, débit expiratoire de pointe) de prédire l'évolution ultérieure d'une crise : en conséquence, tout asthmatique qui ressent une crise « inhabituelle » doit être considéré a priori comme risquant d'évoluer vers un asthme aigu grave.
- Toute crise d'asthme doit être prise en charge précocement dès les premiers symptômes.
- Les bêta-2-stimulants inhalés d'action brève représentent le traitement initial de la crise d'asthme.
- Les corticoïdes inhalés n'ont aucune indication dans le traitement de la crise d'asthme.
- Le traitement ambulatoire de la crise d'asthme aigu grave comporte un bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en nébulisation (ou en alternative un bêta-2-stimulant injectable par voie sous-cutanée), l'oxygénothérapie et un corticoïde systémique. L'absence d'amélioration clinique en vingt à trente minutes doit conduire à une hospitalisation urgente, avec transport par une ambulance médicalisée.
- Il y a deux familles de bêta-2-stimulants inhalés : les bêta-2-stimulants inhalés d'action brève (fénotérol, pirbutérol, salbutamol, terbutaline) et les bêta-2-stimulants inhalés d'action prolongée (salmétérol, formotérol). Ces derniers ne sont pas un traitement de la crise d'asthme. Ils ne peuvent être prescrits en traitement de fond continu que chez un patient recevant parallèlement une thérapeutique anti-inflammatoire.
- La perception de la dyspnée par l'asthmatique et l'évaluation par l'examen clinique peuvent sous-estimer un trouble ventilatoire obstructif. Lorsqu'un dia-

gnostic d'asthme est posé ou suspecté, le bilan initial doit comporter une exploration fonctionnelle respiratoire. Le renouvellement de cet examen est fonction de la sévérité et de l'évolution clinique de la maladie. Le débit expiratoire de pointe est une mesure utile pour la surveillance de certains asthmes difficiles.

- Les prick-tests cutanés à lecture immédiate, guidés par et confrontés à la clinique, sont les tests allergologiques les plus utiles au diagnostic de l'asthme à composante allergique. Les tests microbiens ou utilisant des extraits non standardisés (*Candida albicans* par exemple) sont inutiles. Les tests cutanés à lecture semi-retardée ou retardée sont également inutiles dans l'asthme allergique.
- La corticothérapie inhalée au long cours représente le principal traitement de fond de l'asthme persistant. Son innocuité est en général établie pour les doses quotidiennes inférieures à 400-500 µg chez l'enfant et 800-1 000 µg chez l'adulte. Une surveillance attentive est justifiée pour des doses supérieures.
- Une corticothérapie orale en cure courte est nécessaire lors des exacerbations d'asthme insuffisamment améliorées par les bêta-2-stimulants inhalés d'action brève (cures courtes de trois à dix jours, en fonction de la sévérité et de l'évolution).
- Une corticothérapie orale au long cours ne peut être instituée que chez un asthmatique prenant déjà une corticothérapie inhalée à fortes doses, et en association avec celle-ci.
- Les formes injectables de corticoïdes ne doivent pas être utilisées, dans l'asthme, sous forme de nébulisations produites à l'aide d'appareils générateurs d'aérosols ; leurs effets systémiques sont identiques à doses égales à ceux des corticoïdes administrés par voie orale ou intraveineuse et leur efficacité est plus aléatoire.
- Dans l'asthme à composante allergique, l'éviction ou l'évitement des allergènes et des irritants et le traitement médicamenteux optimal sont les deux actions prioritaires. L'immunothérapie spécifique (« désensibilisation ») peut leur être associée chez certains patients soigneusement sélectionnés, après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Argumentaire

Les recommandations ci-dessous ne concernent que certains aspects thérapeutiques de l'asthme. Il s'agit de la corticothérapie générale et inhalée, de l'immunothérapie à l'exclusion des autres classes thérapeutiques. Ce sont les thèmes qui avaient été soumis à la réflexion du groupe de travail.

Le groupe de travail n'a pas abordé tous les aspects de la maladie asthmatique. Les questions auxquelles le groupe a répondu étaient : les critères de gravité de l'asthme ; les indications des explorations fonctionnelles respiratoires dans l'asthme ; les indications des tests allergologiques cutanés dans l'asthme ; les traitements corticoïdes dans l'asthme ; les indications de l'immunothérapie spécifique dans l'asthme.

Le titre proposé : « Asthme », a été reformulé par le groupe de travail en « Asthme : critères de gravité, aspects diagnostiques et thérapeutiques ».

Abréviations

- DEP : débit expiratoire de pointe ;
- EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ;
- IDR : intradermo-réaction ;
- VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.

L'asthme est l'une des pathologies chroniques les plus communes. Sa prévalence est en augmentation chez les enfants et les adultes jeunes. L'asthme est responsable d'une mortalité de 1 500 à 2 500 cas annuels en France (1-3). L'expérience clinique des membres du groupe de travail comme celle d'experts internationaux (1) indiquent que l'asthme est sous-diagnostiqué et insuffisamment pris en charge. Le groupe de travail a estimé nécessaire non seulement d'aborder les questions soumises par les partenaires conventionnels, mais aussi de rappeler certaines lignes directrices consensuelles pour la prise en charge des asthmatiques. Les membres du groupe ont été unanimes pour prendre comme base de référence les textes

des deux conférences de consensus internationales sur l'asthme (1, 4). L'étendue du sujet n'a pas permis, dans le temps imparti, de discuter en détail tous les points de la prise en charge diagnostique, thérapeutique et éducative des asthmatiques.

■ Définition

La meilleure connaissance des mécanismes physio-pathologiques de l'asthme n'en a pas simplifié la définition. Les experts du plus récent consensus international ont adopté une « description opérationnelle » : *« L'asthme est une affection inflammatoire chronique des voies aériennes dans laquelle interviennent de nombreuses cellules, en particulier les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Cette inflammation provoque des épisodes récidivants de sibilance, de dyspnée, de toux survenant préférentiellement au cours de la nuit et au petit matin. Ces symptômes sont habituellement associés à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est au moins partiellement réversible spontanément ou sous traitement. L'inflammation est associée à une hyper-réactivité bronchique non spécifique vis-à-vis de stimulus variés (1). »*

■ Critères de gravité de l'asthme

De nombreuses conférences de consensus et recommandations pour la pratique clinique, nationales et internationales, ont décrit les éléments anamnestiques, cliniques et paracliniques signant la gravité d'un asthme (1, 4-20). Trois séries de critères ont un intérêt particulier pour le praticien lors de la prise en charge des patients asthmatiques : les facteurs de risque d'asthme aigu grave ; les signes d'asthme aigu grave ; les critères de sévérité de la maladie asthmatique.

● Facteurs de risque d'asthme aigu grave

L'identification d'un ou de plusieurs de ces facteurs témoigne d'un risque accru pour le malade de développer un asthme aigu grave, indépendamment des signes de gravité observés. Elle définit en quelque sorte des « groupes à risque ». Ces facteurs de

risque sont : le caractère ancien et instable de l'asthme ; l'hospitalisation ou l'accueil en service d'urgences dans l'année écoulée pour crise aiguë grave ; un antécédent de ventilation assistée pour crise aiguë grave ; l'intolérance à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ; la mauvaise observance des thérapeutiques prescrites ; un traitement par corticoïdes systémiques en cours (ou un sevrage récent) ; un tabagisme persistant (21) ; la présence d'une pathologie psychiatrique ou de problèmes psychosociaux.

Les patients ayant des facteurs de risque justifient une surveillance accrue. Cependant, toute crise d'asthme peut évoluer vers un asthme aigu grave, plus particulièrement en cas de crise(s) récidivante(s) rapprochée(s).

● Les signes d'asthme aigu grave

— La crise est : ressentie par le malade comme inhabituelle ; rapidement progressive en quelques heures (mais une détérioration progressive sur quelques jours peut être le prodrome d'une crise grave, et il existe à l'inverse des aggravations d'une rapidité extrême).

— Les signes de gravité immédiate sont : difficultés à parler, à tousser (à s'alimenter chez le jeune enfant) ; orthopnée ; agitation ; sueurs ; cyanose ; utilisation des muscles respiratoires accessoires et contracture des sterno-cléido-mastoïdiens ; fréquence respiratoire > 30/min (adulte et enfant > 5 ans) ; fréquence cardiaque > 120/min (adulte et enfant > 1 an) ; DEP en zone rouge (*encadré 1*) < 30 % du score théorique ou du meilleur score ; inefficacité des bêta-2-stimulants inhalés d'action brève aux doses usuelles ; altération des gaz du sang : PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 45 mmHg, Sa O₂ < 90 %

(la mesure des gaz du sang avant l'hospitalisation a un intérêt : si elle est à même de modifier la décision d'hospitalisation et si elle est réalisable dans des délais ne retardant pas la décision thérapeutique).

— Les signes de détresse vitale annoncent à brève échéance une issue fatale : troubles de conscience, pause respiratoire, impossibilité de parler, silence respiratoire, collapsus cardio-vasculaire.

Un système à trois zones¹ pour aider le patient à gérer ses symptômes (1)

Un système de zones symptomatiques de l'asthme, adapté individuellement, aide les patients : à comprendre la nature chronique et la variabilité de l'asthme ; à surveiller leur maladie ; à identifier le plus tôt possible une détérioration de l'asthme ; à agir rapidement pour maîtriser les symptômes, selon un plan d'action adapté à chaque zone, convenu à l'avance avec leur médecin.

• Zone verte

L'asthme est maîtrisé. Ni le sommeil ni les activités ne sont interrompus. Les symptômes sont minimes (et dans l'idéal inexistant). Le DEP se situe entre 80 % et 100 % de la valeur attendue, et sa variabilité² est habituellement de moins de 20 %.

• Zone orange

L'orange est un signal de vigilance. La survenue de symptômes d'asthme (symptômes nocturnes, gêne de l'activité, toux, sifflements respiratoires, oppression thoracique d'activité ou de repos) et/ou un DEP compris entre 60 et 80 % de la valeur attendue (et une variabilité de 20 à 30 % du DEP), indiquent :

- soit une exacerbation aiguë, pour laquelle le patient doit suivre le plan thérapeutique convenu avec son médecin (en particulier bêta-2-stimulants inhalés d'action brève et éventuellement corticoïdes oraux) ;
- soit une détérioration progressive, justifiant une consultation médicale pour modification de la prise en charge.

• Zone rouge

Le rouge est un signe d'alerte. Les symptômes d'asthme gênent l'activité ou sont présents au repos. Le DEP est au-dessous de 60 % de la valeur attendue. Si le DEP reste au-dessous de 60 % malgré la prise immédiate d'un bêta-2-stimulant inhalé d'action brève, des soins médicaux rapides doivent être entrepris. Un passage en zone rouge peut refléter une insuffisance du traitement régulier. Une fois l'exacerbation contrôlée, un changement de palier thérapeutique devrait être envisagé.

1. Ce système à trois zones est conçu pour guider le patient dans l'appréciation de ses symptômes au jour le jour. Il ne doit pas être confondu avec l'approche par paliers (voir l'encadré 2) destinée aux cliniciens et prenant en compte l'évolutivité de l'asthme sur des périodes prolongées.

2. La valeur obtenue du DEP ou du VEMS doit être rapportée à la valeur théorique ou au meilleur score antérieur du patient.

La variabilité du DEP ou du VEMS est ici la variabilité circadienne, différence entre la valeur matinale avant utilisation de bronchodilatateur et la valeur vespérale après utilisation de bronchodilatateur. Elle est représentée par la formule : variabilité circadienne : $[\text{DEP (soir)} - \text{DEP (matin)}] / [1/2 (\text{DEP soir} + \text{DEP matin})] \times 100$.

Les membres du groupe de travail ont été unanimes pour juger irréaliste, en situation d'urgence, la mesure du pouls paradoxal et n'ont pas retenu ce critère, de même que les recommandations britanniques de 1993 (7). L'expérience clinique des participants a montré que les possibilités de participation du patient atteint d'asthme aigu grave ne permettraient pas toujours de mesurer le DEP. Lorsque cette mesure peut être effectuée, elle apporte une aide à la décision à condition d'être confrontée aux données cliniques.

En pratique, le traitement de la crise d'asthme aigu grave impose :

- La répétition des inhalations de bêta-2-stimulants d'action brève (de préférence à l'aide d'une chambre d'inhalation) et dès que possible l'oxygénothérapie et l'administration de bêta-2-stimulants nébulisés. Lorsque le médecin n'a pas la possibilité d'utiliser rapidement la nébulisation de

bêta-2-stimulants, l'alternative est le recours à un bêta-2-stimulant injecté par voie sous-cutanée ;

- L'administration associée immédiate d'un corticoïde systémique (formes retard exclues), dont il faut savoir qu'il n'exerce ses effets qu'après deux à trois heures.

L'absence d'amélioration clinique vingt à trente minutes après ce traitement ou la présence initiale de signes de détresse sont des indications d'hospitalisation d'urgence. Le transport doit faire appel à une ambulance médicalisée. En milieu hospitalier, lorsque les fortes doses de bêta-2-stimulants n'apportent pas une amélioration suffisante, un anticholinergique en nébulisation (ipratropium) peut éventuellement leur être associé.

• Critères de sévérité de la maladie asthmatique

Ces critères sont à l'origine de la classification de la maladie asthma-

tique en quatre stades schématiques (encadré 2) (1). La présence d'un seul critère suffit pour attribuer à un patient le stade correspondant. La sévérité de l'asthme est donc une donnée évolutive, susceptible de s'aggraver ou à l'inverse de se corriger sous l'effet d'un traitement adéquat. En cas d'amélioration, un fois obtenu le contrôle de l'asthme, il est nécessaire d'observer des paliers thérapeutiques d'au moins trois mois, avant d'envisager la réduction du schéma thérapeutique.

Stade 1 : asthme intermittent

- symptômes intermittents, moins d'une fois par semaine,
- exacerbations brèves,
- symptômes d'asthme nocturne moins de deux fois par mois,
- patient asymptomatique et fonction respiratoire normale entre les exacerbations,
- DEP ou VEMS 80 % du théorique, avec une variabilité < 20 %¹.

Stade 2 : asthme persistant léger
 — symptômes survenant plus d'une fois par semaine et moins d'une fois par jour,

— les exacerbations peuvent gêner l'activité et le sommeil,
 — symptômes d'asthme nocturne plus de deux fois par mois,
 — DEP ou VEMS 80 % du théorique, avec une variabilité de 20 à 30 %¹.

Stade 3 : asthme persistant modéré
 — symptômes quotidiens,
 — les exacerbations gênent l'activité et le sommeil,

— symptômes d'asthme nocturne plus d'une fois par semaine,
 — utilisation quotidienne de bêta-2-stimulant inhalé d'action brève,
 — DEP et VEMS entre 60 % et 80 % du théorique, variabilité > 30 %¹.

Stade 4 : asthme persistant sévère
 — symptômes permanents,
 — exacerbations fréquentes,
 — symptômes d'asthme nocturne fréquents,

— activités physiques limitées par les symptômes d'asthme,
 — DEP et VEMS < 60 % du théorique, variabilité > 30 %¹.

À chaque stade schématique de la maladie correspond un palier thérapeutique comportant :

— un traitement de maîtrise de la maladie (traitement « de fond »),
 — un traitement de maîtrise des crises (traitement symptomatique) (encadré 2).

■ Explorations fonctionnelles respiratoires

Un groupe de travail a été réuni par l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) en 1994 sur le thème

1. La valeur obtenue du DEP ou du VEMS doit être rapportée à la valeur théorique ou au meilleur score antérieur du patient. La variabilité du DEP ou du VEMS est ici la variabilité circadienne, différence entre la valeur matinale avant utilisation de bronchodilatateur et la valeur vespérale après utilisation de bronchodilatateur. Elle est représentée par la formule : variabilité circadienne : $[\text{DEP (soir)} - \text{DEP (matin)}] / [1/2 (\text{DEP soir} + \text{DEP matin})] \times 100$.

Le groupe de travail a volontairement indiqué DEP et VEMS (au lieu de DEP ou VEMS) pour les stades 3 et 4, afin de bien marquer la nécessité d'une surveillance par EFR à ces stades de gravité.

des EFR (22). Le groupe de travail sur l'asthme rappelle ci-dessous les conclusions concernant l'asthme qu'il a reprises à son compte, et apporte certaines précisions.

● Conclusions du groupe de travail sur les EFR

« Il existe un consensus professionnel fort sur les indications générales des EFR, qui peuvent être résumées ainsi : toute évaluation (initiale ou de surveillance) d'un handicap respiratoire implique la réalisation d'EFR, dont la base incontournable est constituée par la spirométrie. Les autres tests fonctionnels respiratoires doivent être adaptés en fonction de la nature de la maladie. »

« Le DEP est un outil utile mais non suffisant pour la surveillance des maladies bronchiques obstructives à composante réversible. Il ne peut cependant, du fait de son manque de sensibilité, se substituer à la spirométrie pour la recherche d'anomalies ventilatoires. »

« Toute dyspnée chronique (permanente ou paroxystique) impose la pratique d'une spirométrie, qui est l'examen de base des EFR. »

« Si la maladie respiratoire est connue, la spirométrie est, dans la hiérarchie des EFR, le premier examen permettant d'en apprécier le retentissement fonctionnel. »

« La découverte d'un syndrome ventilatoire obstructif justifie la réalisation d'un test de réversibilité avec un agent bronchodilatateur. L'effet de l'agent bronchodilatateur administré doit lui aussi être évalué par la spirométrie. »

● Précisions apportées par le groupe de travail sur l'asthme

Il y a fréquemment dissociation entre la perception de la dyspnée par l'asthmatique, l'évaluation clinique des symptômes par le médecin et la réalité du trouble ventilatoire obstructif : les signes fonctionnels et l'auscultation peuvent être mis en défaut (1, 23).

Les examens spirométriques sont nécessaires pour le diagnostic de l'asthme (en particulier dans ses formes présumées mineures ou dans les formes atypiques), pour l'évaluation de sa sévérité et pour la surveillance de son évolution (1, 4, 15-

17, 20, 24). L'étude du VEMS et de la capacité vitale sont les données spirométriques de base chez l'asthmatique.

Une EFR est nécessaire dans le bilan initial d'un asthme. Il n'est pas possible de préciser la fréquence avec laquelle les EFR doivent ensuite être répétées. Cette fréquence est fonction de l'évolution et de la sévérité de la maladie. Il n'y a pas d'âge minimal absolu pour réaliser une EFR. Différentes conférences de consensus indiquent toutefois la difficulté de réalisation de cet examen au-dessous de l'âge de 5 ans (1, 4, 7, 15). Dans les cas de manque de coopération du patient (en particulier chez l'enfant) ou de difficulté diagnostique, il est possible de recourir à des techniques d'EFR plus élaborées. La réalisation d'une EFR doit répondre à des critères de qualité reconnus (25-28), en particulier en ce qui concerne le matériel et la prévention de la transmission des maladies infectieuses.

Dans les cas particuliers où ils sont indiqués (certains asthmes allergiques ou certains asthmes professionnels, lorsque l'histoire clinique n'est pas suffisamment évocatrice), les tests de provocation bronchique par allergènes spécifiques peuvent être prescrits mais doivent être accompagnés de différentes précautions (26, 29-31) : présence dans la pièce d'un médecin expérimenté durant le test ; présence d'un matériel de réanimation cardiopulmonaire, d'oxygène, de bronchodilatateurs inhalés et injectables, d'antihistaminiques injectables, de corticoïdes injectables et d'adrénaline ; surveillance du patient sur place durant une période de six à huit heures (dans l'hypothèse où interviendrait une réponse bronchique « retardée ») avec possibilité de recours rapide à un médecin ; surveillance régulière du DEP dans les vingt-quatre heures suivant le test.

Les tests de provocation bronchique non spécifiques (test au carbacol, à la métacholine ou à l'histamine) permettent d'évaluer l'existence d'une hyper-réactivité bronchique non spécifique. Ils peuvent s'avérer utiles pour le diagnostic de certaines formes atypiques (toux spasmodique par exemple) ou dans le suivi de certains asthmes pro-

fessionnels (32). La répétition des tests d'hyper-réactivité bronchique non spécifique est inutile, hormis le cas particulier des asthmes professionnels : la réduction de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique n'est pas considérée à l'heure actuelle comme un objectif de traitement de l'asthme.

La mesure régulière du DEP mérite d'être intégrée à l'éducation du patient asthmatique, dont elle ne représente cependant qu'un élément (4, 22). Plusieurs travaux ont montré la mauvaise reproductibilité des mesures du DEP (33) et sa sensibilité modeste chez l'enfant (34) et même chez l'adulte. Certains auteurs préfèrent une surveillance basée sur le suivi quotidien des scores symptomatiques (35, 36). L'intérêt clinique du DEP pour le praticien demeure, malgré ces réserves. La surveillance du DEP à court terme est recommandée pour apprécier la gravité, identifier des facteurs déclenchants éventuels et évaluer l'effet des modifications thérapeutiques (augmentation ou diminution du traitement). La surveillance à long terme du DEP est particulièrement recommandée chez les patients ayant un asthme sévère, chez ceux qui perçoivent mal leurs symptômes et chez ceux dont l'asthme a justifié une hospitalisation (1).

Le débitmètre de pointe est aussi un outil clinique intéressant dans la trousse du médecin, au service d'urgence et dans le service hospitalier (1).

■ Tests cutanés allergologiques

L'asthme est une maladie multifactorielle où l'allergie ne représente qu'un des facteurs étiologiques. La composante allergique est cependant présente chez 90 % à 95 % des enfants asthmatiques. Son incidence diminue ensuite avec l'âge, et son intérêt clinique diminue après l'âge de 50 ans (1, 4, 37). Le résultat isolé d'un test cutané allergologique est sans signification s'il n'est pas interprété en fonction du contexte et de l'histoire clinique, qui doivent faire l'objet d'un interrogatoire précis. La concordance entre clinique et résultats des tests allergologiques est toujours nécessaire pour incriminer un allergène particulier.

La positivité des tests allergologiques ne doit pas être associée systématiquement à l'idée d'un traitement par immunothérapie spécifique (« désensibilisation »). L'intérêt premier des tests allergologiques dans l'asthme est l'identification précise du ou des pneumallergènes responsables, ce qui permet d'orienter le choix des mesures d'éviction allergénique : cette éviction est de première importance et permet à elle seule la guérison de certains asthmatiques (1, 4, 37, 38). Les données de la littérature ne permettent pas d'affirmer que tout asthmatique doit bénéficier d'un bilan allergologique initial, ni que si celui-ci devrait être décidé en fonction du contexte clinique. Il existe un consensus professionnel fort au sein du groupe de travail pour estimer qu'un bilan allergologique initial est nécessaire sinon indispensable chez l'enfant (39, 40).

La technique de base et de première intention des tests cutanés allergologiques est représentée par les prick-tests avec lecture immédiate à la quinzième minute. Les méthodes actuelles de réalisation de ces tests offrent, dans des mains entraînées et avec des allergènes standardisés, une fiabilité et une sécurité d'emploi satisfaisantes. Le prick-test a l'avantage d'une bonne spécificité, au prix d'une sensibilité moindre par rapport aux tests intradermiques (1, 41-44).

Les tests par IDR ne sont réalisés qu'en cas de dissociation entre les données de l'interrogatoire et la négativité des prick-tests ; ils relèvent d'indications très limitées. De plus, la quantité d'allergènes introduite dans le derme (considérablement augmentée lors de l'IDR) a pour corollaire un risque accru et donc des précautions supplémentaires lors de la réalisation (42-44).

L'analyse de la réaction cutanée tardive à la sixième-huitième heure (« *late phase reaction* » des Anglo-Saxons) n'a pas d'intérêt pratique chez l'asthmatique ; les tests réalisés à l'aide d'antigènes variés (candidine, extraits bactériens...) dont la lecture s'effectue à vingt-quatre ou quarante heures n'explorent que l'hypersensibilité à médiation cellulaire et témoignent en cas de positivité d'une réactivité naturelle aux antigènes

considérés : ils sont dépourvus de toute signification dans l'exploration de l'asthme allergique (41, 43, 45).

Le choix des allergènes testés par prick-tests cutanés doit être adapté à l'environnement du patient et guidé par l'histoire clinique. Il s'agit essentiellement des pneumallergènes (pollens, acariens, protéines animales, moisissures, blattes) et parfois des allergènes alimentaires (principalement chez le nourrisson). Les extraits bactériens et candidosiques n'ont pas d'utilité pratique (40, 41, 45).

Il n'existe théoriquement pas d'âge limite pour pratiquer des tests allergologiques cutanés. Ils sont plus rarement indiqués au-delà de 50 ans. Bien que leur interprétation soit délicate avant l'âge de 2 ou 3 ans, ils sont réalisables, même chez le nourrisson, lorsqu'il existe une indication clinique (40, 44, 46).

Malgré les faibles risques accompagnant la réalisation des prick-tests cutanés, le médecin doit disposer de tous les moyens permettant de faire face à une réaction allergique locale ou systémique.

■ La corticothérapie dans l'asthme

Malgré certaines zones d'incertitude, la place des corticoïdes dans l'asthme a été établie de manière convergente par différentes conférences de consensus et recommandations pour la pratique clinique (1, 4-20).

● Corticothérapie inhalée

L'asthme est reconnu comme une maladie inflammatoire justifiant, dès qu'elle a perdu son caractère intermittent, un traitement « anti-inflammatoire » au long cours. Dans cette indication, les corticoïdes inhalés sont au premier plan des médicaments utilisés aux paliers thérapeutiques 2 (asthme persistant léger), 3 (asthme chronique modéré) et 4 (asthme chronique sévère). Voici les paliers thérapeutiques schématiques, adaptables pour chaque patient, définis pour les adultes par les consensus internationaux (1, 4) (voir aussi l'encadré 2). Les posologies des corticoïdes inhalés chez l'enfant sont la moitié des posologies de l'adulte.

DEGRÉS DE SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE ASTHMATIQUE ET APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PAR PALIERS

Traduit et adapté de National Heart, Lung and Blood Institute, 1995. La présentation horizontale originale a été modifiée.

• **Le but du traitement est la maîtrise de l'asthme.**

Résultat : maîtrise de l'asthme.

- Symptômes chroniques réduits au minimum (dans l'idéal absents), y compris les symptômes nocturnes ;
- Absence de limitation des activités, y compris à l'effort, absence de visites urgentes, effets indésirables de médicaments minimes ou absents ;
- Crises aussi rares que possible ;
- Besoin minimal de bêta-2-stimulants inhalés d'action brève.

• **Classifier la sévérité de l'asthme.**

La présence d'un seul caractère de sévérité suffit pour placer un patient dans la catégorie correspondante.

Les patients devraient commencer le traitement au palier correspondant le mieux à la sévérité initiale de leur asthme. Le recours à un traitement oral court de prednisolone peut être nécessaire à tout moment et à tout palier.

Palier 1 : intermittent	Palier 2 : persistant léger	Palier 3 : persistant modéré	Palier 4 : persistant sévère
<ul style="list-style-type: none"> • Caractères cliniques avant traitement Symptômes intermittents < 1 fois par semaine. Exacerbations brèves. Symptômes d'asthme nocturne < 2 fois par mois. Absence de symptôme et fonction respiratoire normale entre les crises. DEP ou VEMS > 80 % des valeurs attendues, variabilité < 20 %. • Traitement de fond Non nécessaire. • Traitements des symptômes Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins, mais moins d'une fois par semaine. Un traitement plus intense est fonction de la sévérité des crises. Bêta-2-stimulant inhalé ou cromone avant un effort ou l'exposition à un allergène. • Éviction ou maîtrise des facteurs déclenchants 	<ul style="list-style-type: none"> • Caractères cliniques avant traitement Symptôme > 1 fois par semaine mais < 1 fois par jour. Crise pouvant retentir sur l'activité et le sommeil. Symptômes d'asthme nocturne > 2 fois par mois. DEP ou VEMS > 80 % des valeurs attendues, variabilité 20-30 %. • Traitement de fond, médicaments quotidiens Corticoïde inhalé (200-500 µg), cromone, ou théophylline à libération prolongée. Si nécessaire, augmenter les corticoïdes inhalés. S'ils sont déjà pris à la dose de 500 µg, augmenter les corticoïdes inhalés jusqu'à 800-1 000 µg, ou ajouter un bronchodilatateur d'action prolongée (en particulier en cas de symptômes nocturnes) : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée, théophylline à libération prolongée, ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée. • Traitements des symptômes Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins sans dépasser 3 ou 4 fois par jour. • Éviction ou maîtrise des facteurs déclenchants 	<ul style="list-style-type: none"> • Caractères cliniques avant traitement Symptômes quotidiens. Crises retentissant sur l'activité et le sommeil. Symptômes d'asthme nocturne > 1 fois par semaine. Utilisation quotidienne de bêta-2-stimulants inhalés d'action brève. DEP et VEMS > 60 % et < 80 % des valeurs attendues, variabilité > 30 %. • Traitement de fond, médicaments quotidiens Corticoïde inhalé (800-2 000 µg ou plus) et bronchodilatateur(s) d'action prolongée, en particulier en cas de symptômes nocturnes : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée, théophylline à libération prolongée, ou bêta-2-stimulant. • Traitements des symptômes Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins sans dépasser 3 ou 4 fois par jour. • Éviction ou maîtrise des facteurs déclenchants 	<ul style="list-style-type: none"> • Caractères cliniques avant traitement Symptômes permanents. Crises fréquentes. Symptômes d'asthme nocturne fréquents. Activités physiques limitées par les symptômes d'asthme. DEP et VEMS < 60 % des valeurs attendues, variabilité > 30 %. • Traitement de fond, médicaments quotidiens Corticoïde inhalé (1 600-2 000 µg ou plus) et bronchodilatateur(s) d'action prolongée : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée, et/ou théophylline à libération prolongée, et/ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée ; corticoïde oral au long cours. • Traitements des symptômes Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins sans dépasser 3 ou 4 fois par jour. • Éviction ou maîtrise des facteurs déclenchants

Palier inférieur : Revoir le traitement tous les trois à six mois. Si la maîtrise de la maladie se maintient depuis au moins trois mois, il est possible d'envisager une réduction progressive, par paliers, du traitement.

Palier supérieur : Si la maîtrise de la maladie n'est pas obtenue, prévoir de passer au palier supérieur. Mais, auparavant, revoir la technique d'inhalation du patient, l'observance et le contrôle de l'environnement (éviction des allergènes ou autres facteurs déclenchants).

Avertissement du groupe de travail au lecteur : Ce tableau est schématique et a un caractère indicatif. L'asthme est évolutif, il peut s'améliorer ou s'aggraver. Les limites du DEP, l'intérêt de la spirométrie n'apparaissent pas ; il faut se reporter au texte.

Palier 1 : asthme intermittent
— traitement de fond non nécessaire ;

— traitement des symptômes : bêta-2-stimulant inhalé d'action brève jusqu'à 1 fois par semaine. Un traitement plus intense est fonction de la sévérité des exacerbations (même à ce palier, une corticothérapie orale en cure courte de trois à dix jours peut s'avérer nécessaire) ; bêta-2-stimulant inhalé ou cromone avant un effort ou l'exposition à un allergène.

Palier 2 : asthme persistant léger

— traitement de fond quotidien : corticoïde inhalé (200 à 500 µg), cromone ou théophylline à libération prolongée. Si nécessaire augmenter les corticoïdes inhalés jusqu'à 800 µg, ou ajouter un bronchodilatateur d'action prolongée (en particulier en cas de symptômes nocturnes) : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée, théophylline à libération prolongée ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée ;

— traitement des symptômes : bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins, sans dépasser 3 ou 4 prises par jour.

Palier 3 : asthme persistant modéré

— traitement de fond quotidien : corticoïde inhalé (800 à 2 000 µg) et bronchodilatateur d'action prolongée (en particulier en cas de symptômes nocturnes) : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée, théophylline à libération prolongée ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée ;

— traitement des symptômes : bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins, sans dépasser 3 ou 4 prises par jour.

Palier 4 : asthme persistant sévère

— traitement de fond quotidien : corticoïde inhalé (1 600 à 2 000 µg) et bronchodilatateur(s) d'action prolongée (bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée et/ou théophylline à libération prolongée et/ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée) associés à un corticoïde oral au long cours ;

— traitement des symptômes : bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins.

Les corticoïdes inhalés se sont montrés efficaces pour améliorer la fonction respiratoire, diminuer l'hyper-réactivité bronchique, réduire les symptômes, réduire la fréquence et la gravité des crises et améliorer la qualité de vie. Dans l'asthme chronique sévère, ils permettent de réduire le recours aux corticoïdes oraux au long cours (possibilités de réduction de posologie ou de sevrage).

Les effets indésirables locaux des corticoïdes inhalés sont bien connus : possibilité de raucité de la voix et de candidose oro-pharyngée. Il persiste des incertitudes sur certains effets indésirables systémiques à long terme, pour des doses dépassant 400 à 500 µg/j chez l'enfant et 800 à 1 000 µg/j chez l'adulte (1, 4, 47-51). L'effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire paraît exceptionnel : quelques rares observations d'insuffisance surrénalienne ont été publiées. Un retentissement sur la croissance des enfants lors de traitements prolongés est possible. Aucune étude n'a montré de réduction statistiquement significative de la taille finale. Il est toutefois impératif de surveiller la courbe de croissance des enfants sous traitement corticoïde inhalé au long cours. En l'absence d'étude prospective à long terme, les conséquences cliniques des traitements corticoïdes inhalés au long cours sur le métabolisme osseux restent inconnues.

Dans ces conditions, il est souhaitable :

— chez l'enfant, et éventuellement chez l'adulte ayant un asthme persistant léger, de commencer un traitement préventif par une cromone durant au moins deux mois avant de passer, en cas d'échec, à un traitement corticoïde inhalé (1, 4, 47) ;

— de maintenir un traitement corticoïde inhalé au long cours à la dose minimale nécessaire pour maîtriser l'asthme, et de passer à un palier thérapeutique inférieur en l'absence de symptôme d'asthme depuis plus de trois mois. L'utilisation d'une chambre d'inhalation diminue le risque d'effets indésirables systémiques des corticoïdes inhalés à l'aide d'un dispositif aérosol-doseur (1, 4, 47, 48, 50). Un rinçage de

bouche après inhalation pourrait diminuer le risque d'effets indésirables systémiques des corticoïdes inhalés (48) ;

— de vérifier l'observance thérapeutique et la technique d'inhalation, avant d'augmenter la posologie devant un asthme mal maîtrisé ;

— d'évaluer les bénéfices et les risques avant de dépasser les posologies de 400-500 µg/j chez l'enfant, ou de 800-1 000 µg/j chez l'adulte. De prendre l'avis d'un consultant spécialiste en cas de corticothérapie inhalée au long cours lorsque ces posologies sont dépassées (paliers thérapeutiques 3 et 4), en cas d'indication de corticothérapie inhalée chez le petit enfant de moins de 3 ans, et a fortiori en cas d'indication de corticothérapie orale au long cours (1, 4, 47).

Ces précautions ne doivent pas faire oublier la gravité effective ou potentielle d'un asthme, ni faire renoncer au traitement de fond qui a le mieux prouvé son efficacité.

Deux cas particuliers sont soulignés :

— le budésonide, corticoïde en solution pour nébulisation (indiqué uniquement chez l'enfant) peut être utile chez le nourrisson et le jeune enfant atteints d'asthme persistant modéré à sévère, incapables d'utiliser l'ensemble aérosol-doseur/chambre d'inhalation associé au besoin à un masque facial ;

— il n'y a aucune justification à recommander l'utilisation, en appareils générateurs d'aérosols, de formes injectables de corticoïdes (prednisolone, méthylprednisolone ou toute autre forme de corticoïde à usage systémique). Les risques de cette corticothérapie par nébulisation sont identiques à ceux résultant de leur utilisation orale ou parentérale.

● Corticothérapie par voie générale

Il y a trois indications différentes de la corticothérapie par voie générale dans l'asthme.

Dans l'asthme aigu grave, l'indication d'une corticothérapie précoce par voie générale est consensuelle (1, 4, 47, 52, 53). Son efficacité retardée requiert deux à trois heures de délai, ce qui constitue un argument supplémentaire pour l'instau-

rer précocement dans le schéma thérapeutique de la poussée aiguë d'asthme. Il était fréquent d'administrer des fortes doses, par exemple jusqu'à 4 à 6 mg/kg de méthylprednisolone ou équivalent renouvelés si nécessaire toutes les six heures (20). Plusieurs études ont montré que des doses plus faibles de 1 à 3 mg/kg/j étaient aussi efficaces (47, 54-56). Il persiste des inconnues :

- le choix du produit. Aucun produit n'a démontré sa supériorité par rapport aux autres. Parmi les formes injectables, il est préférable d'utiliser les produits ne contenant pas de sulfites du fait du risque d'intolérance à ces conservateurs dans certains asthmes ;

- le choix de la voie d'administration (1, 4, 54). La voie injectable n'a pas montré de supériorité sur la voie orale. Elle peut cependant s'avérer la seule possible dans certaines situations d'urgence, ou en cas de survenue de troubles digestifs intercurrents.

Dans l'asthme chronique, en cas d'exacerbation, la mise en route d'une « cure courte orale » de corticoïdes (par exemple prednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j, et jusqu'à 2 mg/kg/j chez l'enfant) durant trois à dix jours est nécessaire (1, 4, 52) :

- en cas de crise non maîtrisée en une heure par les bêta-2-stimulants inhalés d'action brève (2 à 4 bouffées espacées, jusqu'à 3 fois dans la première heure) ;

- en cas de dégradation lentement progressive de l'asthme sur quelques jours, si une augmentation de la corticothérapie inhalée en cours s'avère inefficace ;

- en cas d'exacerbation modérée à sévère.

Les traitements corticoïdes oraux en cures courtes (durée inférieure à dix jours) peuvent être interrompus brutalement, sans passer par une période de doses dégressives. Ils n'entraînent pas les effets indésirables d'une corticothérapie générale au long cours. Ils n'ont pas d'action freinatrice de l'axe hypothalamo-hypophysaire en deçà de quatre cures courtes annuelles (cures de trois à dix jours). Ils ne remplacent pas la corticothérapie inhalée préventive, qui doit être poursuivie durant la cure courte orale.

Dans l'asthme chronique sévère (stade 4), l'utilisation des corticoïdes inhalés a rendu plus rare la nécessité du traitement corticoïde oral au long cours. Cette indication est devenue exceptionnelle en pédiatrie.

Les traitements corticoïdes oraux au long cours peuvent entraîner des effets indésirables bien connus qui doivent être mis en balance avec le risque évolutif de l'asthme sévère. Ces effets indésirables comprennent : ostéoporose, hypertension artérielle, diabète, freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire, cataracte, atrophie cutanée, amyotrophie. Il convient de rechercher la dose minimale quotidienne efficace. La prednisone ou la méthylprednisolone sont généralement préférées du fait de leur demi-vie brève, de leur effet minéralocorticoïde minimal et de leurs effets limités sur le muscle strié.

■ L'immunothérapie spécifique

L'immunothérapie spécifique par voie injectable (« désensibilisation ») est l'objet de travaux d'évaluation, et son utilisation dans l'asthme est controversée. La controverse ne porte pas sur l'efficacité de la méthode, démontrée dans certaines conditions (*voir plus loin*), mais sur son rapport bénéfice/risque dans l'asthme. L'indication de l'immunothérapie spécifique dans l'asthme n'est actuellement pas admise dans certains pays (Grande-Bretagne, Pays-Bas, Afrique du Sud) alors qu'elle est reconnue de manière plus ou moins restrictive dans la plupart des pays (Allemagne, pays scandinaves, France, Europe du Sud, États-Unis d'Amérique).

● Indications

Différents consensus (1, 4, 8, 15-17, 57, 58) et des publications (59, 60) ont précisé les indications de l'immunothérapie spécifique dans l'asthme. L'immunothérapie spécifique n'est pas une thérapeutique de première intention dans l'asthme et concerne une minorité des patients asthmatiques, soigneusement sélectionnés. Elle peut être indiquée lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il existe un facteur allergique déclenchant confirmé par la confrontation de l'histoire clinique et des tests allergologiques,

- l'éviction ou l'évitement de cet allergène s'avère impossible,

- un traitement médicamenteux est en cours, au palier thérapeutique correspondant à la sévérité de la maladie (l'immunothérapie spécifique peut être associée mais ne doit pas être substituée à ce traitement),

- ce traitement adapté ne permet pas une maîtrise suffisante de la maladie.

L'indication d'une immunothérapie spécifique doit évaluer au mieux, pour un patient donné, les risques évolutifs de l'asthme et les risques de cette thérapeutique (*voir plus loin*). Elle doit permettre, à traitement médicamenteux identique, une réduction des symptômes.

● Preuves d'efficacité

L'immunothérapie spécifique par voie injectable (sous-cutanée) est la seule méthode validée en pratique courante. Dans l'attente des résultats d'essais cliniques en cours, le groupe de travail n'a pas pu conclure sur l'intérêt des autres voies (orale, sublinguale).

Plusieurs allergènes injectables ont montré une efficacité dans l'asthme lorsque des extraits standardisés étaient utilisés à des doses suffisantes : les pollens de graminées, de bouleau et d'ambroisie, les acariens domestiques, les phanères d'animaux (chat, chien) et deux moisissures (*Alternaria* et *Cladosporium*) (1, 37, 57, 59, 60). En l'absence de preuve d'efficacité, d'autres allergènes ne devraient pas être utilisés en immunothérapie spécifique chez les asthmatiques (en particulier poussières de maison, extraits bactériens, *Candida albicans*). En ce qui concerne les antigènes alimentaires, des essais cliniques sont en cours et ils ne devraient pas être utilisés, pour l'instant, en dehors de ces évaluations.

Selon les consensus internationaux sur la prise en charge des asthmatiques, les patients sensibilisés à de multiples allergènes ne devraient pas recevoir une immunothérapie spécifique (1, 4). Selon un consensus européen sur l'immunothérapie, l'effi-

capacité d'une immunothérapie spécifique avec un allergène est peu probable en présence d'allergies multiples ; pour des raisons pratiques, une immunothérapie spécifique avec plus de trois allergènes sans parenté est rarement indiquée (57).

L'immunothérapie spécifique est plus efficace chez l'enfant (de plus de 5 ans) et l'adulte jeune que chez les patients plus âgés ; les preuves d'efficacité n'existent pas chez l'enfant de moins de 5 ans (1, 37, 57, 58).

● Précautions

L'immunothérapie spécifique comporte un risque de réaction allergique systémique. Les réactions anaphylactiques graves sont rares et exceptionnellement fatales. Elles justifient les précautions suivantes (1, 37, 57-59) :

— respecter les contre-indications absolues : affections malignes ou dys-immunitaires, circonstances rendant difficile le traitement des réactions anaphylactiques (pathologie coronarienne symptomatique, hypertension artérielle sévère, traitement par bêta-bloquant même sous forme topique), défaut d'accord du patient pour une observance régulière ;

— penser aux contre-indications relatives : enfant de moins de 5 ans, sujet âgé, grossesse (du fait du risque que représenterait un choc anaphylactique pour la mère et le fœtus ; il est cependant habituel de poursuivre une immunothérapie commencée avant la grossesse et bien tolérée), asthme sévère non maîtrisé par le traitement médicamenteux (en particulier si le VEMS est constamment inférieur à 70 % de la valeur attendue), asthme nécessitant une corticothérapie orale continue ;

— prescription par un médecin expérimenté en allergologie ;

— administration par un médecin (ou sous sa surveillance directe), à même de reconnaître rapidement une réaction anaphylactique et de mettre en route des soins adaptés : en particulier, il doit disposer d'adrénaline à portée de main ;

— éviter toute erreur de posologie (flacon correspondant à la concentration correcte, et volume injecté) ;

— surseoir à l'injection : si le patient a des symptômes d'asthme et

si le VEMS (ou le DEP) est inférieur à 70 % de la valeur attendue ; en cas de maladie intercurrente en particulier fébrile (61) ;

— surveiller le patient durant au moins trente minutes après l'injection.

● Durée

L'efficacité individuelle d'une immunothérapie spécifique s'évalue sur l'évolution de la clinique, de la fonction respiratoire et de la consommation médicamenteuse (bêta-2-stimulants inhalés d'action brève pris en fonction des symptômes). Les tests allergologiques sont sans intérêt pratique pour suivre l'efficacité d'une immunothérapie spécifique dans l'asthme (57).

Pour juger de l'absence d'efficacité et décider l'abandon d'une immunothérapie spécifique, une période de six à douze mois est suffisante (il faut pouvoir juger l'efficacité sur une saison pollinique au moins pour les allergies aux pollens).

Lorsque l'immunothérapie spécifique apparaît efficace, il faut la poursuivre durant trois à cinq ans pour limiter les risques de rechute à l'arrêt du traitement (1, 37, 57, 58). Ces rechutes sont toutefois possibles et non prévisibles. La durée idéale d'une immunothérapie spécifique n'est pas connue à ce jour.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. National Heart, Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, NHLBI, 1995, 176 p.
2. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse ? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Ann Rev Public Health* 1993 ; 14 : 491-513.
3. Cadet B, Robine JM, Leibovici D. Le passé et le présent de la mortalité asthmatique : vers une rupture de la tendance séculaire ? *Rev Epidemiol Sante Publ* 1993 ; 41 : 363-373.
4. National Heart, Lung and Blood Institute. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, NHLBI, 1992, 72 p.
5. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma in adults : I. Chronic persistent asthma. *BMJ* 1990 ; 301 : 651-653.
6. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma in adults : II. Acute severe asthma. *BMJ* 1990 ; 301 : 797-800.
7. British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993 ; 48 (suppl.) : S1-24.
8. National Heart, Lung and Blood Institute. Executive summary : guidelines for the diagnosis

and management of asthma. National asthma education program expert panel report. Bethesda, NHLBI, 1991, 44 p.

9. Pharmacological treatment of bronchial asthma II. Uppsala, Läkemedelsverket Medical Products Agency, 1993, 186 p.

10. Dutch College of General Practitioners. DCGP standard on COPD and asthma in adults : diagnosis. Utrecht, DCGP, traduction de : *Huisarts Wet* 1992 ; 35 : 430-436.

11. Dutch College of General Practitioners. DCGP standard COPD and asthma in adults : treatment. Utrecht : DCGP, traduction de : *Huisarts Wet* 1992 ; 35 : 437-443.

12. Dutch College of General Practitioners. DCGP standard asthma in children. Utrecht, DCGP, traduction de : *Huisarts Wet* 1992 ; 35 : 355-362.

13. South African Pulmonology Society. Guidelines for the management of asthma in adults in South Africa. Part I. Chronic persistent asthma. Statement by a working group of the South African Pulmonology Society. *S Afr Med J* 1992 ; 81 : 319-322.

14. South African Pulmonology Society. Guidelines for the management of asthma in adults in South Africa. Part II. Acute asthma. Statement by a working group of the South African Pulmonology Society. *S Afr Med J* 1994 ; 84 : 332-338.

15. Paupe J, Scheinmann P. Prise en charge de l'asthme de l'enfant. *Ann Pediatr* 1990 ; 37 : 631-643.

16. Asthma : a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. *Arch Dis Childhood* 1992 ; 67 : 240-248.

17. Levison H. Canadian consensus on the treatment of asthma in children. *Can Med Assoc J* 1991 ; 145 : 1449-1455.

18. Asher MI, Toop L, Mitchell EA. Asthma in children : consensus on preventive management in New Zealand. *N Z Med J* 1994 ; 107 : 108-110.

19. Mitchell EA. Consensus on acute asthma management in children. Ad Hoc Paediatric Group. *N Z Med J* 1992 ; 105 : 353-355.

20. Société de réanimation de langue française. Prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte. *Reanim Soins Intens* 1989 ; 5 : 25-31.

21. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM et coll. Long-term prognosis of near fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 148 : 76-81.

22. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Épreuves fonctionnelles respiratoires. Indications des EFR. Place des EFR et des gaz du sang dans la surveillance de l'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives. In : Recommandations et références médicales. Paris, ANDEM, 1995, tome 2, 79-110.

23. Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation ? *JAMA* 1995 ; 273 : 313-319.

24. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 225-244.

25. American Association for Respiratory Care. Clinical practice guidelines. Spirometry. *Respir Care* 1991 ; 36 : 1414-1417.

26. European Community for Steel and Coal. Standardized lung function testing. *Eur Respir*

J 1993 ; 6 (suppl.) : 100 p.

27. Gardner RM. Standardization of spirometry. A summary of recommendations from the American Thoracic Society. *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 217-220.

28. British Thoracic Society, Association of Respiratory Technicians and Physiologists. Guidelines for the measurement of respiratory function. *Respir Med* 1994 ; 88 : 165-194.

29. Melillo G, Aas K, Cartier A, Davies RJ, Debelic M, Dreborg S et coll. Guidelines for the standardization of bronchial provocation tests with allergens. *Allergy* 1991 ; 46 : 321-329.

30. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1992 ; 22 : 103-108.

31. Kopferschmitt-Kubler MC, Bessot JC, Pauli G. Pertinence des tests bronchiques à l'allergène. *Rev Mal Respir* 1993 ; 10 : 209-215.

32. Savoy J, Junod AF. Hyperréactivité bronchique non allergénique : est-ce un bon test diagnostique pour l'asthme ? *Rev Mal Respir* 1994 ; 11 : 201-207.

33. Frischer T, Meinert R, Urbanek R, Kuehr J. Variability of peak expiratory flow rate in children: short and long term reproducibility. *Thorax* 1995 ; 50 : 35-39.

34. Gern JF, Eggleston PA, Schuberth KC, Eney ND, Goldstein EO, Weiss ME. Peak flow variation in childhood asthma : a three-year analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 706-716.

35. Malo JL, L'Archevêque J, Trudeau C, D'Aquino C, Cartier A. Should we monitor peak expiratory flow rates or record symptoms with a simple diary in the management of asthma ? *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 91 : 702-709.

36. Gibson PG, Wong BJO, Hepperle MJE, Kline PA, Girgis-Gabardo A, Guyatt G. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992 ; 22 : 525-532.

37. Corren J, Spector SL. The role of allergy in the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1995 ; 1 : 58-64.

38. Crane J. The role of allergen avoidance in the management of asthma and allergic rhinitis. *Ther Notes* 1995 ; 217 : 1-12.

39. Delacourt C, Labbe D, Vassault A, Brunet-Langot D, Blic J de, Scheinmann P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994 ; 49 : 843-847.

40. Brunet D, Rufin P, Paty E, Scheinmann P. Exploration clinique. In : Allergologie pédiatrique. Paupe J Ed. Paris, Flammarion Médecine-Sciences éd., 1994, 131-136.

41. Vanarsdel PP, Larson EB. Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Utility and limitations. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 304-312.

42. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position paper : allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993 ; 48 (suppl.) : 49-82.

43. Bousquet J, Michel FB. Tests cutanés d'allergie immédiate. In : Allergologie. Charpin J, Vervloet D Eds. Paris, Flammarion Médecine-Sciences éd., 1992, 386-395.

44. Bernstein IL. Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ; 82 : 487-526.

45. American College of Physicians. Position paper. Allergy testing. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 317-320.

46. Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985 ; 75 : 646-651.

47. Van Asperen PP, Mellis CM, Sly PD. The role of corticosteroids in the management of childhood asthma. *Med J Aust* 1992 ; 156 : 48-52.

48. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 868-875.

49. Allen DB, Mullen ML, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 967-976.

50. Albertini M, Lazartigues D, Politano S, Bourrier T, Mariani R. La corticothérapie en inhalation dans le traitement de l'asthme de l'enfant. *Rev Mal Respir* 1992 ; 9 : 269-276.

51. Effets systémiques des corticoïdes inhalés. *Rev Presc* 1995 ; 15 : 108-109.

52. Bidat E, Scheinmann P. Les glucocorticoïdes dans la crise d'asthme de l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1990 ; 47 : 291-296.

53. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma : a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992 ; 10 : 301-310.

54. Engel T, Heinig JH. Glucocorticosteroid therapy in acute severe asthma. A critical review. *Eur Respir J* 1991 ; 4 : 881-889.

55. Marquette CH, Stach B, Cardot E, Bervar JF, Saulnier F, Lafitte JJ et coll. High-dose and low-dose systemic corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 22-27.

56. Emerman CL, Cydulka RK. A randomized comparison of 100 mg vs 500 mg dose of methylprednisolone in the treatment of acute asthma. *Chest* 1995 ; 107 : 1559-1563.

57. Position paper : immunotherapy. *Allergy* 1993 ; 48 (suppl.) : 9-45.

58. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Guidelines for the use of allergen immunotherapy. *Can Med Assoc J* 1995 ; 152 : 1413-1419.

59. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma : is it effective ? Postgraduate course. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 11 p.

60. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma ? *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 969-974.

61. Guide de bonne pratique médicale en allergologie : hyposensibilisation spécifique parentérale. *Rev Fr Allergol* 1990 ; 30 : 41-43.

BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

• Workshop summary and guidelines : investigative use of bronchoscopy, lavage, and bronchial biopsies in asthma and other airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 88 : 808-814.

• Investigative use of bronchoscopy, lavage and bronchial biopsies in asthma and other airways diseases. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 115-121.

• Asthma United States, 1980-1990. *JAMA* 1992 ; 268 : 1995-1999.

• Asthma United States, 1982-1992. *JAMA* 1995 ; 273 : 451-452.

• Action against asthma. *Lancet* 1992 ; 339 : 923-924.

• Traitement de l'asthme. Les recommandations internationales 1992. Paris-la Défense, Fisons éd., 1992, 7 p.

• Asthma : the important questions. Part 2. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 146 (suppl.) : 1349-1366.

• Expert panel report to provide clinical guidelines for diagnosis and treatment of asthma. *J School Health* 1991 ; 61 : 249-250.

• Practice parameter : the office management of acute exacerbations of asthma in children. •Provisional Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 119-122.

• International consensus report on diagnosis and management of asthma. International Asthma Management Project. *Allergy* 1992 ; 47 (suppl.) : 61 p.

• Guidelines for the treatment of chronic asthma. *Int Pharm J* 1991 ; 5 : 210-211.

• Expert panel issues guidelines on asthma management. *Clin Pharm* 1992 ; 11 : 295.

• Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 510-511.

• Risk of death from beta-agonist use is extremely small, meta-analysis shows. *Am J Hosp Pharm* 1994 ; 51 : 13.

• Asthme grave. *Rev SAMU* 1990 ; 4 : 163-165.

• CFC asthma drugs get a reprieve for now. *Patient Care* 1995 ; January 15 : 19.

• The clinical utility and appropriate use of in vitro allergy testing. *Immunol Allergy Pract* 1990 ; 12 : 343-347.

• Allergen skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 92 : 636-637.

• Ali NJ, Ward MJ. Sympathomimetics in severe acute asthma. *Lancet* 1995 ; 346 : 257.

• American Academy of Allergy and Immunology. A training program directors' committee report. Topics related to controversial practices that should be taught in an allergy and immunology training program. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 955-966.

• American Academy of Allergy and Immunology. Guidelines to minimize the risk from systemic reaction caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 811-812.

• American Academy of Allergy and Immunology. Skin testing and radioallergosorbent testing (RAST) for diagnostic of specific allergens responsible for IgE-mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 72 : 515-517.

• American Medical Association, Council on Scientific Affairs. In vivo diagnostic testing and immunotherapy for allergy. Report I, Part I, of the allergy panel. *JAMA* 1987 ; 258 : 1363-1367.

• American Medical Association, Council on Scientific Affairs. In vivo diagnostic testing and immunotherapy for allergy. Report I, part II, of the allergy panel. *JAMA* 1987 ; 258 : 1505-1508.

• American Medical Association, Council on Scientific Affairs. In vitro testing for allergy. Report II of the allergy panel. *JAMA* 1987 ; 258 : 1639-1643.

• American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 1056-1061.

• Anderson JA, Chai H, Claman HN, Ellis EF, Fink JN, Kaplan AP et coll. Personnel and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 77 : 271-273.

• Anderson JA, Chai H, Claman HN, Ellis EF, Fink JN, Kaplan AP et coll. Unproven procedures for diagnosis and treatment of allergic and immuno-

- logic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1986 ; 78 : 275-277.
- Armstrong D, Fry J, Armstrong P. General practitioners' views of clinical guidelines for the management of asthma. *Int J Qual Health Care* 1994 ; 6 : 199-202.
 - Ashutosh K, Mead G, Dunsky M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 399-404.
 - Aubier M. Prise en charge thérapeutique de l'asthme. *Allergie Immunol* 1995 ; 27 : 43-49.
 - Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995 ; 50 : 511-516.
 - Backman A, Belin L, Dreborg S, Halvorsen R, Malling HJ, Weeke B. Standardization of allergenic preparations. *Allergy* 1991 ; 46 : 81-84.
 - Baert AE, Baig SS, Bardoux C, Fracchia GN, Hallen M, Le Dour O et coll. The pharmacological and sociocultural response to asthma in children. A health promotion concerted action project. In: European Union Biomedical and Health Research, the BIOMED 1 programme. Amsterdam, IOS Press éd., 1995, 628-629.
 - Bailey WC, Clark NM, Gotsch AR, Lemen RJ, O'Connor GT, Rosenstock IM. Asthma prevention. *Chest* 1992 ; 102 (suppl.) : 216S-231S.
 - Barbee RA. Bronchial asthma in the elderly. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993 ; 13 : 585-611.
 - Barnes PJ, Lee TH. Recent advances in asthma. *Postgrad Med J* 1992 ; 68 : 942-953.
 - Bart KJ, Orenstein WA, Hinman AR. The current status of immunization principles. Recommendations for use and adverse reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 79 : 296-315.
 - Bel EH, Timmers MC, Hermans J, Dijkman JH, Sterk PJ. The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 14 : 21-28.
 - Belda A. Misuse of asthma medication inhalers. *Can Med Assoc J* 1995 ; 152 : 1961.
 - Bergmann KC, Bauer CP, Overlack A. A placebo-controlled, blind comparison of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate in bronchial asthma. *Curr Med Res Opin* 1989 ; 11 : 533-542.
 - Bergner A, Bergner RK. The international consensus report on diagnosis and treatment of asthma. A call to action for US Practitioners. *Clin Ther* 1994 ; 16 : 694-706.
 - Bernard-Bonnin AC, Stachenko S, Bonin D, Charette C, Rousseau E. Self-management teaching programs and morbidity of pediatric asthma : a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 34-41.
 - Bernstein WK, Khastgir T, Kastgir A, Hernandez E, Miller JA, Schonfeld SA et coll. Lack of effectiveness of magnesium in chronic stable asthma. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 271-276.
 - Besse-Matthews F, Rochat T. Bêta-2-stimulants de longue durée d'action dans le traitement de l'asthme. *Med Hyg* 1994 ; 52 : 2646-2648.
 - Bignall J. Asthma treatment : a consensus. *Lancet* 1993 ; 341 : 953.
 - Black PN. Asthma management guidelines. *BMJ* 1993 ; 306 : 1131-1132.
 - Blessing-Moore J. Asthma affects all age groups but requires special consideration in the pediatric age group especially in children less than five years of age. *J Asthma* 1994 ; 31 : 415-418.
 - Blic J de. L'asthme aigu grave chez l'enfant. *Reanim Soins Intens Med Urg* 1993 ; 9 : 96-99.
 - Bodart E, Bilderling G de. Le syndrome asthmatique du nourrisson : du diagnostic à la prise en charge. *Rev Med Liege* 1994 ; 49 : 596-602.
 - Bodart E. L'asthme du nourrisson : diagnostic, facteurs de risque et prise en charge. *Rev Pédiatre* 1994 ; 2 : 46-50.
 - Bone RC. Another word of caution regarding a new long-acting bronchodilator. *JAMA* 1995 ; 273 : 967-968.
 - Booth PC, Capsey LJ, Langdon CG, Wells NEJ. A comparison of the cost-effectiveness of alternative prophylactic therapies in the treatment of adult asthma. *Br J Med Econ* 1995 ; 8 : 65-72.
 - Borkgren MW, Gronkiewicz CA. Update your asthma care from hospital to home. *Am J Nurs* 1995 ; 95 : 26-35.
 - Boulet LP, Giguere MC, Millot J, Brown J. Clinical aspects of allergic disease : effects of long-term of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 796-803.
 - Boulet LP, Chapman KR, Green LW, Fitzgerald JM. Asthma education. *Chest* 1994 ; 106 (suppl.) : 184S-196S.
 - Bousquet J, Godard P, Michel FB. Influence des bêta-mimétiques sur la morbidité et la mortalité dans l'asthme. *Presse Med* 1993 ; 22 : 308-313.
 - Bousquet J, Michel FB. Precision of prick and puncture tests. *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 870-872.
 - Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 86 : 292-303.
 - Bousquet J, Michel FB. International consensus report on diagnosis and management of asthma. *Allergy* 1992 ; 47 : 129-132.
 - Bremont F. La corticothérapie inhalée dans le traitement de l'asthme de l'enfant. *Lyon Méditerranée Med Med Sud-Est* 1994 ; 30 : 1565-1568.
 - Breslin ABX. New developments in anti-asthma drugs. *Med J Aust* 1993 ; 158 : 779-782.
 - British Thoracic Society. Guidelines for the management of asthma : a summary. *BMJ* 1993 ; 306 : 776-782.
 - Bryce FP, Neville RG, Crombie IK, Clark RA, McKenzie P. Controlled trial of an audit facilitator in diagnosis and treatment of childhood asthma in general practice. *BMJ* 1995 ; 310 : 838-842.
 - Bucknall CE. Management of asthma and the audit spiral. *Qual Health Care* 1992 ; 1 (suppl.) : S22-24.
 - Burrows B, Lebowitz MD. The beta agonist dilemma. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 560-561.
 - Busse W, Banks-Schlegel SP, Larsen GL. Childhood-versus adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 1635-1639.
 - Cadet B, Robine JM, Leibovici D. Dynamique de la mortalité asthmatique en France. Fluctuations saisonnières et crise de mortalité en 1985-87. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1994 ; 42 : 103-118.
 - Campbell DA, Yellowlees PM, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA et coll. Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax* 1995 ; 50 : 254-259.
 - Campbell IA, Colman SB, Mao JH, Prescott RJ, Weston CFM. An open, prospective comparison of beta-2 agonists given via nebuliser, nebulhaler, or pressurised inhaler by ambulance crew as emergency treatment. *Thorax* 1995 ; 50 : 79-80.
 - Campbell M, Bateman DN, Roberts SJ, Smith JM, Leech P, Tracey D et coll. Appropriate prescribing in asthma. (Letters). *BMJ* 1995 ; 310 : 1069-1070.
 - Carswell F. The relationship between mite allergen exposure and asthma severity. *Clin Exp Allergy* 1995 ; 25 : 99-101.
 - Cegla H, Berdel D, Fabel H, Geiseler L, Magnussen H, Schlaghecke R et coll. Glukokortikoidtherapie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Munch Med Wochenschr* 1992 ; 134 : 825-828.
 - Clark DA. Intralipid as treatment for recurrent unexplained abortion ? *Am J Reprod Immunol* 1994 ; 32 : 290-293.
 - Cochrane GM. Acute severe asthma : oxygen and high dose beta agonist during transfer for all ? *Thorax* 1995 ; 50 : 1-2.
 - Cochrane GM. Compliance in asthma. A European perspective. *Eur Respir Rev* 1995 ; 5 : 116-119.
 - Cochrane GM. Therapeutic compliance in asthma. Its magnitude and implications. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 122-124.
 - Cohen D, Duys P, Gie R, Hay I, Klein M, Mercer M. Management of childhood and adolescent asthma, 1991 consensus. South African Childhood Asthma Working Group. *S Afr Med J* 1992 ; 81 : 38-41.
 - Cohen D, Duys P, Gie R, Klein M, Luyt D, Mhlambi S et coll. Use of theophylline in childhood and adolescent asthma. Addendum to the 1991 consensus statement. South African Childhood Asthma Working Group (SACAAG). *S Afr Med J* 1993 ; 83 : 913-914.
 - Collins J, Roberts R. Reports of independent analyses of data from the worldwide prospective collaborative study on immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1994 ; 32 : 275-280.
 - Connolly CK. Guidelines on management of acute asthma. (Letter). *Thorax* 1994 ; 49 : 1042.
 - Costa AJ. Guidelines for immediate diagnosis and treatment. *Anaphylactic Shock* 1988 ; 83 : 368-373.
 - Coulam CB, Clark DA. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 1994 ; 32 : 257-260.
 - Coulam CB. Alternative treatment to lymphocyte immunization for treatment of recurrent spontaneous abortion. Immunotherapy with intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. American experience. *Am J Reprod Immunol* 1994 ; 32 : 286-289.
 - Coulam CB, Clark DA, Beer AE. Report from the ethics committee for immunotherapy. *Am J Reprod Immunol* 1992 ; 28 : 3-5.
 - Croce J, Negreiros EB, Mazzei Jam, Isturiz G. A double-blind, placebo-controlled comparison of sodium cromoglycate and ketotifen in the treatment of childhood asthma. *Allergy* 1995 ; 50 : 524-527.
 - Dales RE, Schweitzer I, Kerr P, Gougeon L, Rivington R, Draper J. Risk factors for recurrent emergency department visits for asthma. *Thorax* 1995 ; 50 : 520-524.
 - Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations. An approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 677-684.
 - Davies B. A comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in the treatment of asthma. *Br J Clin Pract* 1993 ; 47 : 87-93.
 - Davies DP. Asthma : a follow up statement from an international paediatric asthma consensus

- group. *Arch Dis Child* 1992; 67 : 1059.
- Daya S, Gunby J. The effectiveness of allogenic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32 : 294-302.
 - Delaval P, Desruets B, Delaval Y, Lena H. Asthme aigu grave. *Allergie Immunol* 1995; 27 : 40-42.
 - Delaval P. Intérêt de l'instauration du dipropionate de bécémétasone chez 2 538 asthmatiques modérés. Étude nationale en médecine générale. *Sem Hop Paris* 1994; 70 : 119-125.
 - Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Debrog S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 : 758-762.
 - Demott K. Asthma patients in managed care are not on track with practice guidelines. *Rep Med Guidelines Outcomes Res* 1995; february 23 : 6-7.
 - Demott K. Prudential pilots user-friendly version of national asthma guidelines. *Rep Med Guidelines Outcomes Res* 1995; february 23 : 7-8.
 - DiMarco AF. Asthma in the pregnant patient: a review. *Ann Allergy* 1989; 62 : 527-533.
 - Dolce JJ, Crisp C, Manzella B, Richards JM, Hardin JM, Bailey WC. Medication adherence patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 99 : 837-841.
 - Dugas L, Jegou MJ, Navarrot P, Peltier M, Roland B. Asthme aigu grave : le broncho-spasme suraigu, une urgence vitale méconnue. *Rev SAMU* 1994; 2 : 58-64.
 - Dukes MNG, Holgate ST, Pauwels RA. Report of an international workshop on risk and safety of asthma therapy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24 : 160-165.
 - Durham SR. The significance of late responses in asthma. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 : 3-7.
 - Dutau G. Indications de la désensibilisation chez l'asthmatique. *Gaz Med* 1994; 101 : 21-4.
 - Dutau G. L'asthme du nourrisson : une entité précise. *Arch Fr Pédiatr* 1993; 50 : 551-552.
 - Dutau G, Fejji S, Juchet-Gibon A, Rance F, Breumont F. Traitement de la crise d'asthme chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 1995; 2 : 160-168.
 - Eiser N. Desensitisation today. A specialist procedure with few indications. *BMJ* 1990; 300 : 1412-1413.
 - Evans R. Asthma among minority children. A growing problem. *Chest* 1992; 101 (suppl.) : 368S-371S.
 - Fabbri L. Do beta-2-agonists play an anti-inflammatory role in asthma? *Eur Respir Rev* 1994; 4 : 397-398.
 - Fabbri LM, Ciaccia A. Investigation bronchoscopy in asthma and other airways diseases. *Eur Respir J* 1992; 5 : 8-11.
 - Fabbri LM, de Rose V, Godard PH, Rossi GA. Bronchial asthma. *Eur Respir J* 1990; 3 : 958-959.
 - Ferguson A, Gibson NA, Aitchison TC, Paton JY. Measured bronchodilator use in preschool children with asthma. *BMJ* 1995; 310 : 1161-1164.
 - Fergusson RJ, Stewart CM, Wathen CG, Moffat R, Crompton GK. Effectiveness of nebulised salbutamol administered in ambulances to patient with severe acute asthma. *Thorax* 1995; 50 : 81-82.
 - Flandin-Blety C, Barrier G. Le SAMU de Paris et l'asthme grave de l'enfant. *Reanim Soins Intens Med Urg* 1992; 8 : 205-209.
 - Fourrier E. Conceptions actuelles sur l'asthme de l'enfant. *Allergie Immunol* 1990; 22 : 186-191.
 - Frew AJ, Holgate ST. Clinical pharmacology of asthma. Implications for treatment. *Drugs* 1993; 46 : 847-862.
 - Frew AJ. Injection immunotherapy. *BMJ* 1993; 307 : 919-922.
 - Frew AJ. Skin tests in clinical practice and epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 : 881-882.
 - Fried RA, Miller RS, Green LA, Sherrod P, Nutting PA. The use of objective measures of asthma severity in primary care : a report from ASPN. *J Fam Pract* 1995; 41 : 139-143.
 - Garrett J, Kolbe J, Richards G, Whitlock T, Rea H. Major reduction in asthma morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand. What lessons have been learned? *Thorax* 1995; 50 : 303-311.
 - Gaubert-Corbery C, Petri S, Campominosi P, Belotte F, Lode N, Cassanas E. Intérêts et modalités de la nébulisation en UMH dans la prise en charge de la crise d'asthme chez l'enfant. *Rev SAMU* 1993; 5/6 : 213-217.
 - Gautier V, Redier H, Pujol JL, Michel FB, Godard PH. Évaluation de l'atopie dans l'asthme chronique. *Med Hyg* 1992; 50 : 2136-2141.
 - Germouty J, Lefebvre MA, Arco X d', Faure O. Traitement de l'asthme: ne pas trop en faire. Entretiens Bichat, colloques 1993, 30 septembre : 278-279.
 - Gibson P. Asthma guidelines and evidence-based medicine. (Letter). *Lancet* 1993; 342 : 1305.
 - Gilbert R, Auchincloss JH. Post-test probability of asthma following methacholine challenge. *Chest* 1990; 97 : 562-565.
 - Goldstein RA, Paul WE, Metcalfe DD, Busse WW, Reece ER. Asthma. *Ann Intern Med* 1994; 121 : 698-708.
 - Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patient with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344 : 219-223.
 - Grove A, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995; 346 : 201-206.
 - Grundbacher FJ, Massio S. Levels of immunoglobulin G, M, A, and E at various ages in allergic and nonallergic black and white individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75 : 651-658.
 - Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma : a conference report. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85 : 1098-1112.
 - Hatoum HT, Schumock GT, Kendzierski DL. Meta-analysis of controlled trials of drug therapy in mild chronic asthma. The role of inhaled corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1994; 28 : 1285-1289.
 - Headrick L, Katcher W, Neuhauser D, McEachern E. Continuous quality improvement and knowledge for improvement applied to asthma care. *Jt Comm J Qual Improv* 1994; 20 : 562-568.
 - Hefle SL, Helm RM, Burks AW, Bush RK. Comparison of commercial peanut skin test extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 : 837-842.
 - Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 : 925-933.
 - Hendrickson CD, Lynch JM, Gleeson K. Exercise induced asthma. A clinical perspective. *Lung* 1993; 172 : 1-14.
 - Henry D. Beta-agonist use and death from asthma. A meta-analysis. *ACP J Club* 1994; may/june : 83.
 - Henry R, Landau L, Mellis C, Van Asperen P, Morton J, Cooper P et coll. Childhood asthma. Application of the international view of management in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health* 1990; 26 : 72-74.
 - Henry RL, Robertson CF, Asher I, Cooper DM, Cooper P, Dawson KP et coll. Management of acute asthma. Consensus view. *J Paediatr Child Health* 1993; 29 : 101-103.
 - Hetzel M, Modell M. Asthma. In : Clinical guidelines. Report of a local initiative. Haines A, Hurwitz B Eds. London, Royal College of General Practitioners, 1992, chap. 3 : 14-20.
 - Huet S. L'observance thérapeutique de l'asthmatique. Résultats d'une étude comparative au sein d'une population de 452 asthmatiques observés par le Collège de pneumologie du Sud-Ouest. Toulouse, université Paul-Sabatier, faculté de médecine. Thèse méd., 1992, 89 p.
 - Hurd SS, Lenfant C. The National Heart, Lung, and Blood Institute asthma program. *Chest* 1992; 101 : 359S-361S.
 - Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 : 353-359.
 - Ind PW. Platelet and clotting abnormalities in asthma. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 : 395-398.
 - Jones KP, Charlton IH, Middleton M, Preece WJ, Hill AP. Targeting asthma care in general practice using a morbidity index. *BMJ* 1992; 304 : 1353-1356.
 - Jones KP, Mullee MA, Middleton M, Chapman E, Holgate ST. Peak flow based asthma self-management : a randomised controlled study in general practice. *Thorax* 1995; 50 : 851-857.
 - Jong JWDE, Postma DS, Monchy JGRDE, Koe-ter GH. A review of nedocromil sodium in asthma therapy. *Eur Respir Rev* 1993; 3 : 511-519.
 - Just J, Grimfeld A. L'asthme du nourrisson. *Rev Mal Respir* 1994; 11 : 447-454.
 - Kay AB, Lessof MH. Allergy : conventional and alternative concepts. Summary of a report of the Royal College of Physicians Committee on clinical immunology and allergy. *J R Coll Phys Lond* 1992; 26 : 260-264.
 - Keeley D. How to achieve better outcome in treatment of asthma in general practice. *BMJ* 1993; 307 : 1261-1263.
 - Kemp JP. Approaches to asthma management. Realities and recommendations. *Arch Intern Med* 1993; 153 : 805-812.
 - Kemp JP, Meltzer EO. Beta 2 adrenergic agonists. Oral or aerosol for the treatment of asthma? *J Asthma* 1990; 27 : 149-157.
 - Kerem E, Tibshirani R, Canny G, Bentur L, Reisman J, Schuh S et coll. Predicting the need for hospitalization in children with acute asthma. *Chest* 1990; 98 : 1355-1361.
 - Kerrebijn KF. Consensus astma bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137 : 1239-1246.
 - Kivity S, Poterman R, Schwarz Y, Soferman R, Topilsky M. Changes in sensitivity to metacholine after inhalation with distilled water. The role of the bronchoconstrictive response. *Eur Respir J* 1995; 8 : 253-256.
 - Konig P. Treatment considerations in children aged 0-5 years. *Lung* 1990; 168 (suppl.) : 243-245.
 - Kremer AM, Pal TM, Oldenzel M, Kerkhof M, Monchy JGR de, Rijcken B. Use and safety of a shortened histamine challenge test in an occupational study. *Eur Respir J* 1995; 5 : 737-741.
 - Langlois L, Tassy V. Désensibilisation aux pollens de graminées : revue bibliographique. *Allergie Immunol* 1994; 26 : 59-63.
 - Larsen GL. Asthma in children. *N Engl J Med*

1992 ; 326 : 1540-1545.

- Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers : relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1994 ; 50 : 260-264.
- Leatherman J. Life-threatening asthma. *Clin Chest Med* 1994 ; 15 : 453-479.
- Lebrun T, Saille JC, Leclereq A, Chicoye A, Requin B. Les répercussions fonctionnelles, professionnelles et en termes de recours aux soins de l'asthme chronique. *Rev Mal Respir* 1994 ; 11 : 369-378.
- Lee RE, Nicklas RA, Pearlman DS, Spector SL. Establishing practice parameters. Parameters for the diagnosis and treatment of asthma. *Ann Allergy* 1993 ; 71 : 197-199.
- Levy M. Care of asthma in general practice. *BMJ* 1992 ; 304 : 1177-1178.
- Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 647-655.
- Liard R, Zureik M, Aubier M, Korobaeff M, Henry C, Neukirch F. Misuse of pressurized metered dose inhalers by asthmatic patient treated in French private practice. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1995 ; 43 : 242-249.
- Lipworth BJ, Newnham DM, Clark RA, Dhilon DP, Winter JH, McDevitt DG. Comparison of the relative airways and systemic potencies of inhaled fenoterol and salbutamol in asthmatic patients. *Thorax* 1995 ; 50 : 54-61.
- Löfdahl CG, Svedmyr N. Beta-agonists, friends or foes ? *Eur Respir J* 1991 ; 4 : 1161-1165.
- Löfdahl CG, Chung KF. Long-acting beta 2-adrenoceptor agonists. A new perspective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1991 ; 4 : 218-226.
- Louis R, Bury T, Radermecker M. Traitement médicamenteux chronique de l'asthme. *Rev Med Liege* 1994 ; 49 : 429-430.
- Lozano P, Connell FA, Koepsell TD. Use of health services by African-American children with asthma on medicaid. *JAMA* 1995 ; 274 : 469-473.
- Malling HJ. Immunotherapy in Europe. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 515-521.
- Malling HJ. Proposed guidelines for quantitative skin prick test procedure to determine the biological activity of allergenic extracts using parallel line assay. *Allergy* 1987 ; 42 : 391-394.
- Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1993 ; 46 : 1103-1111.
- Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1992 ; 45 : 461-472.
- Marks GB, Tovey ER, Green W, Shearer M, Salome CM, Woolcock AJ. The effect of changes in house dust mite allergen exposure on the severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1995 ; 25 : 114-118.
- Mawhinney H, Spector SL. Optimum management of asthma in pregnancy. *Drugs* 1986 ; 32 : 178-187.
- McFadden ER, Gilbert IA. Asthma. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1928-1937.
- McFaden ER, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1362-1367.
- McKinley RK, Steele WK. Asthma care in general practice. (Letter). *BMJ* 1995 ; 310 : 940-941.
- Monchy JGRDE, Aalbers RA, Timens W. The clinical relevance of bronchial biopsies in asthma. *Respir Med* 1993 ; 87 (suppl. B) : 23-24.
- Morley J. Beta agonists and asthma mortality : déjà vu. (Letter). *Clin Exp Allergy* 1992 ; 22 : 724-725.
- Morris A. Is optimal management of childhood asthma achievable in South Africa. (Letter). *S Afr Med J* 1994 ; 84 : 869-870.
- Moss RB. Alternative pharmacotherapies for steroid-dependent asthma. *Chest* 1995 ; 107 : 817-825.
- Mowbray JF, Underwood JL. Abstracts of contributors' individual data submitted to the worldwide prospective observation study on immunotherapy for treatment of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1994 ; 32 : 261-274.
- Mueller-Eckhardt GT. Alternative treatment to lymphocyte immunization for treatment of recurrent spontaneous abortion. Immunotherapy with intravenous immunoglobulin for prevention of recurrent pregnancy loss : European experience. *Am J Reprod Immunol* 1994 ; 32 : 281-285.
- Mullen M, Mullen B, Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 1993 ; 270 : 1842-1845.
- Murciano D, Braunstein G, Montagut A, Pariente R. Épargne de la corticothérapie inhalée par le nédocromil sodique dans l'asthme modéré à sévère. *Rev Mal Respir* 1994 ; 11 : 485-942.
- Muttib A, Lloyd B. Asthma : a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 : 760.
- Naish J, Griffiths C, Sturdy P, Toon P. Appropriate prescribing in asthma. (Letter). *BMJ* 1995 ; 310 : 1472.
- National Health Services. Asthma. An epidemiological overview. London, HMSO, 1995, 61 p.
- National Institutes of Health. Management of asthma during pregnancy. Bethesda, NIH, 1993, 73 p.
- Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 499-506.
- Neuhauser D, Headrick L, Miller DM. The best asthma care. A case problem in continuous quality improvement. *Am J Med Qual* 1992 ; 7 : 76-80.
- Neville RG, Clark RC, Hoskins G, Smith B. National asthma attack audit 1991-2. *BMJ* 1993 ; 306 : 559-562.
- Noche ML. Prophylaxis in childhood asthma. *Acta Paediatr Jpn* 1990 ; 32 : 176-182.
- Norrman E, Rosenhall L, Nystrom L, Jonsson E, Stjernberg N. Prevalence of positive skin prick tests, allergic asthma, and rhinoconjunctivitis in teenagers in northern Sweden. *Allergy* 1994 ; 49 : 808-815.
- Nouilhan P, Bremont F, Dutau G. Les opinions des spécialistes sur l'asthme de l'enfant sont-elles homogènes ? *Ann Pediatr* 1990 ; 37 : 349-353.
- Novembre E, Bernardini R, Bertini G, Massai G, Vierucci A. Skin-prick-test-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995 ; 50 : 511-513.
- Novey HS, Bernstein IL, Mihalas LS, Terr AI, Yunginger JW. Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to high molecular weight (HMW) allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84 : 829-833.
- O'Brien-Ladner A. Prise en charge actuelle de l'asthme du sujet âgé. *Geriatrics Prat 3^e Age* 1995 ; 6/7 : 73-81.
- Ohman JL. Allergen immunotherapy in asthma : evidence for efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 84 : 133-140.
- Osborne ML, Vollmer WM, Buist AS. Diagnostic accuracy of asthma within a Health Maintenance Organization. *J Clin Epidemiol* 1992 ; 45 : 403-411.
- Osman L, Ross S. Treatment of childhood asthma. (Letter). *BMJ* 1995 ; 311 : 260.
- Owen G. Consideration of program and techniques for general practice. *Chest* 1994 ; 106 (suppl.) : 235S-236S.
- Pariente R. Avenir des asthmes sévères. *Sem Hop Paris* 1990 ; 66 : 2211-2212.
- Patterson R, Greenberger PA, Frederiksen MC. Asthma and pregnancy : responsibility of physicians and patients. *Ann Allergy* 1990 ; 65 : 469-472.
- Pauli G, Blay F de, Bessot JC, Dietmann A. Intérêt et stratégie de l'éviction allergénique domestique dans l'asthme. *J Med Strasbourg* 1993 ; 24 : 188-194.
- Pauli G, Bessot JC. Analyse critique des méthodes diagnostiques de l'asthme allergique. *J Med Strasbourg* 1990 ; 21 : 15-18.
- Pauli G, Bessot JC, Dietmann-Molard A, Blay F de. Prévention de l'asthme aux acariens. *Rev Mal Respir* 1993 ; 10 : 1-7.
- Paupe J, Scheinmann P. Prise en charge de l'asthme de l'enfant. Compte rendu d'une conférence de consensus. Londres, 3 et 4 décembre 1988. *Sem Hop Paris* 1991 ; 67 : 473-485.
- Pauwels R. How effective are cromones in adult asthma and how do they work ? *Eur Respir Rev* 1994 ; 4 : 395-396.
- Pauwels R. The current status of asthma guidelines. *Eur Respir Rev* 1995 ; 5 : 105-107.
- Pearce N, Crane J, Burgess C, Jackson R, Beasley R. Beta agonists and asthma mortality : déjà vu. *Clin Exp Allergy* 1991 ; 21 : 401-410.
- Pearson MG, Ryland I, Harrison BDW. National audit of acute severe asthma in adults admitted to hospital. *Qual Health Care* 1995 ; 4 : 24-30.
- Pearson MG. Asthma guidelines : who is guiding whom and where to ? *Thorax* 1993 ; 48 : 197-198.
- Peat JK, Gray S, Woolcock AJ. The epidemiology of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1995 ; 1 : 9-15.
- Perrin B, Rolland C, Godard P, Michel FB. Sémiologie clinique de l'asthme de l'enfant. *Med Hyg* 1992 ; 50 : 3273-3278.
- Pincus DJ, Szeffler SJ, Ackerson LM, Martin RJ. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids. The effect of dosage timing on drug efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 1172-1178.
- Pingleton SK. Pulmonary and critical care medicine. *JAMA* 1995 ; 273 : 1717-1718.
- Platts-Mills TAE, Ward GW, Sporik R, Gelber LE, Chapman MD, Heymann PW. Epidemiology of the relationship between exposure to indoor allergens and asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991 ; 94 : 339-345.
- Pradalier A, Vincent D, Beaulieu P, Pariente R, Moneret-Vautrin DA, Kanny G et coll. Asthme et médecine interne. Symposium satellite, 9 juin 1994, Metz, France. *Rev Med Interne* 1994 ; 15 (suppl. 2) : 211S-254S.
- Rachelefsky G, Fitzgerald S, Page D, Santa-

- maria B. An update on the diagnosis and management of pediatric asthma. Based on the National Heart, Lung and Blood Institute expert panel report. *Nurse Pract* 1993; 18 : 51-62.
- Rachelefsky GS, Warner JO. International consensus on the management of pediatric asthma : a summary statement. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15 : 125-127.
 - Raffy O, Fournier M. Asthme aigu grave. Diagnostic et traitement d'urgence avec la posologie. *Rev Prat* 1993; 43 : 1029-1033.
 - Rak S, Löwhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82 : 470-480.
 - Rak S, Hakanson L, Venge P. Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86 : 706-713.
 - Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 : S69-76.
 - Randall T. International consensus report urges sweeping reform in asthma treatment. *JAMA* 1992; 267 : 2153-2154.
 - Rees J. Guidelines for the management of asthma in adults. *BMJ* 1990; 301 : 771-772.
 - Rees J, Price J. Treatment of chronic asthma. *BMJ* 1995; 310 : 1459-1463.
 - Rees J, Price J. Chronic asthma. General management. *BMJ* 1995; 310 : 1400-1401.
 - Rees J, Price J. Asthma in children : treatment. *BMJ* 1995; 310 : 1522-1527.
 - Robins AW, Lloyd BW. Most consultants deviate from asthma guidelines. (Letter). *BMJ* 1995; 311 : 508.
 - Rosenberg CR, Silver A, Starr H, Davis GF. Asthma readmissions as a marker for suboptimal care. *Clin Perf Qual Health Care* 1994; 2 : 260-264.
 - Royal College of General Practitioners. Guidelines for the care of patients with asthma. London, RCGP, 1993 (March), 9 p.
 - Royal College of Physicians, Royal College of Pathologists. Good allergy practice. Standards of care for providers and purchasers of allergy services within the National Health Services. *J R Coll Phys London* 1994; 28 : 498.
 - Rubin BK, Marcushamer S, Priel I, App EM. Emergency management of the child with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8 : 45-57.
 - Ruffin P. Place des explorations fonctionnelles respiratoires dans l'asthme de l'enfant. *Lyon Mediterranee Medical Med Sud-Est* 1994; 30 : 1560-1562.
 - Rumbak MJ. New concepts in treatment of chronic persistent asthma. Using a stepwise protocol to control inflammation. *Postgrad Med* 1991; 90 : 81-84.
 - Salmeron S, Brochard L, Mal H, Tenaillon A, Henry-Amar M, Renon D et coll. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 : 1466-1470.
 - Scheinmann P, Blic J de. Asthme de l'enfant. Deuxième conférence internationale de consensus. *Arch Fr Pédiatr* 1992; 49 : 479-481.
 - Schell DH. Risks of chickenpox in asthmatic children receiving inhalation steroids and therapeutic recommendations. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 : 174-175.
 - Schlede E, Maurer T, Potokar M, Schmidt WM, Schulz KH, Roll R, Kayser D. A differentiated approach to testing skin sensitization. *Arch Toxicol* 1989; 63 : 81-84.
 - Sears MR, Taylor DR. The beta2-agonist controversy. Observation, explanations and relationship to asthma epidemiology. *Drug Saf* 1994; 11 : 259-283.
 - Shapiro GG, Sharpe M, Derouen TA, Pierson WE, Furukawa CT, Virant FS, Bierman CW. Cromolyn versus triamcinolone acetamide for youngsters with moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 : 742-748.
 - Sheffer AL, Taggart VS. The National Asthma Education Program. Expert panel report guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Med Care* 1993; 31 (suppl.) : MS20-28.
 - Sleiman C, Mal H, Roue C, Fournier M, Pariente R. L'asthme et son traitement au cours de la grossesse. *Presse Med* 1995; 24 : 953-957.
 - Smith BJ. The role of corticosteroids in the management of childhood asthma : bones and spacer devices. *Med J Aust* 1992; 156 : 663-664.
 - Smith SJ. Asthma management and other highlights of the annual meeting of the American Academy of Allergy and Immunology. *Technol News* 1995; 8 : 1-5.
 - Société canadienne de pédiatrie. Le traitement de l'asthme chronique chez les enfants : l'expansion du rôle des corticostéroïdes inhalés. *Pediatre* 1992; 28 : 153-154.
 - Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D et coll. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326 : 501-506.
 - Stoffel V, Bley J, Heidt P. Évaluation du traitement de la maladie asthmatique prise en charge au titre d'une affection de longue durée (ALD 30). In : Évaluations dans le domaine de la santé 1991/1994. Strasbourg, Nancy, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, 1994, 127-137.
 - Storms WW. Patient compliance with bronchodilator therapy in asthma. *Curr Ther Res* 1994; 55 : 1038-1046.
 - Strube G. Generic inhalers for asthma. (Letter). *BMJ* 1995; 310 : 602.
 - Sunyer J, Anto JM, Sabria J, Roca J, Morell F, Rodriguez-Roisin R, Rodrigo MJ. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 : 699-706.
 - Svedmyr N. What is the place of salmeterol in asthma management ? *Eur Respir Rev* 1995; 5 : 146-148.
 - Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993; 48 : 450-453.
 - Templier F. Prise en charge préhospitalière de l'asthme aigu grave. *Urgences* 1994; 6 : 262-264.
 - Thoracic Society of Australia and New Zeland. Position paper. A national policy on asthma management for schools. The Asthma Special Interest Group. *J Paediatr Child Health* 1994; 30 : 98-101.
 - Tinkelman DG, Cole WQ, Tunno J. Immunotherapy : a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 : 8-14.
 - Town I, Kwong T, Holst P, Beasley R. Use of a management plan for treating asthma in an emergency department. *Thorax* 1990; 45 : 702-706.
 - Tracey M, Villar A, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV1. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 : 656-662.
 - Tsai TW, Gallagher EJ, Lombardi G, Gennis P, Carter W. Guidelines for the selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 1993; 22 : 1854-1858.
 - Underner M, Mergy J, Meurice JC, Patte F. Mort subite de l'asthmatique. *Concours Med* 1990; 112 : 319-322.
 - Van Metre TE, Adkinson F, Kagey-Sobotka A, Marsh DG, Norman PS, Rosenberg GL. How should we use skin testing to quantify IgE sensitivity ? *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86 : 583-586.
 - Vervloet D, Collus MJ, Charpin D. Évaluation de l'asthme : scores cliniques ou scores fonctionnels ? *Rev Mal Respir* 1992; 9 (suppl.) : R65-68.
 - Villanueva P, Tunon de Lara JM, Vernejoux JM, Tayart A. Traitement de la crise d'asthme sévère. Évaluation de recommandations internationales. *Rev Mal Respir* 1994; 11 : 403-409.
 - Virchow JC, Kroegel C, Matthys H. Antiasthma drug delivery. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27 : 85-93.
 - Warner JO, Götz M, Landau LI, Levison H, Milner AD, Pedersen S, Silverman M. Consensus international sur l'asthme de l'enfant. *Arch Dis Childhood* 1989; 64 : 4-11.
 - Warner JO, Götz M, Landau LI, Levison H, Milner AD, Pedersen S, Silverman M. Management of asthma : a consensus statement. *Arch Dis Childhood* 1989; 64 : 1-9.
 - Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma : a distinct entity ? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142 : 108-111.
 - Weinberg E, Potter PC, Klein M, Vermeulen J, Motala C, Duys P et coll. Guidelines for the management of childhood asthma. *S Afr Med J* 1990; 77 : 55-56.
 - Weinberger SE. Recent advances in pulmonary medicine. *N Engl J Med* 1993; 328 : 1389-1397.
 - Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992; 326 : 862-866.
 - Whiteman IA, Gaduzo SC. The management of mild-to-moderate asthmatics in general practice : a retrospective analysis. *Br J Med Econ* 1993; 6 : 25-35.
 - Windom HH, Burgess CD, Siebers RWL, Purdie G, Pearce N, Crane J, Beasley R. The pulmonary and extrapulmonary effects of inhaled beta-agonists in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48 : 296-301.
 - Wong-Chung D, Matejisen N, West R, Ravell L, Van Weel C. Assessing the functional status during an asthma attack with dartmouth COOP charts. Validity with respect to the change in asthma. *Fam Pract* 1991; 8 : 404-408.
 - Woolcock AJ. Beta-agonists and asthma mortality what have we learned, what questions remain ? *Drugs* 1990; 40 : 653-656.
 - Zureik M, Liard R, Ségala C, Henry C, Korobaeff M, Neukirch F. Peak expiratory flow rate variability in population surveys. Does the number of assessments matter ? *Chest* 1995; 107 : 418-423. ■