Corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme de l'enfant: faits et mythes

Alexander Möller, Zurich
Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

L'asthme bronchique est, avec une prévalence de 8–10%, en Europe occidentale la maladie chronique la plus fréquente pendant l'enfance. De nombreuses études mettent en évidence que «l'asthme» représente un groupe d'entités différentes (phéno- et endotypes), avec des bases biologiques, des facteurs de risque, des triggers et une génétique différents, plutôt qu'une maladie unique bien définie. Les piliers physiopathologiques sont pourtant les mêmes: inflammation chronique des voies respiratoires, hyperréactivité bronchique et obstruction variable des voies respiratoires. L'inflammation des voies respiratoires occasionne une limitation du flux respiratoire par quatre mécanismes: bronchoconstriction aiguë, œdème et tuméfaction de la muqueuse respiratoire, formation de bouchons de sécrétions et modifications structurelles des parois des voies respiratoires.

L'objectif minimal du traitement de l'asthme est le contrôle optimal et l'objectif maximal le contrôle total de l'asthme[1]. Contrôler l'asthme signifie que l'enfant n'a pas de symptômes (le jour autant que la nuit), qu'il fait preuve d'une activité physique sans limitation, qu'il ne manifeste pas d'exacerbations nécessitant des traitements par des stéroïdes systémiques et qu'il ne nécessite pas d'hospitalisations. Parallèlement il faut obtenir et maintenir des fonctions pulmonaires aussi bonnes que possible. Sont ainsi réunies les meilleures conditions pour un développement correct des voies respiratoires et des poumons. Pour obtenir ce résultat, il faut un traitement adéquat à long terme. Outre le traitement médicamenteux, d'autres mesures importantes font partie d'une prise en charge globale de l'asthme. Il s'agit de la prévention, de mesures de réhabilitation ainsi que de l'enseignement de l'asthme. Le traitement médicamenteux implique, en raison de son application à long terme, un risque – pas très important – d'effets indésirables.

L'efficacité anti-inflammatoire fait des stéroïdes inhalés (CSI) la base du traitement de l'asthme[2]. Les mieux établis sont les stéroïdes synthétiques suivants: le dipropionate de béclométasone (DPB), le budénoside (BUD), le propionate de fluticasone (PF) et dernièrement le ciclénoside (CIC). Les stéroïdes inhalés à titre préventif diminuent efficacement les symptômes et les exacerbations de l'asthme allergique[3]. Les CSI sont plus efficaces que toutes les autres monothérapies pour contrôler les symptômes, réduire l'hyperréactivité bronchique, améliorer ou maintenir la fonction pulmonaire et réduire le risque d'exacerbations. De plus les CSI sont les seuls médicaments contrôlant l'asthme à long terme à être associés à une diminution de la mortalité due à l'asthme.

Une fraction considérable des médicaments inhalés se dépose au niveau de l'oropharynx et est absorbée par voie entérale. Lorsque l'enfant crie pendant qu'il inhale, cette fraction peut atteindre 20% de la dose administrée. La fraction oropharyngée est ensuite avalée et inactivée au premier passage hépatique (fraction biodisponible par voie orale). Lors d'une inhalation au masque 3.5% à 19% sont déposés sur la peau péribuccale et peuvent occasionner des effets cutanés indésirables. Si le masque n'est pas appliqué de manière étanche, du médicament se dépose sur la conjonctive. Il est donc préférable d'utiliser dès que possible l'embout buccal, ce qui est possible dès l'âge de deux ans. La fraction déposée dans la périphérie des poumons peut atteindre directement la circulation systémique. La fraction systémique dépend de la quantité déposée dans les poumons et est d'autant plus grande que les particules sont fines. La fraction non inactivée par le foie et la fraction absorbée par le poumon sont responsables des effets secondaires systémiques des CSI. Les différents CSI se déposent dans les poumons et présentent une clearance systémique et une biodisponibilité orale très variables, qui dépendent du mode d'inhalation (humide vs inhalation par aérosol ou sous forme de poudre). Le DPB, le CSI meilleur marché, a une biodisponibilité orale de 40%, la clearance systémique et la fraction déposée dans les poumons étant élevées. Le CIC a une biodisponibilité orale de <1% pour une fraction déposée dans les poumons comparable. Pour le BUD la fraction biodisponible au niveau buccal est de 11%, pour le PF <1%. Ces deux derniers produits se déposent de manière comparable dans les poumons mais le PF possède une demi vie nettement plus longue. Ces différences expliquent en partie les résultats divergents des études examinant, à court et long terme, les effets indésirables systémiques des CSI.

Croissance et densité osseuse

L'analyse des études sur l'influence des CSI sur la croissance doit prendre en compte quelques critères importants: la durée de l'étude doit dépasser 12 mois, la taille doit être mesurée correctement avec des stadiomètres étalonnés, il faut des groupes contrôles et la prise en considération des facteurs confondants. Le CSI peut être comparé à un placebo, à un médicament non-stéroïdien ou à un autre CSI. L'outcome primaire de l'étude doit être soit la vitesse de croissance ou alors la taille adulte. On trouve par ailleurs des études «real life», pas tout à fait idéales, qui sont des études rétrospectives ou prospectives observationnelles et qui examinent le «traitement asthmatique normal». L'étude Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK)[4] montre que les enfants asthmatiques en âge préscolaire sous proprionate de fluticasone, 176 µg/jour ont, comparés à un placebo, moins de symptômes, moins d'exacerbations et ont besoin de moins de bêta-mimétiques. Mais ces effets n'ont duré que le temps d'inhalation du PF (24 mois), le traitement n'avait donc pas d'effet à long terme sur l'évolution de la maladie. Pendant les deux ans qu'a duré l'étude, les enfants traités par PF ont grandi 1.1 cm de moins que ceux ayant reçu un placebo. Cet effet sur la croissance n'a été significatif que chez les enfants âgés de deux ans et pesant moins de 15 kg au début de l'étude, mais pas pour les enfants de trois ans. Deux ans après l'arrêt du traitement la croissance linéaire était comparable à celle du groupe placebo[5]. Dans leur étude publiée en 2011, Martinez et coll. ont examiné si le traitement intermittent «selon les besoins» avec DBP (80 µg/jour) pendant les phases symptomatiques, était aussi efficace qu'un traitement continu. En comparaison avec le traitement prophylactique continu avec DBP le traitement intermittent était moins efficace concernant la suppression des épisodes d'asthme, le nombre de jours sans asthme et la fonction pulmonaire, néanmoins meilleur que salbutamol seul administré en fonction des besoins.

A la fin de la période de traitement de 48 semaines, les enfants sous traitement continu avec DBP étaient 1.1 (± 0.3) cm plus petits que les enfants avec traitement intermittent ou placebo. Une méta-analyse de 2000 études met en évidence un effet négatif clair de la DBP sur la croissance. Pour cette raison et malgré la taille des particules appropriée à l'enfant et le prix bas, le DBP ne devrait pas être utilisé. Agertoft et coll.[7] ont comparé, après la fin de la croissance, des asthmatiques avec (n=142) et sans (n=18) traitement par BUD (412 µg/jour, range 110–887 µg/jour) et 51 frères et sœurs en bonne santé. La durée du traitement par BUD était en moyenne de 9.2 ans. Pendant les premières années la croissance était moindre dans le groupe BUD mais cette différence s'estompait à la fin de la croissance. Le groupe BUD ne présentait pas de différence significative entre la taille définitive et la taille cible et pas de différence non plus en comparaison avec les frères et sœurs. La taille adulte dépendait de la taille atteinte à la fin de l'étude. L'étude Children's Asthma Management Program (CAMP)[8] a examiné l'effet d'un traitement continu par BUD (400 µg/jour) comparé au nédocromil (16 mg/jour) ou placebo chez 1041 enfants (âge 5–13 ans) avec un asthme léger à modéré. Pendant les 4–6 ans d'étude le traitement par BUD était associé à moins d'hospitalisations, de consultations en urgence, de stéroïdes systémiques et de besoins en salbutamol ainsi qu'à une diminution de l'hyperréactivité bronchique[8]. La croissance pendant la durée de l'étude était de 1.1 cm moindre que dans les groupes contrôle. A la fin de la période de traitement l'âge osseux, la taille adulte calculée et le stade d'après Tanner étaient identiques dans les trois groupes. Chez 84% des enfants de la cohorte initiale (lors de l'inclusion tous les enfants étaient pré-pubertaires) la densité osseuse de la colonne lombaire a été mesuré en série par DEXA[9]. Les stéroïdes par voie orale lors d'épisodes d'asthme sont associés chez les garçons – mais pas chez les filles – à une réduction dose-dépendante la densification osseuse et à un risque accru d'ostéopénie. En outre il a été constaté, seulement chez les garçons, une association entre la dose cumulée de CSI et une densification légèrement diminuée. Une récente étude de suivi de cette cohorte a montré que ce phénomène apparaît seulement chez les patients avec un taux plasmatique diminué de 25-hydroxyvitamine D. D'autres études n'ont pas constaté d'effet des CSI sur la densité osseuse, le risque d'ostéopénie ou de fractures, mais ces études ont toutes été faites avec des doses de CSI basses à moyennes[10]. A l'opposé on trouve les résultats, publiés il y a 4 ans, de la Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study. Des enfants pré-pubertaires avec de l'asthme inhalèrent pendant un mois 800 µg BUD/jour, suivis de 5 mois 400 µg BUD/jour. Par la suite les enfants furent randomisés en trois groupes: 200 µg BUD, placebo ou cromoglycate de sodium. Lors d'épisodes d'asthme tous les patient reçurent pendant 14 jours 400 µg BUD/jour. Les enfants avec un traitement de BUD continu avaient une densification osseuse significativement réduite pendant la durée de l'étude. Le traitement intermittent par contre ne modifia pas le développement osseux[11].

Plus de 90% (943/1041) des participants à l'étude CAMP originale ont été revus à un âge moyen de 24.9 ans et leur taille adulte mesurée à l'aide d'un stadiomètre[12]. Les patients du groupe BUD étaient, comparés au groupe placebo, 1.2 cm plus petits (IC 95% -1.9 à -0.5 cm). Le déficit était plus important pour les femmes (-1.8 cm; IC 95% -2.9 à -0.7 cm) que pour les hommes (-0.8 cm; IC 95% -1.8 à 0.2), mais le test pour l'interaction ne confirma pas l'effet du sexe sur la taille adulte dans le groupe BUD (p=0.10). Le déficit de croissance se manifestait pendant les deux premières années de traitement, la vitesse de croissance étant identique dans les trois groupes après deux ans. Cette réduction initiale de la croissance a été observée surtout chez les enfants pré-pubertaires. L'effet était dose-dépendant avec une réduction de la taille de 0.1 cm par µg/kg de dose journalière de BUD. Une durée plus longue de l'asthme avant le début de l'étude, la présence d'une sensibilisation allergique, un déficit en vitamine D et un IMC élevé étaient également des facteurs de risque pour une taille adulte moindre. On ne sait pas pourquoi l'effet négatif du traitement sur la croissance n'est présent que pendant les deux premières années et ne persiste pas par la suite. Il n'est pas clair non plus si un traitement interrompu plusieurs fois pendant une période assez longue pourrait occasionner de manière répétitive cet effet de «freinage initial de la croissance». Il est par contre sûr qu'on ne peut parler d'une «réduction par année de traitement», puisque la vitesse de croissance se normalise au courant du traitement.

Fonction endocrine

La suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire (hypothalamic pituitary adrenocortical system HPAS) est un effet indésirable difficile à cerner: les fluctuations quotidiennes sont marquées et il est facilement influençable. On a longtemps pensé qu'une suppression de l'HPAS sous CSI est rare. Des problèmes méthodologiques et l'utilisation de tests à la sensibilité insuffisante sont certainement une raison pour les résultats contradictoires des études. Une méta analyse publiée récemment montre clairement que les facteurs les plus variés, comme le mode d'inhalation, la dose, la sensibilité de la technique d'analyse, la population étudiée (participants sains vs asthmatiques plus ou moins sévèrement malades) mais aussi les méthodes statistiques influencent fortement les résultats[13]. Zöllner et coll. ont analysé le cortisol matinal et les résultats d'un test à la métyrapone de 143 enfants asthmatiques traités ou non avec des CSI (± stéroïdes nasaux (SN)). 6% des enfants traités par CSI ou CSI+SN avaient un cortisol basal bas (<83 nmol/l) le matin. Les résultats après métyrapone montraient une suppression de la fonction hypothalamo-hypophysaire dans 22%, des signes d'une modification de la fonction surrénalienne dans 32.3% et de l'HPAS dans 16.1% des cas, donc une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez environ 65% des enfants. L'utilisation de SN, l'IMC et la compliance étaient des facteurs prédictifs[14]. Il n'est pas tout à fait clair dans quelle mesure ces résultats sont cliniquement significatifs. Il est certain qu'il faut évoquer la possibilité d'une suppression de l'HPAS et que l'enfant doit faire l'objet d'une évaluation endocrinienne lorsqu'on constate, sous traitement par CSI (et/ou SN), une anomalie de la croissance. Des cas de crises d'Addison ont été rapportés. On doit y penser devant une péjoration clinique inexpliquée sous traitement par CSI et procéder à un dosage de la glycémie.

Comportement

Les craintes parentales sont une cause importante de non observance du traitement. Environ 20% des effets indésirables signalés sous traitement par CSI sont des troubles du comportement les plus variés[15]. Il est intéressant de constater qu'il n'existe pratiquement pas d'études à ce sujet. La prévalence de l'hyperactivité, des troubles de l'attention, de

l'impulsivité, de TDA-H et de comportements oppositionnels de 409 enfants asthmatiques a été comparée avec celle de 157 enfants en bonne santé et aucune différence n'est apparue. La combinaison de CSI avec montélukast par contre montre une association avec l'hyperactivité et les enfants avec un comportement oppositionnel avaient plus souvent un traitement combiné CSI + bêta-mimétiques à longue durée d'action (LABA)[16]. Une autre étude fait également état d'une prévalence plus importante de comportement oppositionnel chez les enfants suivant un traitement contre l'asthme, mais là aussi seulement chez les enfants ayant un traitement combiné CSI + montélukast. Une étude rapporte les réponses à la Child Behaviour Checklist (CBCL) des parents de 81 enfants asthmatiques en âge préscolaire traités quotidiennement avec des CSI. Les résultats furent comparés avec ceux, publiés ailleurs, d'une population de référence. Aucune différence n'est apparue pour le score CBCL total entre les enfants asthmatiques sous traitement par CSI et le groupe de référence. Les enfants asthmatiques rapportaient plus souvent des troubles somatiques mais moins de symptômes d'angoisse/dépressifs que le groupe de référence. Les scores CBCL n'étaient pas associés à l'adhésion au traitement mesurée électroniquement dans cette étude[17].

Conclusion

Les stéroïdes inhalés ont des effets indésirables mais sont aussi très efficaces et améliorent la symptomatologie, la fonction pulmonaire et la qualité de vie des enfants asthmatiques. Il arrive encore que des enfants meurent à cause d'un asthme et de nombreux enfants sont entravés dans leur quotidien, subissent des exacerbations, perdent des jours d'école et leurs parents des jours de travail. Cela souvent en raison d'un traitement insuffisant ou d'une mauvaise adhésion au traitement. Il est donc primordial que tous les médecins confrontés à des enfants asthmatiques comprennent et sachent apprécier à leur juste valeur les risques d'effets indésirables mais aussi les bénéfices du traitement antiasthmatique, afin de pouvoir transmettre aux parents et aux patients des conseils nuancés. Le fait que les CSI influencent la croissance n'est pas nouveau, mais l'étude CAMP publiée récemment est la seule étude à long terme, randomisée et contrôlée par placebo, qui examine l'effet sur la taille adulte chez un grand nombre de patients. Les résultats confirment d'une part ce que nous savions, d'autre part ils sont rassurants en mettant en évidence trois points: le ralentissement de la croissance se limite au début du traitement, un traitement durant plusieurs années n'occasionne pas une déviation progressive et le déficit final est faible. Il existe évidemment des enfants chez lesquels l'écart est plus important et il faut les dépister précocement. Il est donc essentiel de contrôler tous les enfants avec un traitement par CSI, notamment ceux nécessitant souvent des stéroïdes par voie orale, tous les 6 mois, en mesurant la taille et en suivant la courbe de percentiles. La plupart des études, également l'étude CAMP, ont été menées avec des dosages de CSI plus élevés que ceux proposés dans les recommandations suisses[18]. L'objectif est le contrôle optimal de l'asthme avec une dose minimale de médicament. Ce qui signifie que la dose de CSI doit être régulièrement adaptée à la situation présente. Les enfants asthmatiques devraient donc être vus par le pédiatre idéalement tous les 3 mois et les familles devraient être en mesure d'adapter le dosage grâce à une instruction scrupuleuse du plan de traitement. Les stéroïdes systémiques devraient être évités autant que possible, une prise en charge soigneuse est donc essentielle.

Pratiquement toutes les études publiées à ce jour, évaluant l'effet du traitement par CSI sur la croissance et la densité osseuse, ont pris en compte des enfants avec un asthme léger à modéré. Il n'est pas clair si le contrôle efficace de la maladie de patients avec un asthme modéré à sévère ne compense pas les effets indésirables du traitement par CSI. L'asthme en soi, mais aussi certaines allergies peuvent influencer négativement la croissance, ce qu'a démontré aussi l'étude CAMP, où la présence d'une atopie et la durée de l'asthme avant le début de l'étude représentent un facteur de risque pour une taille adulte réduite.

Lorsque les exacerbations sont essentiellement dues à des infections, on visera plutôt un traitement par intermittence. Cela concerne surtout les enfants en âge préscolaire. C'est à cet âge qu'on ne devrait pas administrer des doses élevées de CSI. Les enfants chez lesquels on n'obtient pas, avec une dose modérée de CSI, un contrôle des symptômes, devraient être adressés à un pneumologue pédiatre. Souvent le mauvais contrôle de la symptomatologie est dû à des co-morbidités, à une exposition persistante à un allergène ou à d'autres pathologies, p.ex. une obstruction laryngée induite (vocal cord dysfunction). Si des doses modiques de CSI s'avèrent insuffisantes, avant de les augmenter on tentera une thérapie combiné avec montélukast et/ou bêta mimétiques à longue durée d'action (LABA). En présence d'une allergie respiratoire cliniquement significative il faut absolument songer à une immunothérapie, qui permet souvent un meilleur contrôle de l'asthme. Lorsqu'un asthme allergique est mal maîtrisé avec des doses médicamenteuses élevées, ou s'il n'est pas possible de les réduire, il faut discuter un traitement anti-IgE (omalizumab).

Les enfants qui toussent n'ont pas tous de l'asthme et l'asthme bronchique n'est pas une maladie banale mais une maladie aux phénotypes variés, au décours et à la présentation très variables, associée à une morbidité significative et à une dégradation de la qualité de vie des personnes concernées. Les enfants avec de l'asthme ont besoin d'un traitement adéquat, pourtant le simple geste dans l'armoire à médicaments ou vers le bloc à ordonnances pour prescrire un CSI doit être réfléchi et rapidement mis en question lorsque l'effet n'est pas celui escompté.

Références

1) National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Update on Selected Topics, 2002. J Allergy Clin Immunol 2002; 110S (Suppl.): 141–219.
2) Stoloff SW1, Kelly HW. Updates on the use of inhaled corticosteroids in asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011 Aug; 11 (4): 337–44.
3) Pedersen S. Long-term outcomes in paediatric asthma. Allergy 2002; 57 Suppl 74: 58–74. Review.
4) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006 May 11; 354 (19): 1985–97.
5) Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, Lemanske RF Jr, Szefler SJ, Strunk RC, Bacharier LB, Covar R, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. J Allergy Clin Immunol 2011 Nov; 128 (5): 956–63.
6) Martinez FD1, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Strunk RC, Szefler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Bade E, Covar RA, Friedman NJ, Guilbert TW, Heidarian-Raissy H, Kelly HW, Malka-Rais J, Mellon MH, Sorkness CA, Taussig L. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011 Feb 19; 377 (9766): 650–7.
7) Agertoft L1, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in

children with asthma. N Engl J Med 2000 Oct 12; 343 (15): 1064–9.
8) Childhood Asthma Management Program Research Group Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. New Eng J Med 2000; 343: 1054–63.
9) Kelly HW1, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC; CAMP Research Group. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. Pediatrics 2008 Jul; 122 (1): e53–61.
10) Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. Lancet Respir Med 2014 Apr 8. pii: S2213-2600(14)70024-4. doi: 10.1016/S2213-2600 (14) 70024–4. [Epub ahead of print]
11) Turpeinen M, Pelkonen AS, Nikander K, et coll. Bone mineral density in children treated with daily or periodical inhaled budesonide: the Helsinki Early Intervention Childhood Asthma study. Pediatr Res 2010; 68: 169–73.
12) Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et coll. CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticoids on adult height. N Engl J Med 2012; 367: 904–12.
13) Fan Y1, Ma L, Pippins J, Limb S, Xu Y, Sahajwalla CG. Impact of study design on the evaluation of inhaled and intranasal corticosteroids' effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function, part I: general overview of HPA axis study design. J Pharm Sci 2013 Oct; 102 (10): 3513–27.
14) Zöllner EW1, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. Pediatrics 2012 Dec; 130 (6): e1512–9.
15) De Vries TW1, de Langen-Wouterse JJ, van Puijenbroek E, Duiverman EJ, de Jong-Van den Berg LT. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol. 2006 May; 62 (5): 343–6.
16) Saricoban HE1, Ozen A, Harmanci K, Razi C, Zahmacioglu O, Cengizlier MR. Common behavioral problems among children with asthma: is there a role of asthma treatment? Ann Allergy Asthma Immunol 2011 Mar; 106 (3): 200–4.
17) Quak W1, Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. Preschool children with high adherence to inhaled corticosteroids for asthma do not show behavioural problems. Acta Paediatr 2012 Nov; 101 (11): 1156–60.
18) Roth S, Amacher A, Barazzone C, Barben J, Birrer P, Casaulta Aebischer C, Eng P, Guinand S, Hafen G, Hammer J, Knöpfli B, Kuehni C, Möller A, Oswald H, Regamey N, Spescha H, Wildhaber J, Zanolari Calderari M, Frey U (2009). Update zur Behandlung der obstgruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter (SGPP/PIA-CH 2009). Paediatrica 2009 vol. 20 no 4: 41–48.

Correspondance
PD Dr. med. Alexander Möller
Leitender Arzt Pneumologie
Universitäts-Kinderkliniken Zürich
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
alexander.moeller@kispi.uzh.ch

L'auteur certifie qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.