



Mécanismes de la toux chez les athlètes s'entraînant en air froid

Mémoire

Martine Bordeleau

Maîtrise en médecine expérimentale
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Martine Bordeleau, 2013

Résumé

Les athlètes, particulièrement ceux impliqués dans des sports d'endurance et ceux en contact avec des allergènes, des polluants et d'autres irritants présents dans l'air, sont plus à risque de développer des troubles respiratoires. En effet, ces athlètes d'élite sont couramment aux prises avec des symptômes respiratoires incommodes, semblables à ceux perçus par les asthmatiques (toux, sifflements, essoufflement exagéré, oppression thoracique, sécrétions bronchiques), qui peuvent nuire à leurs performances sportives. La toux est un symptôme respiratoire fréquemment rapporté par les athlètes d'air froid. De courte ou de longue durée, elle survient habituellement après l'effort. Ce symptôme peut apparaître en réponse à différents facteurs environnementaux (air froid, allergènes, polluants, etc.) et physiologiques (bronchoconstriction, reflux gastro-oesophagien, infection respiratoire, etc.).

Dans un premier temps, une introduction portera sur les effets directs et indirects de l'air froid sur la fonction respiratoire, les principales causes de la toux et les stratégies pour réduire les impacts de l'entraînement en air froid chez les athlètes d'hiver. Dans un second temps, une première étude portant sur la caractérisation des athlètes de ski de fond rapportant une toux induite par l'exercice sera présentée. Les résultats obtenus ont démontré que malgré leur prévalence élevée, l'asthme, la rhinite et l'atopie ne semblent pas être les principaux facteurs impliqués dans la toux induite par l'exercice chez les athlètes d'hiver. De plus, il a été observé que cette toux n'est pas causée par le reflux gastro-oesophagien ou une bronchoconstriction. Dans un troisième temps, une autre étude a démontré que l'inhalation d'ipratropium, un anticholinergique, ne permet pas de réduire l'intensité et le nombre de toux de manière significative après l'exercice en air froid, quoiqu'une forte hétérogénéité des réponses ait été observée. Par ailleurs, l'ipratropium ne semble pas influencer la perception de la toux après l'exercice.

Avant-Propos

Tout d'abord, merci aux athlètes et à leurs entraîneurs pour leur participation à ce projet.

Merci à Monsieur Louis-Philippe Boulet pour l'encadrement intellectuel. Merci de m'avoir permis de sortir de ma zone de confort pour que je puisse prendre conscience de mes réelles capacités.

Merci à Mesdames Julie Turmel, Marie-Eve Boulay et Monsieur Philippe Prince pour leur supervision et les nombreuses heures de corrections.

Merci à Mesdames Hélène Villeneuve, Francine Deschesnes, Joanne Milot et Johane Lepage pour l'aide avec les tests diagnostiques en cliniques et les tests terrains.

Merci à Madame Mylène Bertrand et Monsieur Gabriel Pépin pour l'analyse des échantillons d'expectoration et de sang.

Merci à Monsieur Andy Straisfeld de la compagnie Mui Scientific pour le matériel à pH-métrie et le support technique.

Merci à Madame Geneviève Lortie pour la vérification des données compilées et des enregistrements de toux.

Merci à Messieurs Éric Nadreau et Vincent Mainguy pour les tests d'effort sur vélo.

Merci à Monsieur Serge Simard pour les analyses statistiques.

Merci à Monsieur Lynn Atton pour l'aide technique.

Merci à Monsieur Bruce Doucet pour la correction des articles.

Merci au Dr Fernand St-Georges pour les évaluations du reflux gastro-eosophagien.

Merci à Madame Nadine Bonneville pour ces conseils en diététique.

Merci à Mesdames Lorraine Labrecque, Sylvie Carette, Hélène Ouellet, Louise Pike pour leur soutien administratif.

Merci à Mesdames Myriam Gagné, Anne-Sophie Neyron, Alexandra Lauzier, Manon Boisvert, Cynthia Brouillard et Messieurs Jean-Simon Lalancette, Simon Bergeron Vaillancourt pour votre présence.

Merci à la Faculté de médecine de l'Université Laval et les Fonds de recherche Québec pour les bourses d'études.

Finalement, merci à Linda, Manon, Maxime et Claude pour votre amour inconditionnel et vos encouragements perpétuels.

*À Linda, Manon, Maxime et Claude
mes meilleurs alliés*

*“If you can't explain it simply, you don't
understand it well enough”
-Albert Einstein*

Table des matières

Résumé	iii
Avant-Propos.....	v
Table des matières	ix
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures	xv
Liste des abréviations	xvii
CHAPITRE 1	19
1.1 LE SPORT ET LES PROBLÈMES RESPIRATOIRES	1
1.2 EFFETS DIRECTS DE L'ENTRAÎNEMENT EN AIR FROID	1
1.2.1 <i>Stress thermique</i>	2
1.2.2 <i>Stress osmotique</i>	3
1.2.3 <i>Stress mécanique</i>	4
1.2.4 <i>Exposition aux polluants et allergènes environnementaux</i>	5
1.3 EFFETS INDIRECTS DE L'ENTRAÎNEMENT EN AIR FROID	8
1.3.1 <i>Inflammation</i>	9
1.3.2 <i>Remodelage et perte de la fonction pulmonaire</i>	9
1.3.3 <i>Système nerveux autonome</i>	11
1.3.4 <i>Hyperréactivité bronchique</i>	12
1.3.5 <i>Symptômes respiratoires</i>	14
1.4 LA TOUX CHEZ L'ATHLÈTE D'AIR FROID	15
1.4.1 <i>Définition</i>	15
1.4.2 <i>Physiologie</i>	15
1.4.3 <i>Principales causes de la toux chez l'athlète d'air froid</i>	16
1.4.3.1 <i>Infections respiratoires</i>	17
1.4.3.2 <i>Asthme</i>	20
1.4.3.3 <i>Rhinite</i>	22
1.4.3.4 <i>Allergies</i>	23
1.4.3.5 <i>Reflux gastro-oesophagien</i>	24
1.5 STRATÉGIES POUR RÉDUIRE LES IMPACTS DE L'ENTRAÎNEMENT EN AIR FROID	25
1.5.1 <i>Interventions non pharmacologiques</i>	25
1.5.1.1 <i>Éducation</i>	26
1.5.1.2 <i>Suivi clinique</i>	26
1.5.1.3 <i>Prévention contre les facteurs environnementaux</i>	26
1.5.1.4 <i>Infections respiratoires</i>	27
1.5.1.5 <i>Asthme</i>	28
1.5.1.6 <i>Reflux gastro-oesophagien</i>	29
1.5.2 <i>Interventions pharmacologiques</i>	29
1.5.2.1 <i>Infections respiratoires</i>	29
1.5.2.2 <i>Asthme</i>	30
1.5.2.3 <i>Rhinite</i>	33
1.5.2.4 <i>Allergies</i>	35

1.5.2.5 Reflux gastro-oesophagien.....	35
1.6 BUTS ET HYPOTHÈSES	36
1.6.1 Objectif général	36
1.6.2 Objectifs spécifiques.....	36
1.6.3 Hypothèses	37
CHAPITRE 2.....	39
AVANT-PROPOS	41
RÉSUMÉ.....	43
ABSTRACT.....	45
LIST OF TABLES.....	47
LIST OF FIGURES.....	49
LIST OF ABBREVIATIONS.....	51
BACKGROUND	53
METHODS	55
Subjects.....	55
Study design	55
Respiratory and reflux symptoms questionnaires	56
Skin-prick tests	57
Spirometry	57
Eucapnic voluntary hyperpnoea test (EVH)	57
Diagnosis of EIA and rhinitis.....	57
Ambulatory pH monitoring	58
Maximal exercise test	59
Cough recording	59
Statistical analysis	59
RESULTS	60
Subjects' characteristics	60
Respiratory and reflux symptoms	60
Exercise-induced cough	60
DISCUSSION.....	61
CONCLUSION	63
ACKNOWLEDGEMENTS	63
COMPETING INTERESTS	64
REFERENCES	69
CHAPITRE 3.....	73
AVANT-PROPOS	75
RÉSUMÉ.....	77
ABSTRACT.....	79
LIST OF TABLES.....	81
LIST OF FIGURES.....	83
LIST OF ABBREVIATIONS.....	85
BACKGROUND	87
METHODS	88
Subjects.....	88
Study design.....	89

Sample size.....	89
Spirometry.....	89
Perception of cough intensity	90
Medication.....	90
Temperature and humidity measurements.....	90
Exercise test.....	90
Cough recording.....	91
Statistical analysis.....	91
RESULTS.....	92
Subjects' characteristics.....	92
Weather conditions	92
Cough symptoms	92
Exercise-induced bronchoconstriction.....	92
Comparison between ipratropium and the placebo	93
Individual responses to ipratropium.....	93
DISCUSSION	93
CONCLUSION.....	96
ACKNOWLEDGEMENTS.....	96
COMPETING INTERESTS.....	96
REFERENCES.....	102
CONCLUSION GÉNÉRALE	105
RÉFÉRENCES.....	107
ANNEXES	121
Annexe A : Échelle de perception des symptômes respiratoires.....	123
Annexe B : Document explicatif de la pH-métrie.....	124
Annexe C : Document expliquant les résultats de la VO ₂ max.....	125
Annexe D : Photographie du test de VO ₂ max pendant une pH-métrie (chapitre 2).....	140
Annexe E : Photographie de la prise de données sur le lieu d'entraînement (chapitre 3).....	141

Liste des tableaux

Tableau 1.	Polluants pouvant affecter la santé respiratoire des athlètes.	6
Tableau 2.	Causes possibles de toux chez l'athlète.	17
Table 2.1.	Subjects' characteristics	65
Table 3.1.	Subjects' characteristics	97
Table 3.2.	Comparison between ipratropium and placebo	98

Liste des figures

Figure 1.	Segmentation pulmonaire.	3
Figure 2.	Humidité spécifique en fonction de la température.	4
Figure 3.	Niveaux élevés de particules en suspension près d'un terrain de sport situé à proximité d'une autoroute.	7
Figure 4.	Activation des récepteurs muscariniques des voies aériennes par l'acétylcholine.	19
Figure 5.	Mécanismes de développement de l'asthme à l'effort.	21
Figure 6.	Mécanismes impliqués dans la toux induite par le reflux gastro-oesophagien.	25
Figure 7.	Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire 2012.	32
Figure 8.	Gestion de l'asthme chez l'athlète.	33
Figure 9.	Gestion de la rhinite chez l'athlète.	34
Figure 2.1.	Prevalence of athletes with respiratory symptoms following exercise and in other non-exercise situations.	66
Figure 2.2.	Prevalence of athletes with respiratory symptoms according to the onset of symptoms.	67
Figure 2.3.	Prevalence of athletes reporting exercise-induced cough according to the underlying conditions possibly involved in the etiology of cough.	68
Figure 3.1.	Prevalence of athletes with respiratory symptoms following exercise and in other non-exercise situations.	99
Figure 3.2.	Prevalence of athletes with respiratory symptoms according to the onset of symptoms.	100
Figure 3.3.	Prevalence of athletes reporting exercise-induced cough according to the underlying conditions possibly involved in the etiology of cough.	101

Liste des abréviations

11 β -PGF ₂	11bêta prostaglandine F ₂
15 HETE	Acide 15 hydroxyeicosatetraenoïque
ACh	Acétylcholine
AHR	<i>Airway hyperresponsiveness</i>
AIE	Asthme induit par l'exercice
AMA	Agence Mondiale Antidopage
AUT	Autorisation à des fins thérapeutiques
BIE	Bronchoconstriction induite par l'exercice
BD	Bronchodilatateur
CC16	<i>Clara cell secretory protein</i>
CO ₂	<i>Carbon dioxide</i>
CP ₂₀	Concentration provoquant une chute de 20 % du VEMS initial
CVF	Capacité vitale forcée
DEPs	<i>Diesel exhaust particles</i>
ECP	<i>Eosinophil cationic protein</i>
EIA	<i>Exercise-induced asthma</i>
EIC	<i>Exercise-induced cough</i>
EIB	<i>Exercise-induced bronchoconstriction</i>
EVH	<i>Eucapnic voluntary hyperpnoea</i>
FEV ₁	<i>Forced expiratory volume in one second</i>
FIS	Fédération Internationale de Ski
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
GER	<i>Gastroesophageal reflux</i>
GERD	<i>Gastroesophageal reflux disease</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
HHS	Hypothalamo-hypophysio-surrénalien
HRB	Hyperréactivité bronchique
HVE	Hyperventilation volontaire eucapnique
IgA	Immunoglobuline A
IgE	Immunoglobuline E
IL-1	Interleukine 1
IL-1 β	Interleukine 1 bêta
IL-4	Interleukine 4
IL-5	Interleukine 5
IL-6	Interleukine 6
IL-8	Interleukine 8
IL-10	Interleukine 10
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
LTB ₄	Leucotriène B ₄
LTD ₄	Leucotriène D ₄
LTE ₄	Leucotriène E ₄
LTs	Leucotriènes

PCNA	<i>Proliferating cell nuclear antigen</i>
PGD ₂	Prostaglandine D ₂
PGE ₂	Prostaglandine E ₂
PGs	Prostaglandines
PM	<i>Particulate matter</i>
RAR	<i>Rapidly adapting pulmonary stretch receptors</i>
RGO	Reflux gastro-œsophagien
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
UACS	<i>Upper airway cough syndrome</i>
URI	<i>Upper respiratory tract infection</i>
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde
VE	Ventilation
VCO ₂	<i>Carbon dioxide production</i>
VO ₂	<i>Oxygen consumption</i>
VO ₂ max	Consommation maximale d'oxygène
WADA	<i>World Anti-Doping Agency</i>
SP	Substance P
STOVAS	Syndrome de toux originant des voies aériennes supérieures

CHAPITRE 1

Introduction

Introduction

1.1 LE SPORT ET LES PROBLÈMES RESPIRATOIRES

On pense souvent que les athlètes jouissent d'un état de santé exceptionnel. Eux-mêmes se sentent généralement en très bonne forme. Paulo Coelho écrivait d'ailleurs : « La jeunesse est ainsi, elle établit ses propres limites sans se demander si son corps le supporte ».

Cependant, les athlètes d'élite, particulièrement ceux impliqués dans des sports d'endurance et ceux en contact avec des allergènes, des polluants et d'autres irritants présents dans l'air, sont plus à risque de développer des troubles respiratoires.¹⁻³ En ce qui concerne les sports d'hiver, de nombreux événements (entraînements et compétitions) sont réalisés à l'extérieur. À cet effet, il n'est pas rare qu'une proportion élevée d'athlètes hivernaux soit aux prises avec des problèmes respiratoires.⁴ Par exemple, de tous les cas de maladies rapportées pendant les Jeux olympiques d'hiver de 2010, 62,8 % étaient d'origine respiratoire.⁵

Durant leur saison de compétition, les athlètes de ski de fond sont exposés sur une base quotidienne et de façon répétée à des températures sous zéro. En général, ils se soumettent deux fois par jour à des entraînements d'endurance pouvant atteindre 80 % et plus de leur consommation maximale d'oxygène (VO_2max). Pendant ces périodes, leur ventilation/minute peut atteindre plus de 200 L/min. Cette hyperpnée (ventilation accrue) d'air froid et sec représente un stress énorme pour leurs voies aériennes.²

1.2 EFFETS DIRECTS DE L'ENTRAÎNEMENT EN AIR FROID

De multiples facteurs environnementaux peuvent affecter les voies respiratoires supérieures et inférieures de l'athlète. Parmi ces facteurs, on retrouve la température et l'humidité ambiantes, les aéroallergènes, les irritants et la pollution. Ces derniers peuvent affecter autant la qualité de vie que les performances de l'athlète.⁶

Le nez a pour fonction de réchauffer, d'humidifier et de filtrer l'air inspiré. Au repos, l'air inhalé est presque parfaitement conditionné pour atteindre la température du corps et une humidité relative de 100 %, avant de pénétrer dans les voies respiratoires inférieures.² Lorsque la ventilation excède de 35 à 40 L/min, en raison d'une augmentation de la demande d'oxygène par les muscles, la respiration nasale n'est plus en mesure de répondre à cette demande. Une respiration mixte, combinant la voie buccale à la voie nasale, est alors nécessaire,^{7,8} mais diminue le conditionnement de l'air inspiré.² Au cours d'un exercice de haute intensité, la ventilation peut augmenter jusqu'à 200 L/min.⁹ À ce point, les pertes de chaleur et d'humidité sont plus importantes⁴ et la respiration nasale contribue de manière négligeable au conditionnement de l'air inhalé.¹⁰ Par conséquent, un air froid et sec, ainsi qu'une plus grande quantité d'aéroallergènes et d'autres particules atteignent la muqueuse des voies aériennes inférieures.¹¹

1.2.1 Stress thermique

La perte de chaleur et le refroidissement des voies respiratoires augmentent avec l'intensité de l'exercice en raison de l'augmentation de la ventilation. Ce phénomène est accentué si l'air inhalé est froid.^{12,13} En effet, McFadden et al. ont étudié, chez des sujets sains, la température de l'air inspiré au niveau du segment antéobasal du lobe pulmonaire inférieur droit (Figure 1) à l'aide d'un endoscope muni d'un thermocouple. Pendant la respiration au repos, la température inspirée était de 37 °C. Toutefois, après quatre minutes d'une hyperventilation de 60 L/min d'un air à 23 °C, la température de l'air mesurée à la fin de l'inspiration était diminuée à 31 °C. En répétant la même procédure, mais cette fois-ci avec l'hyperventilation d'un air à -17 °C, la température mesurée de l'air à la fin de l'inspiration était abaissée à 27 °C.¹⁴

Le refroidissement des voies aériennes stimule le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Cette stimulation peut induire la vasoconstriction des vaisseaux sanguins bronchiques.¹⁵ À la fin de l'exercice, le refroidissement des bronches diminue en raison d'une ventilation moins importante. Il survient alors une vasodilatation, suivie d'un afflux excessif de sang (hyperémie) provoquant l'exsudation du plasma et par conséquent, un œdème de la paroi bronchique.¹⁶ Chez les individus prédisposés, la

bronchoconstriction des muscles lisses, l'œdème bronchique et l'hypersécrétion de mucus¹⁷ peuvent entraîner la réduction du diamètre de la lumière bronchique et l'augmentation des résistances des voies respiratoires.¹⁴

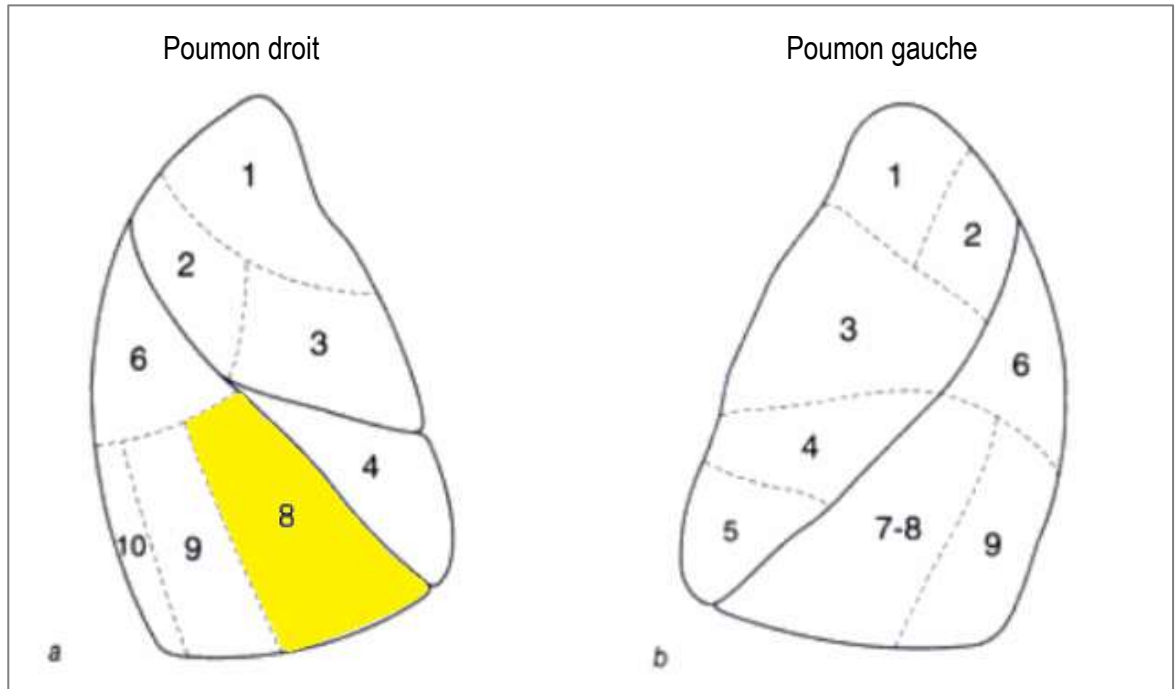


Figure 1 : Représentation schématique de face de la segmentation pulmonaire (8a en jaune - segment antéobasal du lobe inférieur droit).¹⁸

En outre, le refroidissement pendant l'exercice, suivi par un réchauffement rapide à la fin de l'exercice (par exemple, rentrer à l'intérieur à la suite d'un effort au froid et à l'extérieur), constitue un stress thermique supplémentaire, qui peut accentuer la bronchoconstriction chez les athlètes.¹⁹

1.2.2 Stress osmotique

L'air froid possède une teneur en eau moins élevée que l'air chaud (Figure 2).⁴ Par exemple, à 100 % d'humidité relative et à des températures de 10 °C, 0 °C et -10 °C, l'air possède une teneur en eau respective de 9, 5 et 3 mg/L.² Par ailleurs, l'air froid inhalé contient beaucoup moins d'eau que l'air expiré en raison du processus d'humidification lors de la respiration.²

La perte d'eau de l'air inspiré est proportionnelle à la ventilation minute. Cette perte d'eau causée par l'élévation de la ventilation minute provoque l'augmentation de l'osmolarité du liquide extracellulaire des muqueuses des voies aériennes. Il en résulte un passage de l'eau intracellulaire vers les espaces extracellulaires²⁰, induisant l'augmentation de la concentration des ions dans le milieu intracellulaire.²¹ Cette déshydratation engendre la libération de médiateurs inflammatoires (leucotriènes, prostaglandines, histamine, etc.) par les mastocytes et les cellules épithéliales.^{20;22} Chez les athlètes asthmatiques, ce phénomène peut favoriser la bronchoconstriction.²³

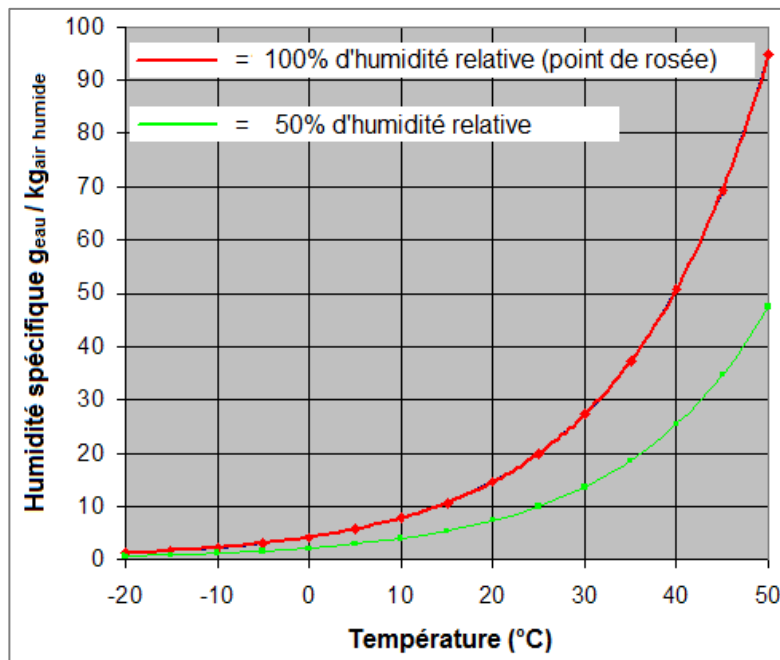


Figure 2 : Humidité spécifique en fonction de la température à 100 % et 50 % d'humidité relative.²⁴

1.2.3 Stress mécanique

Lors d'exercices intenses, l'hyperventilation expose l'épithélium des voies respiratoires à des contraintes de cisaillements, des pressions de gradient transmuraux (entre la pression alvéolaire et la pression intrapleurale), des étirements et des compressions répétées. Ces forces peuvent provoquer la desquamation des cellules épithéliales.²⁵ Elles peuvent également

avoir un impact négatif sur les fonctions de ces cellules (destruction de la barrière contre les pathogènes, altération de la communication entre les cellules endommagées, etc.).²⁶ Par surcroît, ces stress mécaniques peuvent entraîner la libération des prostaglandines (stimulant les fibres C bronchiques)^{27;28}, engendrer la déformation des terminaisons nerveuses des fibres C et ainsi provoquer une augmentation de la sensibilité du réflexe de toux.²⁹

Dans le même ordre d'idée, une augmentation significative de la concentration urinaire des protéines produites par les cellules de Clara « *Clara cell secretory protein* » (CC16) a été observée à la suite d'un test d'hyperventilation volontaire isocapnique (HVE) réalisé auprès de 50 femmes dont 28 athlètes.³⁰ Cette augmentation suggère une atteinte des cellules épithéliales pulmonaires. En effet, le niveau de CC16 sérique est reconnu pour être associé à la détérioration de la perméabilité de la membrane alvéolocapillaire comme c'est le cas, lors de lésions causées par une exposition à l'ozone (O₃).³¹

En outre, Davis et al. ont étudié les effets de l'air froid sur une population de chiens de traîneaux. Semblables à des skieurs de fond, ces athlètes canins s'exercent sur de longues périodes de temps dans des conditions glaciales. Ils peuvent parcourir jusqu'à 200 km/jour et supporter des vitesses pouvant atteindre jusqu'à 25 km/h.³² Comme leurs dépenses énergétiques sont énormes et qu'ils sont incapables de transpirer, ces chiens comptent sur l'efficacité de leur respiration pour libérer près de 60 % de l'excès de leur chaleur métabolique.³³ En plus, ils doivent soutenir une ventilation adéquate pour maintenir leur intensité physique. Examinée par bronchoscopie 24 heures et 48 heures après une course de 1851 km en Alaska, la muqueuse des chiens étudiés présentait des signes évidents d'œdème. De plus, ils ont noté une accumulation de débris intraluminaux bronchique significativement plus élevée par rapport à des chiens de traîneaux en arrêt d'exercice depuis deux semaines.³⁴

1.2.4 Exposition aux polluants et allergènes environnementaux

L'environnement dans lequel évoluent les athlètes d'air froid est d'une importance capitale, car de nombreux polluants (Tableau 1) de source naturelle (rayonnement ultraviolet, champs électriques) ou résultants de l'activité humaine (combustion des carburants fossiles,

industrie)³⁵ peuvent se déposer sur les muqueuses de leurs voies aériennes.⁴ Rundell et al. ont bien décrit cette problématique en observant des niveaux élevés de particules en suspension (*particulate matter* –PM) près d'un terrain de sport situé à proximité d'une autoroute (Figure 3).³⁶

L'intensité de l'exercice, les précipitations, la température et la pression atmosphérique sont des exemples de facteurs qui influencent les effets des polluants.³⁷ Leur taille a également un impact significatif, car plus elles sont fines, plus elles peuvent pénétrer profondément dans les poumons. ³⁶ Pour illustrer ceci, Dockery et al. ont remarqué que les symptômes respiratoires augmentaient d'environ 3 % pour une accumulation de 0,7 % de PM de moins de 1µm (PM₁).³⁸

Tableau 1 : Liste non exhaustive de polluants pouvant affecter la santé respiratoire des athlètes

Gaz

Dioxyde de soufre (SO₂), monoxyde de carbone (CO), dioxyde de carbone (CO₂), dioxyde d'azote (NO₂), méthane (CH₄), ozone (O₃), etc.

Particule en suspension

Sels : nitrates (xNO₃⁻), sulfates (xSO₄²⁻), carbonates (xCO₃²⁻), etc.

Éléments traces : fer (Fe), plomb (Pb), mercure (Hg), uranium (U), etc.

Autres : poussière, fumée de cigarette, noir de carbone, suie, etc.

(D'après Rundell, 2012; William, 2011; Cutrufello et al. 2012)^{3:37:39}

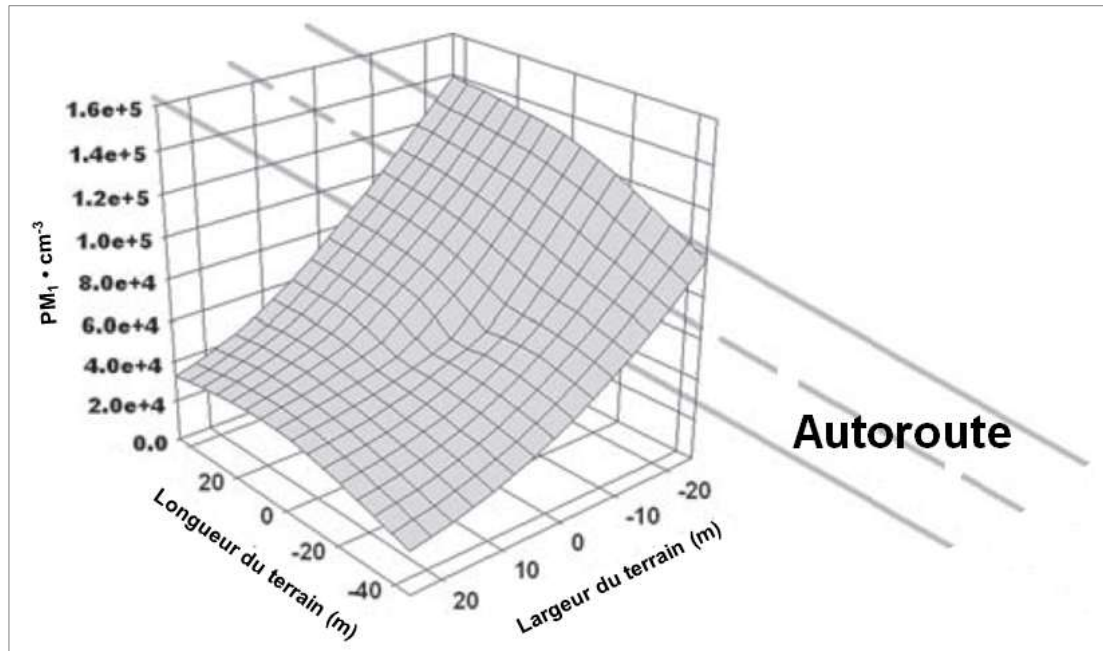


Figure 3 : Rundell et al.³⁶ ont compté pendant 62 jours le nombre de particules sur un terrain de sport situé à moins de 50 m d'un passage routier à circulation automobile élevée. L'axe des ordonnées présente le nombre de particules <1 µm de diamètre émis par les véhicules motorisés (figure d'après Rundell³).

Une forte exposition à des polluants environnementaux peut se traduire par une augmentation de l'inflammation des voies aériennes^{40:41}, de la réactivité bronchique⁴², du stress oxydatif³ et par divers symptômes (toux, dyspnée, maux de tête, irritations des yeux, douleur thoracique).⁴³ Une diminution du niveau d'antioxydants (tels que le glutathion sous forme réduite et l'acide ascorbique)⁴⁴ et des performances physiques⁴⁵⁻⁴⁷ ont aussi été observés. En fait, il a été démontré qu'un exercice d'à peine 30 minutes accompli dans un environnement contenant de hauts niveaux de PM₁ (>60 000 particules/cm³) et d'ozone (106-300 ppb), est associé à une réduction significative du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) chez des non-asthmatiques.⁴⁸ De plus, l'exposition au dioxyde de soufre (SO₂) est connue pour entraîner une augmentation de l'hyperréactivité bronchique et altérer la fonction pulmonaire.⁴⁹ Quant à lui, le dioxyde d'azote (NO₂) peut entraîner un stress oxydatif accompagné d'une réponse inflammatoire⁵⁰ et augmenter la réactivité bronchique à l'exercice ainsi qu'à l'air froid.⁵¹ Ces polluants peuvent également générer des lésions au niveau de l'épithélium bronchique permettant l'infiltration de particules dans le système circulatoire. À leur tour, ces particules peuvent causer un stress oxydatif et des lésions sur la paroi vasculaire

contribuant à perturber la régulation de la résistance vasculaire périphérique et/ou provoquant un dysfonctionnement cardiaque.^{3;47;52;53}

Chez l'athlète allergique, l'exposition à des aéroallergènes peut induire de l'inflammation au niveau des voies respiratoires et une augmentation de la réactivité bronchique. Une augmentation de la prévalence de la bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE) a été observée lors de la saison des pollens chez des athlètes sensibilisés.^{54;55} En outre, la présence d'allergènes dans les voies aériennes peut entraîner l'élévation du niveau de protéines basiques des éosinophiles telle la protéine cationique de l'éosinophile (*eosinophil cationic protein* - ECP).⁶ Il existe d'ailleurs une corrélation entre une forte concentration d'ECP dans les expectorations induites et une augmentation de la réactivité bronchique à la métacholine.⁵⁶

D'autre part, il est intéressant de constater que de nombreuses données démontrent le rôle des émanations de diesel (*diesel exhaust particles* – DEPs) sur le développement et l'exacerbation de la réponse allergique.⁵⁷ En effet, l'instillation intratrachéale de DEPs, effectuée sur des souris a montré une augmentation de la concentration de protéines associée à l'atopie telles que l'immunoglobuline E (IgE) et certaines cytokines comme l'interleukine 4, l'interleukine 5 et le *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (IL-4, IL-5, GM-CSF).^{58;59} De plus, une augmentation du niveau d'histamine a été observée dans des lavages bronchoalvéolaires chez des individus en bonne santé exposés à des DEPs.⁶⁰ Une augmentation de l'hyperréactivité nasale et du nombre d'éternuements à l'histamine a aussi été observée chez des cochons d'Inde après une exposition de quatre semaines à des DEPs.⁶¹ En outre, Diaz-Sanchez et al. ont démontré que le niveau d'histamine nasal après une provocation allergénique aux acariens était multiplié par trois lorsque des DEPs étaient administrés en association avec un allergène chez des individus allergiques.⁶²

1.3 EFFETS INDIRECTS DE L'ENTRAÎNEMENT EN AIR FROID

Des hyperpnées répétées et prolongées avec de l'air froid et sec représentent un stress important pour les bronches. Ce stress peut conduire à l'inflammation et au remodelage des

voies aériennes, à une diminution de la fonction pulmonaire, à des changements (adaptation) du système nerveux autonome, à l'augmentation de la réactivité bronchique, ainsi qu'au développement de symptômes respiratoires.^{2,4}

1.3.1 Inflammation

L'exposition à l'air froid accroît le nombre de cellules inflammatoires (lymphocytes et macrophages) dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire d'individus sains.⁶³ Une inflammation bronchique a été observée dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire de chevaux après un exercice réalisé à -5 °C comparativement à un exercice réalisé à 25 °C. Cette inflammation était caractérisée par une augmentation significative de l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale alpha (*tumor necrosis factor-alpha*; TNF- α), les interleukines 1, 6, et 8 (IL-1, IL-6 et IL-8) et d'autres cytokines telles que les interleukines 5 et 10 (IL-5 et IL-10).⁶⁴

Dans le même ordre d'idée, de l'air sec a été insufflé via un bronchoscope dans le système respiratoire d'un modèle canin pour simuler une hyperpnée. Les bronches lobaires inférieures ont été provoquées quotidiennement pendant quatre jours consécutifs. Vingt-quatre heures après la dernière provocation, les analyses histologiques ont démontré une élévation d'éosinophiles, de neutrophiles et de mastocytes dans le chorion (*lamina propria*) des voies respiratoires ayant subi une provocation à l'air sec en comparaison aux voies respiratoires témoin (lobes pulmonaires non provoqués). Il est intéressant de noter qu'en moins d'une semaine, tous les changements observés à l'exception de l'infiltration des mastocytes, étaient revenus à des valeurs de base.⁶⁵ Une réaction inflammatoire suite à l'exposition au froid a également été démontrée chez des athlètes d'air froid : une corrélation entre le nombre d'heures d'entraînement par semaine et l'augmentation de neutrophiles dans les expectorations induites a été observée.⁶⁶

1.3.2 Remodelage et perte de la fonction pulmonaire

L'épithélium des voies respiratoires possède la capacité de se régénérer rapidement. Dans le cas des athlètes s'entraînant en air froid, les réparations répétées de l'épithélium bronchique favorisent le dépôt de protéines de la matrice extracellulaire telle la ténascine dans la

membrane basale.⁶⁷ À long terme, cette accumulation peut modifier les propriétés contractiles du muscle lisse et favoriser le développement de l'hyperréactivité bronchique (HRB).⁶⁸

Effectivement, à partir de biopsies bronchiques, Davis et al. ont observé l'épaississement de la *lamina propria* chez un modèle canin soumis à des hyperpnées quotidiennes d'air sec pendant quatre jours consécutifs: les hyperpnées d'air sec simulaient le refroidissement et la dessiccation des voies aériennes lors d'exercice intense par temps froid.⁶⁵ Dans une autre étude, des souris ont réalisé un programme d'entraînement en endurance d'intensité faible à modérée pendant 45 jours. L'analyse histologique a été réalisée à partir de sections de poumons obtenus avant le commencement de l'entraînement et 15, 30 et 45 jours après celui-ci. Les résultats démontrent qu'en comparaison avec les souris sédentaires, les souris entraînées présentent une perte progressive de cellules ciliées, une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale, ainsi qu'une augmentation de l'apoptose et de la prolifération des cellules épithéliales bronchiques (tel que démontré par le dosage de la protéine *proliferating cell nuclear antigen* ou PCNA).⁶⁹ Par ailleurs, des agrégats de cellules lymphoïdes ont été observés dans 64 % des biopsies bronchiques de skieurs de fond adolescents comparativement à 25 % chez les individus contrôles (étudiants non-fumeurs) ($p=0,02$).⁷⁰ De plus, une augmentation significative de l'expression de la ténascine a été observée dans la membrane basale sous-épithéliale de biopsies bronchiques de skieurs d'élite ($n=40$) comparativement aux biopsies de sujets contrôles ($n=12$).⁶⁷

Il est intéressant de noter que jusqu'à maintenant, une seule étude s'est intéressée aux changements longitudinaux de la fonction pulmonaire d'athlètes d'hiver s'entraînant à l'extérieur : le déclin progressif du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) ont été observés chez trois athlètes de ski de fond sur une période de 9 à 12 ans. À la fin du suivi, la diminution du VEMS et du ratio VEMS/CVF étaient supérieurs à 10 % comparativement aux données de base.⁷¹ Ce déclin était plus important que celui normalement calculé en fonction l'âge (diminution du VEMS de 26 mL/année chez les femmes et 27 mL/année chez les hommes).⁷² De plus, pendant la pratique de leur sport, les trois participants ont rapporté une gêne respiratoire anormale qui n'était cependant pas associée à une hyperréactivité bronchique. En somme, les résultats de cette étude suggèrent

10

que l'entraînement répété en air froid lors d'efforts de haute intensité sur une longue période peut provoquer une diminution de la fonction pulmonaire.⁷¹

Jusqu'à maintenant, aucune donnée ne permet de savoir si ces changements sont réversibles avec la cessation de l'exposition à l'air froid. C'est pourquoi certaines stratégies préventives visant à diminuer l'exposition à l'air froid devraient être considérées par les athlètes et leurs entraîneurs² (voir section 1.5).

1.3.3 Système nerveux autonome

Faire de l'exercice à une intensité légère ou modérée procure de nombreux bienfaits pour la santé. Toutefois, l'entraînement à haute intensité peut engendrer des troubles, certains touchant le système nerveux respiratoire. En effet, plusieurs facteurs, comme la production de neurotransmetteurs, d'hormones et l'augmentation du tonus parasympathique, sont reconnus pour induire des changements dans la fonction pulmonaire des athlètes.⁷³

La stimulation du système nerveux sympathique et de l'axe HHS provoque la libération de neurotransmetteurs et d'hormones incluant certaines catécholamines (dont l'adrénaline et la noradrénaline), le cortisol et l'aldostérone.⁷⁴ Pour appuyer ceci, il a été démontré qu'une exposition partielle (telle l'immersion d'une main ou d'un pied) dans de l'eau à des températures de 0 °C à -10 °C cause une élévation des niveaux de noradrénaline, de cortisol et d'aldostérone.^{75;76} Dans le même genre d'idée, une augmentation de la sécrétion des catécholamines a été observée lors d'un exercice sur ergocycle réalisé à -2 °C, comparativement au même exercice réalisé à 24 °C.⁷⁷ Pareillement, la sécrétion de cortisol est significativement augmentée pendant un exercice en air froid effectué sur ergocycle d'une durée d'une heure à 65 % de la VO₂max, en comparaison avec ce même exercice réalisé à 21 °C.⁷⁸ En outre, il a été démontré qu'un exercice de 90 minutes réalisé à 5 °C sur ergocycle cause une augmentation du niveau d'adrénaline, de noradrénaline et de cortisol comparativement au même exercice accompli à 20 °C et 30 °C.⁷⁹ Il est à noter que la sécrétion de catécholamines durant l'exercice est connue pour provoquer une légère bronchodilatation.⁸⁰

C'est principalement le système nerveux parasympathique, par l'entremise du nerf vague, qui assure l'innervation des voies respiratoires.⁸¹ Il a été démontré que les athlètes présentaient un tonus vagal plus élevé que les individus sédentaires.⁸² Une augmentation significative de l'activité parasympathique a été mesurée par pupillométrie chez des coureurs d'endurance (n=10) comparativement à celle mesurée chez des sujets contrôles sains (n=51).⁸³ Cette augmentation de l'activité vagale pourrait favoriser la bronchoconstriction.^{82;84}

Ces observations soutiennent l'hypothèse que l'augmentation de l'activité parasympathique pourrait être considérée comme une adaptation physiologique à l'entraînement d'endurance.⁸³ Dans cette optique, l'athlète d'endurance asthmatique ou hyperréacteur pourrait bénéficier d'un traitement, tel que le bromure d'ipratropium (Atrovent®) ou le tiotropium (Spiriva®), afin de diminuer l'augmentation de l'activité parasympathique.⁴ Ceci reste cependant à être démontré.

1.3.4 Hyperréactivité bronchique

La réactivité bronchique est la tendance qu'ont les muscles lisses bronchiques à se contracter lorsqu'ils sont exposés à différents stimuli. L'hyperréactivité bronchique (HRB) survient lorsque cette tendance est anormalement accentuée par un stimulus physique (exercice, hyperpnée d'air sec, etc.) ou pharmacologique (provocation à la métacholine, histamine, etc.).¹⁰ Par ailleurs, c'est dans les sports d'endurance, entre autres chez les nageurs et les skieurs de fond, que l'on retrouve les prévalences les plus élevées d'HRB (de 14 à 75 %).^{67;85;86}

De nombreux médiateurs ont le pouvoir de provoquer une bronchodilatation ou une bronchoconstriction. Par exemple, les leucotriènes, l'histamine et les prostaglandines D₂ (PGD₂) libérés par certaines cellules inflammatoires ou épithéliales peuvent conduire à une bronchoconstriction. Au contraire, les prostaglandines E₂ (PGE₂) libérées par les cellules épithéliales et les mastocytes peuvent causer une bronchodilatation.^{87;88}

L'hyperventilation lors de l'exercice entraîne l'assèchement des muqueuses bronchiques. Afin de contrer le phénomène d'hyperosmolarité et rétablir une concentration adéquate des

électrolytes, les cellules épithéliales libèrent des PGE₂ et de l'acide 15 hydroxyeicosatetraénoïque (15 HETE). Certaines cellules inflammatoires (éosinophiles et mastocytes) présentes à la surface de la muqueuse bronchique vont également libérer des médiateurs tels que l'histamine, la PGD₂ et le LTE₄. Ces médiateurs peuvent causer la contraction du muscle lisse bronchique et augmenter la perméabilité des bronches.⁸⁹⁻⁹¹

En outre, l'assèchement des voies respiratoires endommage l'épithélium bronchique. Chez l'athlète, la répétition du processus de régénération de l'épithélium peut modifier les propriétés contractiles du muscle lisse. En effet, l'exsudation du plasma survient en réponse aux dommages épithéliaux.⁹² Cet exsudat sert à couvrir les cellules basales et à fournir les substances nécessaires à la réparation aux dommages induits.⁹³ L'exposition aux produits dérivés du plasma influence les propriétés contractiles du muscle lisse.^{94;95} Il se peut aussi que les dommages épithéliaux surexposent les terminaisons nerveuses et provoquent la sécrétion de tachykinines par les nerfs, telles que comme la substance P, ainsi que les neurokines A et B. À leur tour, ces médiateurs peuvent déclencher une bronchoconstriction.⁹⁶

De plus, Marek et al. ont noté une augmentation significative de la concentration de H₂O₂ dans le condensat de l'air expiré d'hommes ayant participé à une course de 50 minutes en air froid (à 75% de leur fréquence cardiaque maximale).⁹⁷ L'augmentation de ce composé chimique lors d'un exercice constitue un stress oxydatif qui peut provoquer la contraction des muscles lisses des voies aériennes.⁹⁸ Par surcroît, les oxydants (tels que ceux créés par la peroxydation lipidique) peuvent être responsables de l'altération des fonctions des récepteurs β₂-agonistes et provoquer une augmentation de la contraction du muscle lisse.⁹⁹ Cette réactivité s'accroît davantage en présence de dommages au niveau de l'épithélium bronchique, car ces derniers empêchent la libération de facteurs relaxants le muscle lisse comme les PGE₂, normalement sécrétées par les cellules épithéliales saines.^{98;100}

Les dérivés de l'acide arachidonique semblent également avoir un rôle à jouer dans la « période réfractaire à l'exercice ». En effet, avant l'exercice, un « réchauffement » initial par exercice de faible intensité permet d'induire une période réfractaire permettant de réduire la réponse des bronches à un exercice ultérieur. Cette période réfractaire peut résulter du fait

que les réserves mastocytaires prennent un certain moment avant d'être suffisamment régénérées pour provoquer un second bronchospasme. Il se peut aussi qu'après un premier épisode de bronchoconstriction, le muscle lisse des voies respiratoires soit insensible aux médiateurs mastocytaires.¹⁰¹ Cependant, il a été démontré que la libération de PGE₂ lors de l'exercice pouvait avoir un effet bronchoprotecteur.¹⁰² Manning et al. ont rapporté à cet effet que la libération du leucotriène D₄ (LTD₄) dans les voies aériennes après l'exercice stimulait la libération de prostaglandines (PGs) inhibitrices, contribuant ainsi à l'induction d'une période réfractaire.¹⁰³

Dans un autre ordre d'idées, les athlètes semblent plus sensibles aux tests de provocation bronchique indirects - comme le test d'hyperventilation volontaire isocapnique et les tests d'effort spécifiques au sport sur le terrain - qu'aux tests de provocations directs avec des agents pharmacologiques, tels que l'histamine ou la métacholine.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ En effet, la prostaglandine D₂ (PGD₂) et le leucotriène E₄ (LTE₄) sont des médiateurs associés à la bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE). Ce sont des agents bronchoconstricteurs de 100 à 1000 fois plus puissants que les agents pharmacologiques.^{108;109} De plus, il arrive que des individus sains soient positifs à l'épreuve d'effort (comme l'HVE), mais qu'ils soient négatifs aux tests pharmacologiques.¹¹⁰⁻¹¹²

1.3.5 Symptômes respiratoires

Les athlètes d'élite sont couramment aux prises avec des symptômes respiratoires inconfortables semblables à ceux perçus par les asthmatiques (toux, sifflements, essoufflement exagéré, oppression thoracique, sécrétions bronchiques), qui peuvent nuire à leurs performances sportives.¹¹³ Bien que ces symptômes apparaissent généralement après l'exercice, ils ne sont pas toujours associés à une hyperréactivité bronchique.^{67;114;115}

Pour appuyer cette observation, de nombreuses études ont rapporté une prévalence plus élevée de symptômes respiratoires chez les skieurs de fond comparativement à des sujets non-athlètes.^{85;116;117} Par exemple, 86 % des athlètes de ski de fond et 35 % des sujets non-athlètes rapportaient au moins un symptôme respiratoire pendant l'effort. Chez les deux

groupes, la toux était le symptôme le plus souvent rapporté.¹¹⁸ Turmel et al. ont observé que les athlètes d'hiver rapportaient plus fréquemment des symptômes de toux après un exercice en hiver (71 %) que suite à un entraînement en été (44 %).²⁹ Par ailleurs, il a été démontré que la prévalence de ces symptômes respiratoires était plus élevée chez les skieurs de fond adultes que chez les adolescents.^{85;116}

La prévalence élevée de symptômes respiratoires induits par l'exercice chez les athlètes d'hiver soulève la question suivante : sont-ils la manifestation de troubles des voies respiratoires (hyperréactivité bronchique, rhinite, infections respiratoires, etc.) ou sont-ils une réponse physiologique normale à l'exposition à l'air froid et sec?²⁹

1.4 LA TOUX CHEZ L'ATHLÈTE D'AIR FROID

La toux est un symptôme respiratoire fréquemment rapporté par les athlètes d'air froid. Elle survient habituellement après l'effort et peut être de courte (30 minutes à 1 heure) ou longue durée (1 heure et plus).²⁹ Ce symptôme peut apparaître en réponse à différents facteurs environnementaux (air froid, allergènes, polluants, etc.) et physiologiques (bronchoconstriction, reflux gastro-oesophagien, infection respiratoire, etc.).¹¹³

1.4.1 Définition

La toux consiste en une expiration subite et spasmodique qui peut être volontaire ou involontaire.¹¹⁹ Au cours de la toux, l'air traverse les cordes vocales en générant un son distinctif.¹²⁰ Essentiel à la vie, ce réflexe respiratoire permet d'éjecter l'excès de mucus, de particules et de substances irritantes qui se déposent sur la muqueuse des voies aériennes.¹²¹

1.4.2 Physiologie

Le mécanisme de la toux débute par une phase inspiratoire dont le volume d'air inspiré est supérieur au volume courant. Elle est suivie d'une phase de compression gazeuse durant laquelle la pression intrathoracique augmente en raison de la contraction des muscles respiratoires et de la fermeture de la glotte. Il en résulte une élévation de la pression de l'air présent dans les voies aériennes, suivi d'une phase expiratoire (ou dite explosive). Lors de

cette dernière, la contraction du diaphragme est suivie du relâchement de la glotte, ce qui entraîne l'expulsion à très haute vitesse des éventuels corps étrangers présents dans les voies respiratoires (jusqu'à 250 m/s). Cette séquence de phases peut se répéter à de nombreuses reprises. De plus, plusieurs facteurs, comme la puissance des muscles inspiratoires, le volume de l'air inspiré et la composition du mucus, peuvent influencer l'efficacité de ce mécanisme.¹²²

Le réflexe de toux s'initie avec une stimulation de récepteurs sensoriels, situés sous et entre les cellules épithéliales, lorsque les structures innervées par le nerf vague sont activées (telles que les voies aériennes inférieures, le larynx, l'œsophage, les organes intraabdominaux, la membrane tympanique et le conduit auditif externe). Les récepteurs sensoriels à adaptation rapide (ou RAR *rapidly adapting pulmonary stretch receptors*) et les récepteurs associés aux fibres C sont les deux principaux types de récepteurs impliqués dans le déclenchement de la toux.^{123;124} Les RAR sont composés de fibres myélinisées principalement situées dans le larynx et la trachée.¹²⁵ Ils s'activent à la suite d'une stimulation chimique ou mécanique. Quant à elles, les fibres C non myélinisées se retrouvent dans l'ensemble du système respiratoire et sont activées par un large éventail d'irritants chimiques et de médiateurs inflammatoires ou immunologiques. Ces fibres sont capables de stimuler les RAR en libérant des neuropeptides comme la substance P, ainsi que les neurokinines A et B.^{123;124}

Lorsqu'ils sont suffisamment stimulés chimiquement (tachykinines, prostaglandines, capsaïcine, etc.) ou mécaniquement (force de cisaillements, étirement, compression, bronchoconstriction, etc.), ces récepteurs génèrent un signal qui parvient au système nerveux central par le nerf vague afférent. Par la suite, les centres respiratoires modulent les efférences motrices du nerf vague et coordonnent l'activation des muscles respiratoires et laryngés pour permettre la toux.¹²²

1.4.3 Principales causes de la toux chez l'athlète d'air froid

Chez l'athlète, la toux peut être aiguë ou persistante pour des durées de temps variables. Une toux persistante peut être très inconfortable, occasionner de la fatigue, de l'anxiété, une perte de poids, des maux de têtes et nuire aux performances sportives.¹²⁶ La toux post-exercice peut être induite par des causes infectieuses ou non (asthme, atopie, rhinite, reflux gastro-oesophagien, etc.).¹²⁷ En général, une toux stimulée par des sécrétions ou un corps

étranger est considérée comme un mécanisme de défense, alors qu'une toux résultant d'une exposition à des agents sensibilisants ou irritants est considérée comme un état d'hypersensibilité en réponse à l'abaissement du seuil d'activation des récepteurs sensoriels de la toux.^{122;128;129} Il existe de nombreuses causes de la toux qui peuvent agir via les récepteurs de toux médiés par le système cholinergique. Le tableau 2 énumère les plus fréquentes chez les athlètes.

Tableau 2 : Causes possibles de toux chez l'athlète

Condition sous-jacente	Expositions environnementales
Infection des voies respiratoires	Air froid et sec (échange hydrocalorique)
Asthme	Exposition à des allergènes ou des polluants
Atopie	
Rhinite (STOVAS*)	
Reflux gastro-oesophagien	

*Syndrome de toux originant des voies aériennes supérieures

Ce tableau a été inspiré par Katz et al. (1988).¹²⁶

1.4.3.1 Infections respiratoires

En fait, les infections des voies aériennes supérieures constituent la principale cause de toux dans la population générale¹³⁰ et leurs prévalences semblent élevées chez les athlètes.¹³¹ Chez l'athlète d'élite, l'apparition de symptômes respiratoires suggérant une infection respiratoire représente de 30 à 40 % des consultations en clinique de médecine sportive.¹³²⁻¹³⁵ En fait, chaque inspiration expose les voies aériennes supérieures à l'arrivée de microorganismes (virus, bactéries, etc.). Certains parviendront à traverser la barrière de mucus et à contourner les défenses immunitaires, induisant une infection locale.¹²⁰ Dans la culture populaire, il est commun de croire qu'une exposition à l'air froid augmente le risque de développer une infection respiratoire (pharyngite, sinusite, bronchite aiguë, pneumonie, etc.). L'expression « attraper froid » reflète bien cette réalité. À cet effet, il est suggéré que l'exercice en air froid peut endommager les barrières naturelles et faciliter le processus infectieux.¹³⁶

Effectivement, l'air froid et l'exercice imposent au corps humain de nombreux stress physiologiques et immunologiques. Un effet additif de ces causes de stress est observé lorsque ces deux facteurs sont combinés.¹³⁶ L'exposition à l'air froid peut créer des perturbations immunes telles que l'altération du niveau de cytokines, une lymphocytose (augmentation du nombre de lymphocytes dans le sang), la diminution de la réponse lymphoproliférative et l'augmentation de la sécrétion d'hormones de stress (comme le cortisol ou la noradrénaline).^{75;76;137-141} L'association d'un exercice à une exposition à l'air froid peut accroître le niveau du cortisol ou de la noradrénaline, diminuer la réponse lymphoproliférative, la production de cytokines et le niveau d'immunoglobuline A (IgA).^{77-79;142-145}

Dans ce contexte, de nombreux mécanismes peuvent être responsables de l'activation du réflexe tussigène. Par exemple, l'écoulement postérieur de sécrétions nasales pourrait stimuler les voies réflexes nerveuses afférentes du pharynx et du larynx¹⁴⁶ et également, sensibiliser les nerfs sensitifs.¹⁴⁷ Par ailleurs, les dommages épithéliaux produits par une infection exposent et sensibilisent les récepteurs présents dans les voies aériennes pouvant favoriser l'apparition d'un bronchospasme, et secondairement, de la toux.¹⁴⁸ Quant à elle, la toux post-infectieuse serait le résultat d'une augmentation du réflexe tussigène en raison d'une augmentation de la sensibilité des récepteurs sensoriels.¹⁴⁷

Une étude effectuée sur 14 participants non-fumeurs présentant une toux post-infectieuse persistante a démontré l'efficacité de 320 mcg/jour d'ipratropium (Atrovent®), pour soulager la toux comparé à un placebo.¹⁴⁹ L'ipratropium est un anticholinergique inhibant de manière non-spécifique les récepteurs muscariniques M₁, M₂ et M₃ situés au niveau des bronches (Figure 4). Il a aussi un effet bronchodilatateur et peut prévenir la bronchoconstriction.¹⁴⁹ Pareillement, Dicipinigitis et al. ont observé que le tiotropium (Spiriva®), un anticholinergique à longue durée d'action, inhibait efficacement le réflexe de toux à la capsaïcine chez des individus présentant une infection aiguë des voies respiratoires supérieures.¹⁵⁰ D'après ces données, l'utilisation d'anticholinergiques semble être une avenue intéressante pour traiter la toux rapportée par l'athlète d'air froid.

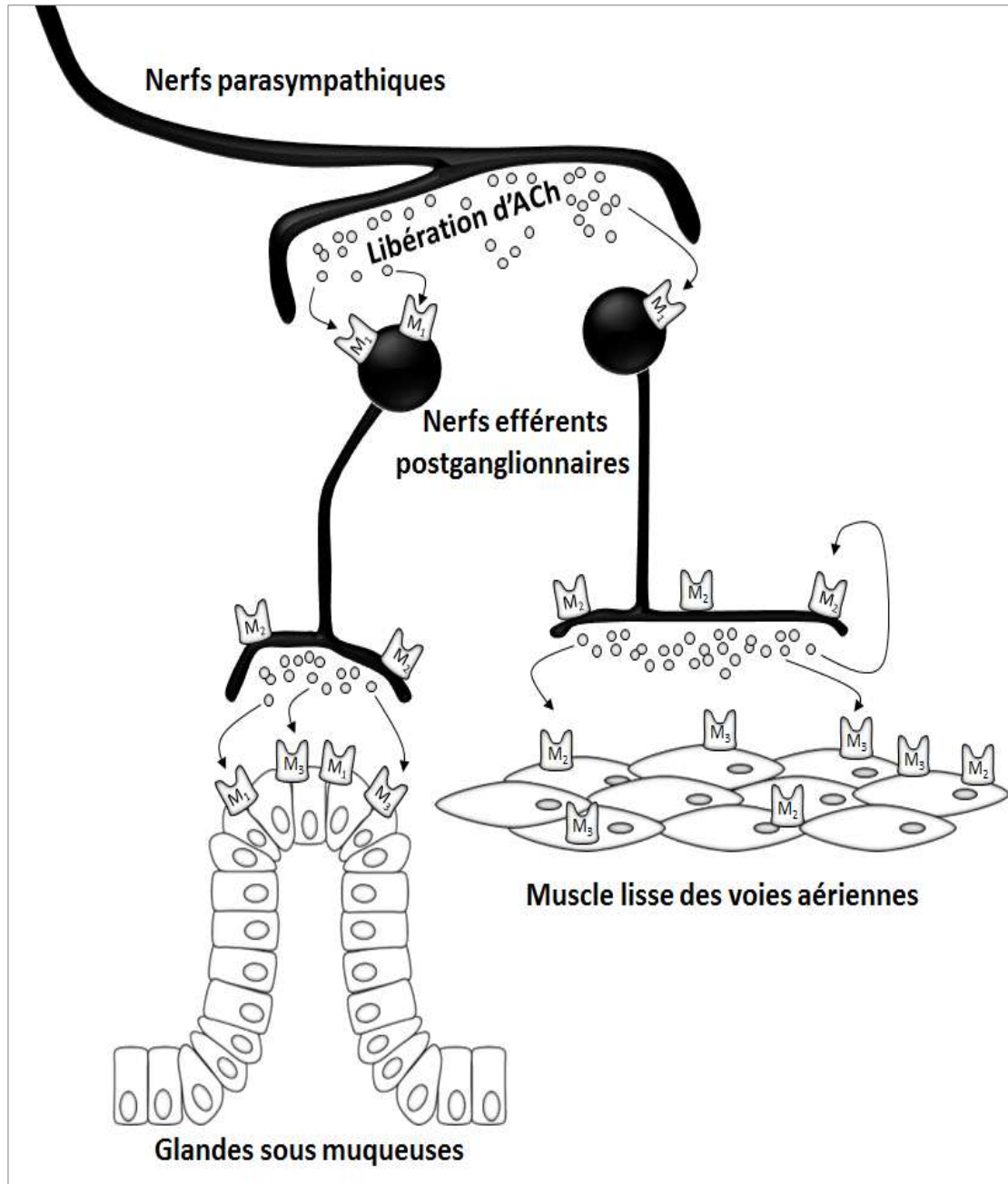


Figure 4: Activation des récepteurs muscariniques des voies aériennes par l'acétylcholine (ACh) (d'après Belmonte et Lee et al.).^{151;152} Les récepteurs M₁ sont présents sur les nerfs efférents postganglionnaires myélinisés (nerfs qui innervent les glandes sous-muqueuses et les muscles lisses des voies respiratoires) et sur les glandes sous-muqueuses. Ces récepteurs peuvent favoriser la bronchoconstriction et la sécrétion glandulaire. Les récepteurs M₂ sont situés sur les nerfs postganglionnaires, et leur activation inhibe la libération d'ACh. Les récepteurs M₃ se trouvent sur le muscle lisse bronchique et des glandes muqueuses. Ils favorisent la bronchoconstriction et l'augmentation des sécrétions glandulaires.^{152;153}

1.4.3.2 Asthme

L'asthme est une affection pulmonaire chronique caractérisée par 1) une hyperréactivité bronchique, 2) une obstruction bronchique variable et réversible spontanément ou sous l'effet d'un bronchodilatateur, 3) une inflammation bronchique et 4) un remodelage de la muqueuse et de la sous-muqueuse du tissu bronchique. Ces mécanismes engendrent l'apparition chronique de caractéristiques physiologiques tels que l'hyperréactivité bronchique, l'augmentation de la production de sécrétions bronchiques et l'obstruction des voies aériennes.¹⁵⁴ L'asthme a une prévalence plus élevée chez les athlètes d'élite (11 à 50 %)¹⁵⁵⁻¹⁵⁹, particulièrement chez les athlètes d'endurance comme les skieurs de fond et chez les nageurs, comparativement à la population générale (1 à 18 %).¹⁶⁰ L'asthme induit par l'exercice (AIE) est défini par l'apparition de symptômes respiratoires (toux, essoufflement exagéré, sifflements, sécrétions, oppression thoracique) et d'une chute de plus de 10 % du VEMS post exercice par rapport au VEMS de base.¹⁶¹

Lors de l'exercice, le stress mécanique ou thermique causé par l'hyperpnée d'air froid ou d'agents nocifs peut induire la déshydratation et des lésions au niveau de l'épithélium des voies aériennes. Une cascade inflammatoire et un processus de remodelage sont alors enclenchés et peuvent conduire à une hyperréactivité bronchique ainsi qu'à de l'asthme chez les athlètes prédisposés (Figure 5).¹⁰ Lors des manifestations de l'asthme, le bronchospasme et l'inflammation des voies aériennes sont deux phénomènes qui peuvent expliquer l'apparition de la toux.¹⁶²

Il a été démontré que l'AIE chez les athlètes d'élite est une affection qui semble se développer pendant la carrière sportive et se résorber lentement après l'arrêt du sport.¹⁶³ Toutefois, les connaissances actuelles sur le développement de l'asthme chez l'athlète demeurent incomplètes : d'autres études sont nécessaires pour connaître les effets de l'arrêt de la carrière sportive sur la fonction respiratoire.

L'AIE peut être diagnostiqué par diverses méthodes, dont une épreuve d'effort sur le terrain ou en laboratoire et par un test d'hyperventilation volontaire eucapnique (HVE) réalisé en laboratoire.¹⁶⁴ Bien que les tests d'effort sur le terrain soient reconnus pour permettre

l'identification d'une bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE), ils peuvent être complexes à réaliser pour des raisons environnementales et logistiques. L'HVE demeure le test par excellence pour détecter une BIE.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ Brièvement, les participants pour le test d'HVE doivent inhaler pendant six minutes, à température pièce, un mélange d'air sec contenant 5 % de CO₂. Avant et après le test, des mesures du VEMS sont calculées. Le test d'HVE s'avère positif si la chute post-test du VEMS est supérieure à 10 % comparativement à la valeur pré-test du VEMS.¹⁷⁰

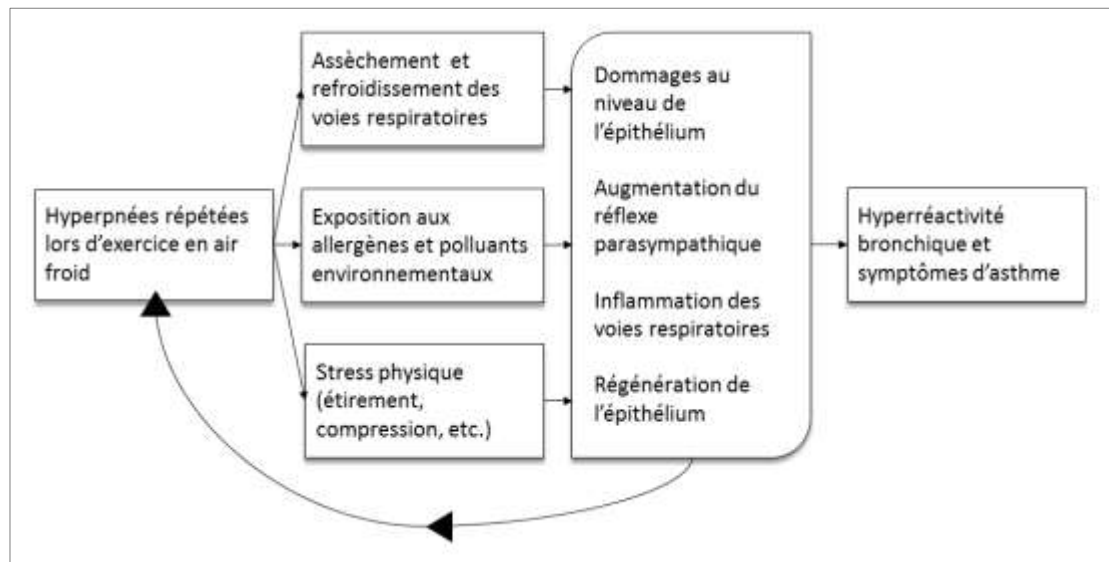


Figure 5. Mécanisme expliquant le développement de l'asthme chez les athlètes d'air froid.

En présence de symptômes compatibles avec un AIE, un test à la méthacholine peut aussi confirmer la présence d'HRB et également supporter un diagnostic d'AIE. Pour réaliser ce test, des mesures du VEMS sont obtenues après l'inhalation de doses progressives de méthacholine ou d'histamine. Selon la méthode dite « à volume courant » (*tidal breathing method*) des concentrations de méthacholine sont inhalées pendant deux minutes, à cinq minutes d'intervalles, via un nébuliseur. La CP₂₀ est la concentration qui provoque une chute de 20 % du VEMS initial. L'hyperréactivité bronchique est définie comme une CP₂₀ ≤ 4 mg/mL.¹⁷¹ Une CP₂₀ supérieure à 16 mg/ml est considérée normale, toutefois il existe une zone grise entre 4 et 16 mg/ml.¹⁷²

1.4.3.3 Rhinite

La rhinite affecte de 10 à 20 % de la population générale^{173;174} et sa prévalence est plus élevée chez les athlètes (de 36 à 74 %).¹⁷⁵ Cette affection se caractérise par l'inflammation (aiguë ou chronique) de la muqueuse des fosses nasales. Elle peut être allergique ou non.¹¹⁹ Elle s'accompagne de symptômes tels que du prurit nasal, des éternuements, une rhinorrhée aqueuse et une obstruction nasale. Il est reconnu que cette affection a un impact potentiel sur la qualité de vie, ainsi que sur les performances scolaires et sportives de l'athlète.¹⁷⁶

La rhinorrhée et la congestion nasale sont des symptômes fréquemment rapportés par les skieurs de fond à la suite d'un exercice en air froid.¹⁷⁷ En effet, l'hyperpnée d'air froid ou sec entraîne des stress physiques, thermiques et osmotiques au niveau des voies respiratoires, et peut causer une aggravation de la rhinite.¹⁷⁸ Lors de l'exercice, la respiration par la bouche altère la filtration de l'air et augmente l'exposition des muqueuses des voies aériennes aux allergènes et polluants environnementaux.¹⁷⁶ Par surcroît, des anomalies au niveau des structures nasales, résultant par exemple d'un traumatisme sportif, peuvent accentuer les symptômes associés à une rhinite.¹⁷⁸ Le diagnostic de la rhinite comprend principalement l'évaluation des antécédents médicaux, un examen nasal et thoracique, ainsi qu'un test d'allergie cutané.¹¹³

Les lignes directrices de l'*American College of Chest Physicians* ont remplacé, en 2006, le terme « syndrome de l'écoulement nasal postérieur » par le terme de « syndrome de toux originant des voies aériennes supérieures » (STOVAS). Cette nouvelle terminologie sous-tend que l'apparition de la toux est non seulement causée par l'écoulement nasal, mais aussi par l'inflammation et à l'irritation des structures des voies aériennes qui peuvent activer directement les récepteurs de la toux, et ce même en l'absence d'écoulement nasal.¹²⁷ Dernièrement, un concept de « voies unifiées » propose que les voies aériennes supérieures et inférieures sont liées l'une à l'autre par un processus inflammatoire commun. Ce concept suggère que la propagation de l'inflammation se produit par la circulation de médiateurs induisant des changements pathophysiologiques à un site distal du site initial de l'inflammation.¹⁷⁹ En accord avec cette hypothèse, il a été démontré, à partir de biopsies nasales et bronchiques d'individus rhinitiques allergiques, qu'un dépôt local d'allergènes dans

le nez provoque une augmentation des éosinophiles dans les voies aériennes inférieures.¹⁸⁰ Tatar et al. ont également noté une augmentation de la sensibilité du réflexe de toux chez des individus présentant une rhinite allergique comparativement à des individus contrôles.¹⁸¹

1.4.3.4 Allergies

De 25 à 56 % des athlètes souffrent d'allergies respiratoires.¹¹³ L'allergie peut se manifester par une réaction soit cutanée, comme la dermatite, ou soit dans le système pulmonaire sous forme de rhinite ou d'asthme allergique. Une production anormalement élevée d'IgE spécifique contre un ou des allergènes est alors observée et déclenche des manifestations d'hypersensibilité immédiate (atopie).¹⁸² On regroupe les allergènes en six grandes classes : les poils et les squames d'animaux, les pollens des herbes (graminées), les pollens des arbres, les moisissures, la poussière et les acariens. La positivité au test d'allergie varie selon de multiples facteurs, dont l'âge. En effet, c'est vers l'âge de 18 à 30 ans que la peau atteint son maximum de réactivité.^{172;183} Chez un athlète sensibilisé, tout comme chez le non-athlète, l'exposition à un allergène peut se traduire par une diminution des débits expiratoires et la survenue de symptômes d'asthme. Ces manifestations sont attribuables à l'œdème de la muqueuse bronchique et à la contraction des muscles lisses en réponse initialement aux médiateurs libérés par les mastocytes.¹⁸⁴

L'atopie est considérée comme le facteur de risque ou de prédisposition le plus significatif au développement de l'asthme.¹⁸⁵ La rhinite allergique précède souvent le diagnostic d'asthme clinique et pourrait être un facteur de prédisposition au développement de l'asthme.¹⁷⁶ Il a été observé que même sans le phénotype d'atopie, 80 à 90 % des asthmatiques rapportent des symptômes de rhinites et que 19 à 38 % des rhinitiques allergiques rapportent des symptômes d'asthme.¹⁸⁶

Il a été suggéré que l'entraînement répété favoriserait la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes de type Th₂ associés à l'allergie.^{187;188} Ce phénomène pourrait expliquer la fréquence élevée de symptômes des voies respiratoires supérieures associés à l'asthme et à la rhinite allergiques chez l'athlète.¹⁷⁶ La « toux allergique » peut être induite par plusieurs

facteurs incluant une réaction inflammatoire locale, le relargage de médiateurs à partir des mastocytes et l'hyperréactivité bronchique.¹²⁶

1.4.3.5 Reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) se définit par le passage dans l'oesophage d'une partie du contenu gastrique (acide, pepsine, etc.).¹¹⁹ Chez l'individu sain, le reflux est un phénomène normal et asymptomatique.¹⁸⁹ Il devient pathologique lorsqu'il entraîne des symptômes ou des complications physiques.¹⁹⁰ Selon de multiples études, environ 50 % des athlètes rapportent des symptômes gastro-intestinaux (brûlements d'estomac, nausées, vomissements, douleurs épigastriques) lors d'un exercice intense.¹⁹¹⁻¹⁹³ L'intensité de l'exercice semble être un facteur influençant l'apparition du reflux. En effet, il a été démontré que des exercices supérieurs ou égaux à 90 % de la consommation maximale d'oxygène ($VO_2\text{max}$) augmentaient le nombre de reflux et leur durée pendant l'effort.^{194;195}

Les mécanismes potentiels pour expliquer l'activation de la toux incluent : 1) des microaspirations des sucs gastriques (acides biliaires, pepsine, enzymes pancréatiques) dans l'arbre trachéobronchique¹⁹⁶, 2) la présence de reflux dans l'oesophage qui pourrait déclencher le réflexe oesophago-trachéo- bronchique, 3) la présence de reflux dans le larynx pouvant activer directement les récepteurs de la toux (Figure 6).¹⁹⁷

La toux peut être induite autant par le reflux acide que le reflux non-acide (bile, sécrétions pancréatiques et gaz), ce qui explique pourquoi chez certains individus la toux persiste malgré un traitement anti-acide.¹⁹⁹ La pH-métrie oesophagienne permet de détecter les épisodes de reflux acide (pH < 4). Toutefois, le diagnostic du reflux s'est récemment améliorée grâce à l'impédancemétrie oesophagienne, qui enregistre les variations de résistance au passage d'un courant électrique entre une succession de paires d'électrodes, et permet de détecter à la fois le reflux acide et le reflux non-acide.²⁰⁰

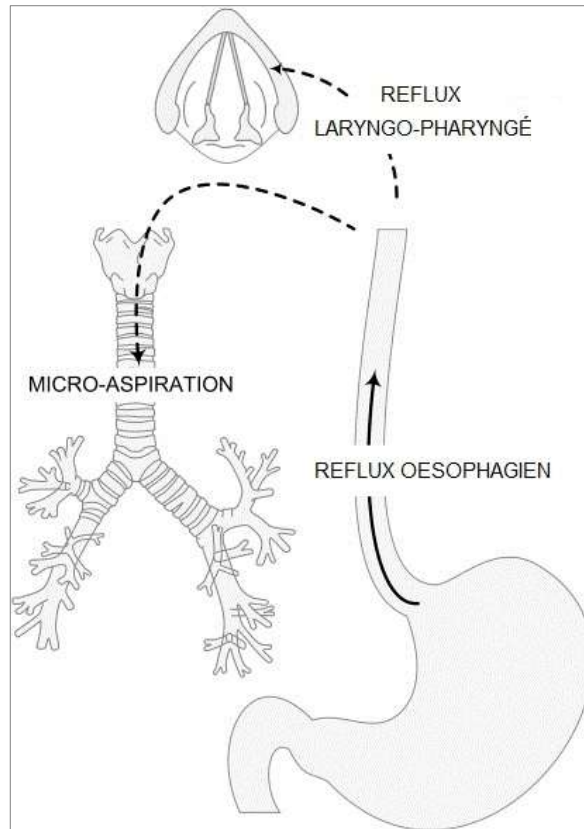


Figure 6 : Schéma des mécanismes impliqués dans le déclenchement de la toux (traduit avec la permission de Smith et al.¹⁹⁸).

1.5 STRATÉGIES POUR RÉDUIRE LES IMPACTS DE L'ENTRAÎNEMENT EN AIR FROID

Des mesures appropriées devraient être adoptées par les athlètes et leurs entraîneurs pour tenter d'atténuer les effets causés par l'entraînement en air froid et par l'exposition aux agents irritants dans l'air. Ces stratégies se divisent en interventions non pharmacologiques et pharmacologiques.

1.5.1 Interventions non pharmacologiques

Cette section aborde l'importance d'interventions non pharmacologiques comme l'éducation des athlètes et des entraîneurs, le suivi clinique, la prévention contre les facteurs environnementaux, les infections respiratoires, l'asthme et le reflux gastro-œsophagien, pour réduire les impacts négatifs de l'entraînement intense en air froid.

1.5.1.1 Éducation

Le corps est le principal outil de l'athlète d'élite. Il est primordial que l'athlète soit à l'écoute de celui-ci afin d'être en mesure de reconnaître les signes et symptômes associés aux différents problèmes respiratoires.²⁰¹ Probablement en raison d'un manque de connaissances, les athlètes reconnaissent peu leurs symptômes respiratoires et les attribuent à tort à l'effort intense ou à la fatigue. Parfois, au lieu d'envisager un symptôme comme le reflet d'un problème de santé réel, ils vont tout simplement l'ignorer et accuser l'effort intense d'être responsable de cette manifestation. Des outils éducatifs adaptés au sport de haut niveau pourraient permettre aux jeunes sportifs, qui entreprennent des sports d'endurance, de reconnaître certains symptômes attribuables à un problème de santé. Également, ces outils devraient apporter un regard éclairé sur les répercussions et les complications que peuvent avoir des symptômes non reconnus et non traités.

1.5.1.2 Suivi clinique

Les athlètes d'élite pratiquant des sports d'endurance dans des milieux particuliers les exposant à l'air froid ou à la pollution sont davantage susceptibles de développer des problèmes respiratoires. Pour cette raison, ils devraient bénéficier d'un dépistage systématique ainsi que d'un suivi médical régulier et adapté à leur sport. En effet, un diagnostic précoce et l'initiation d'un traitement approprié permettent à l'athlète de maintenir un bon état de santé, tout en ne nuisant pas à ses performances athlétiques et en réduisant les possibles séquelles à la fin de sa carrière sportive. Plusieurs auteurs suggèrent même le dépistage de la BIE chez l'athlète avant la pratique de sports de compétition de haut niveau.^{4;10;202}

1.5.1.3 Prévention contre les facteurs environnementaux

Les athlètes ne sont pas en mesure de contrôler les conditions environnementales. C'est pour cette raison que la Fédération Internationale de Ski (FIS) a établi les limites inférieures de la température ambiante lors des compétitions de ski de fond. Par exemple, une course de

longue distance (> 30 km) devrait être annulée si la température est inférieure à -16 °C. Pour les courses de plus courte distance, la limite se situe à -18 °C. En ce qui concerne les sprints, la limite inférieure est de -20 °C. Si la température est sous -15 °C, le facteur vent doit être considéré. Les courses devraient être annulées si les vents sont supérieurs à 10 km/h.²⁰³

Comme outil de prévention, certaines études ont suggéré l'utilisation de masques échangeurs de chaleur et d'eau, particulièrement chez les athlètes à risque de développer de l'hyperréactivité bronchique ou de l'asthme.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Ces échangeurs de chaleur et d'eau recyclent la chaleur et l'humidité contenues dans l'air expiré afin de réchauffer et d'humidifier l'air inspiré. Par exemple, ils peuvent augmenter à au moins 19 °C la température de l'air inspiré à -10 °C. Leur usage augmente toutefois les résistances au niveau des voies aériennes et limite la ventilation minute. Il est donc difficile d'employer ces échangeurs sur de longues périodes.^{10;207}

Afin de réduire les effets négatifs de l'exposition aux irritants et polluants de l'air, les athlètes ne devraient pas s'entraîner près des routes et des autoroutes ou tout autre source de pollution. Les entraînements tôt le matin ou tard dans la soirée sont recommandés afin d'éviter les moments de la journée où la concentration de polluants est la plus élevée. Les entraîneurs doivent idéalement prévoir les entraînements en fonction des indices de smog et d'allergènes. Les athlètes connus asthmatiques/rhinitiques allergiques doivent éviter de s'entraîner lorsque le niveau d'allergènes présents dans l'air est élevé. Si les conditions environnementales sont moins favorables, l'entraînement pourrait être fait à l'intérieur afin de limiter le contact avec les allergènes.^{10;37;207;208}

1.5.1.4 Infections respiratoires

Les entraînements intenses et exigeants peuvent causer une légère immunosuppression et rendre l'athlète plus susceptible aux infections. Afin de prévenir la propagation de virus comme ceux de la grippe et du rhume, les athlètes devraient éviter le contact avec les individus malades, ne pas partager les gourdes d'eau et se laver fréquemment les mains.²⁰⁹

Un retour prématuré à l'entraînement peut retarder la guérison et favoriser le développement de complications.^{210;211} La reprise de l'entraînement dépend de la durée des symptômes et devrait se baser sur le principe « *neck check* » popularisé par le docteur Randy Eichner. Selon cette ligne directrice, si les symptômes se situent principalement au-dessus du cou (éternuements, congestion nasale, maux de tête, etc.) l'athlète peut reprendre ses activités. Cependant, dans le cas contraire, si les symptômes sont principalement situés au-dessous du cou (fièvre, fatigue, douleurs musculaires, etc.), l'athlète doit arrêter l'exercice jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent.²¹²

1.5.1.5 Asthme

Les skieurs de fond d'élite qui développent une BIE lors de l'exposition au froid ne devraient pas s'entraîner lorsque les températures sont très basses. Il a été démontré qu'un échauffement progressif et d'une durée adéquate avant l'exercice (à environ 80 % de la VO₂max), réduisait les risques de bronchoconstriction lors de l'effort.^{161;213} En effet, la période réfractaire induite par un échauffement initial permet à l'athlète de mieux endurer un effort ultérieur.¹⁰¹ De plus, contrairement à l'arrêt brusque d'un exercice, le retour au calme suivant une diminution progressive de l'intensité réchauffe les bronches graduellement, provoquant une hyperémie et un œdème moins importants.²¹⁴

Par ailleurs, quelques études sur de petits nombres de sujets ont suggéré un effet bénéfique de diètes riches en antioxydants sur l'asthme. Chez huit sujets asthmatiques, une diète à base d'acide ascorbique (antioxydant) a montré une réduction significative de la chute maximale de VEMS post-exercice ($-6,4 \pm 2,4$ %) comparativement à une diète placebo ($-12,9 \pm 2,4$ %) et une diète normale ($-14,3 \pm 1,6$ %). Une amélioration significative des symptômes d'asthme a également été observée.²¹⁵ Dans le même genre d'idée, une autre étude, réalisée chez des athlètes d'élite, suggère qu'une diète comprenant de l'huile de poisson peut réduire la libération de médiateurs inflammatoires (11 β -PGF₂, LTB₄, TNF- α , et L-1 β ,) et de leucotriènes.²¹⁶ Néanmoins, d'autres données doivent être obtenues à ce sujet pour confirmer les bienfaits réels de telles diètes.

1.5.1.6 Reflux gastro-œsophagien

Les athlètes aux prises avec des symptômes de reflux doivent changer leurs habitudes alimentaires et de vie. L'*American College of Gastroenterology* recommande d'élever la tête du lit, de diminuer la consommation de gras et d'éviter de s'allonger trois heures après un repas. Il est aussi conseillé de ne pas manger trois heures avant de faire un effort physique²¹⁷ et d'éviter les aliments qui favorisent la relaxation de l'œsophage (café, thé, cola, cacao, boisson énergisante, l'alcool, etc.) ainsi que les aliments qui favorisent le reflux (tomates, fruits citrins, épices, menthe, etc.).²¹⁸ Le repas devrait contenir entre 55 à 60 % de glucides et de 15 à 20 % de protéines (quatre glucides pour une protéine ou un gramme de glucides par kilogramme de poids). De plus, il est important que l'athlète remplace le liquide et les électrolytes perdus sous forme de sueur. Idéalement, il devrait être encouragé à boire entre 16 et 24 onces de liquide pour chaque kilo perdu lors de l'exercice. Il est aussi recommandé à l'athlète de manger des aliments salés et des collations riches en glucides afin de renouveler les réserves d'électrolytes et de glucides.²¹⁷

1.5.2 Interventions pharmacologiques

Traiter les troubles respiratoires et les allergies chez l'athlète est un véritable défi. En effet, certains athlètes sont réticents à prendre une médication, parfois en raison de craintes par rapport au dopage. Le professionnel de la santé doit être en mesure d'informer l'athlète des avantages et des inconvénients de prendre la médication, ainsi que des risques possibles de ne pas traiter son problème de santé. Une bonne adhésion aux traitements pharmacologiques demeure essentielle afin de maximiser le processus thérapeutique.²¹⁹ Il est également conseillé pour le médecin sportif de mettre sur pied un plan d'action afin que l'athlète soit en mesure d'ajuster son traitement en cas d'aggravation des symptômes. Ce plan d'action doit comprendre l'inventaire complet des médicaments de base recommandés pour maîtriser les symptômes lors des exacerbations.²²⁰

1.5.2.1 Infections respiratoires

La vaccination est un moyen de prévention crucial contre les infections virales. Les médecins spécialisés en médecine du sport recommandent une immunisation contre la poliomyélite,

l'hépatite B, le tétanos/diptérie et la rougeole/oreillons/rubéole. Si l'athlète doit voyager dans des régions endémiques, la vaccination contre l'hépatite A et la méningite est aussi suggérée. Le vaccin contre la grippe est fortement conseillé pendant la saison grippale. Dans le cas d'un diagnostic de grippe A, l'amantadine ou la rimantadine sont des traitements qui peuvent être prescrits. Des inhibiteurs de la neuraminidase peuvent aussi être utiles dans le traitement des infections à Influenza A et B.²⁰⁹

Pour les athlètes asthmatiques présentant des symptômes de « rhume », un traitement symptomatique usuel peut être prescrit. Il faut toutefois éviter la pseudoéphédrine, car cette médication est réglementée pour les compétitions de haut niveau. En présence d'une toux persistante secondaire à un STOVAS, la prise d'ipratropium nasal peut parfois aider. En outre, comme l'asthme, la bronchite aiguë est caractérisée par de l'inflammation bronchique, quoiqu'habituellement non-éosinophilique. Une étude a démontré que l'utilisation de β_2 -agonistes (ingestion orale d'albuterol 4 mg quatre fois par jour) soulage plus rapidement la toux (en 1 semaine) comparativement au placebo.²²¹ Cependant, cette médication est contre-indiquée par voie orale chez l'athlète (tout comme chez les non-athlètes) et même inhalée, elle doit être utilisée avec prudence, la prise de corticostéroïde étant plutôt suggérée chez les athlètes avec une toux continue malgré la prise de bronchodilatateur occasionnel.²⁰⁹

1.5.2.2 Asthme

En principe, le traitement de l'AIE chez l'athlète devrait suivre les mêmes lignes directrices que le traitement pour l'asthme²²² (Figure 7). Néanmoins, il arrive parfois que la médication doive être modifiée en fonction de la réglementation mise en place par le *World Anti-Doping Agency* (WADA ou AMA pour l'Agence Mondiale Antidopage) (Figure 8). Malgré cela, les limitations deviennent moins restrictives avec le temps et permettent à l'athlète souffrant d'asthme d'utiliser la médication appropriée sans être obligé d'obtenir une autorisation d'usage. En effet, depuis janvier 2011 et janvier 2012, les corticostéroïdes inhalés et les β_2 -agonistes, sauf la terbutaline, sont autorisés. Par contre, la concentration urinaire du salbutamol, du salmétérol et du formotérol ne doit pas dépasser certaines limites (correspondant à une dose

thérapeutique). Une concentration supérieure peut entraîner des sanctions, et ce, même si l'athlète est asthmatique.²²³

L'utilisation d'un β_2 -agoniste à courte action est reconnue pour prévenir la BIE. L'asthme léger peut être traité avec l'inhalation de β_2 -agonistes au besoin, lorsque les symptômes sont peu fréquents.¹⁶⁴ Il est recommandé d'en prendre de deux à quatre bouffées 10 à 15 minutes avant l'exercice. S'il s'agit d'un anticholinergique, il doit être pris au moins 30 minutes avant l'effort. L'effet apparaît dix à quinze minutes après l'inhalation et dure de quatre à six heures.²²⁰ Cependant, il a été démontré que l'inhalation régulière et prolongée de β_2 -agonistes à courte durée d'action peut occasionner une perte de l'effet bronchoprotecteur contre la BIE.^{224;225} Par conséquent, l'utilisation de β_2 -agonistes ne doit pas être régulière (non-quotidienne) et prise à la plus faible fréquence possible.⁶

Un effet protecteur contre la BIE a également été observé avec les antileucotriènes tels que le montelukast (Singulair®) en raison de son action bronchodilatatrice et anti-inflammatoire. Ce médicament peut réduire de 30 à 70 % de la bronchoconstriction maximale survenant lors de l'exercice ou lors de l'hyperventilation d'air sec.²²⁷ Cette médication ne doit être utilisée en général que comme médication de maintien. Elle ne doit pas être utilisée de façon intermittente en prévention de l'asthme à l'effort. Pour cette fin, le β_2 -agoniste en inhalation est la médication de choix et si son besoin est plus qu'occasionnel, ceci peut indiquer la présence d'un asthme insuffisamment maîtrisé. Si tel est le cas, un corticostéroïde inhalé doit être prescrit de façon régulière afin d'obtenir maîtriser adéquatement l'asthme et réduire les besoins en médication de prévention contre l'asthme à l'effort.

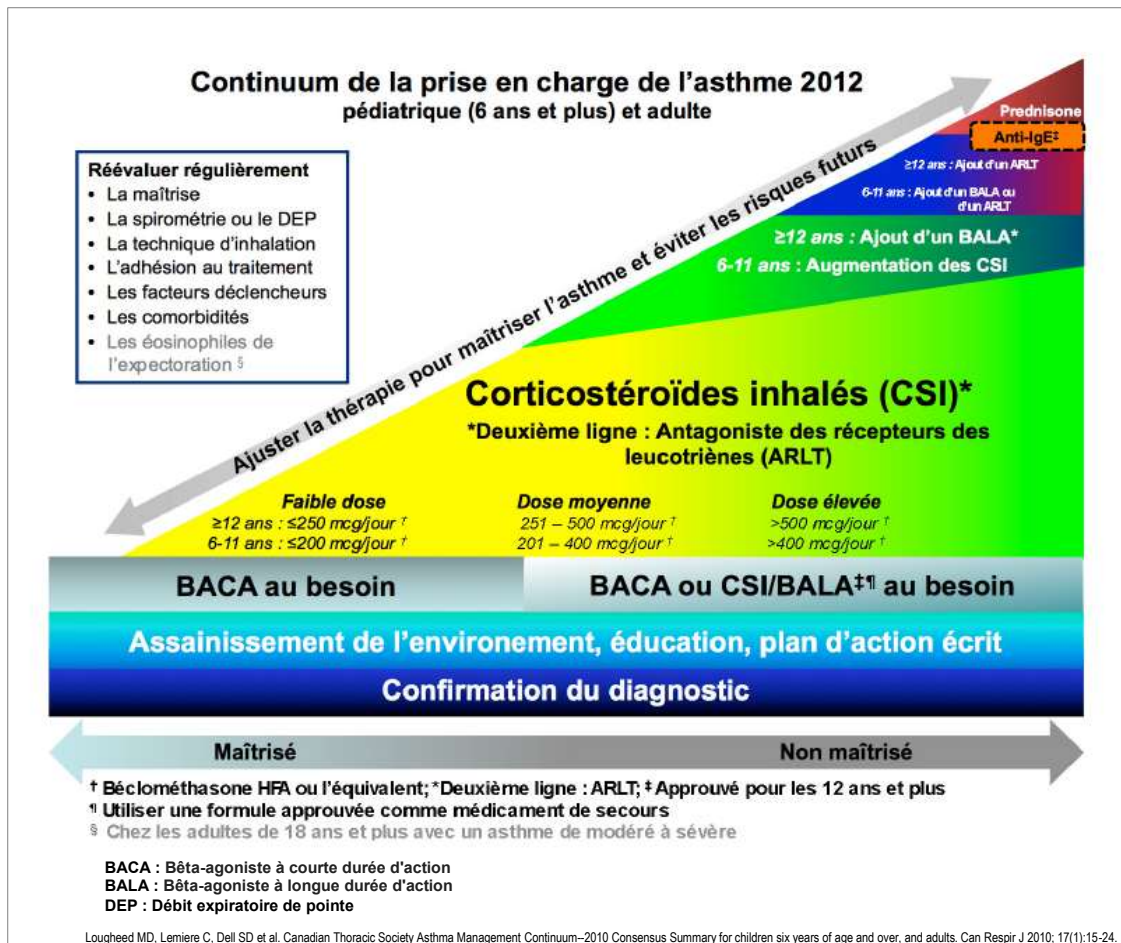


Figure 7 : Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire 2012. Société canadienne de thoracologie.²²⁶

Les anticholinergiques comme l'ipratropium ou le tiotropium pourraient théoriquement être utilisés dans la prévention de l'asthme à l'effort chez l'athlète, mais ils ne sont pas couramment recommandés par les guides thérapeutiques, à cette fin, peu d'études ayant été réalisées sur cette indication. Cette médication a un début d'action plus lent que les β_2 -agonistes et son effet dure de 3 à 5 heures pour l'ipratropium²²⁸ et jusqu'à 24 heures pour le tiotropium.²²⁹ Pourtant, il sera nécessaire d'obtenir plus de données sur l'utilisation de cette médication chez les athlètes avant de la recommander.

Pour ce qui est de l'approche pharmacologique de l'asthme, globalement elle est similaire à celle recommandée pour les non-athlètes tels que le résume la Figure 7. Jusqu'à maintenant, peu de données sont disponibles sur l'utilisation d'agents pharmacologiques dans la

prévention des dommages imposés à l'épithélium bronchique. En fait, elles comprennent surtout des études animales, qui ont démontré que le remodelage des voies aériennes était atténué lors de la prise d'un traitement de corticostéroïdes inhalés.^{231;232} Les études réalisées chez des asthmatiques démontrent des résultats variables.²³³⁻²³⁵ Il sera important d'obtenir des données additionnelles sur les moyens pharmacologiques et non pharmacologiques de prévenir les dommages de l'épithélium bronchique et les modifications de la fonction pulmonaire chez les athlètes. À cet effet, une revue du sujet fort intéressante a été publiée récemment.¹⁰

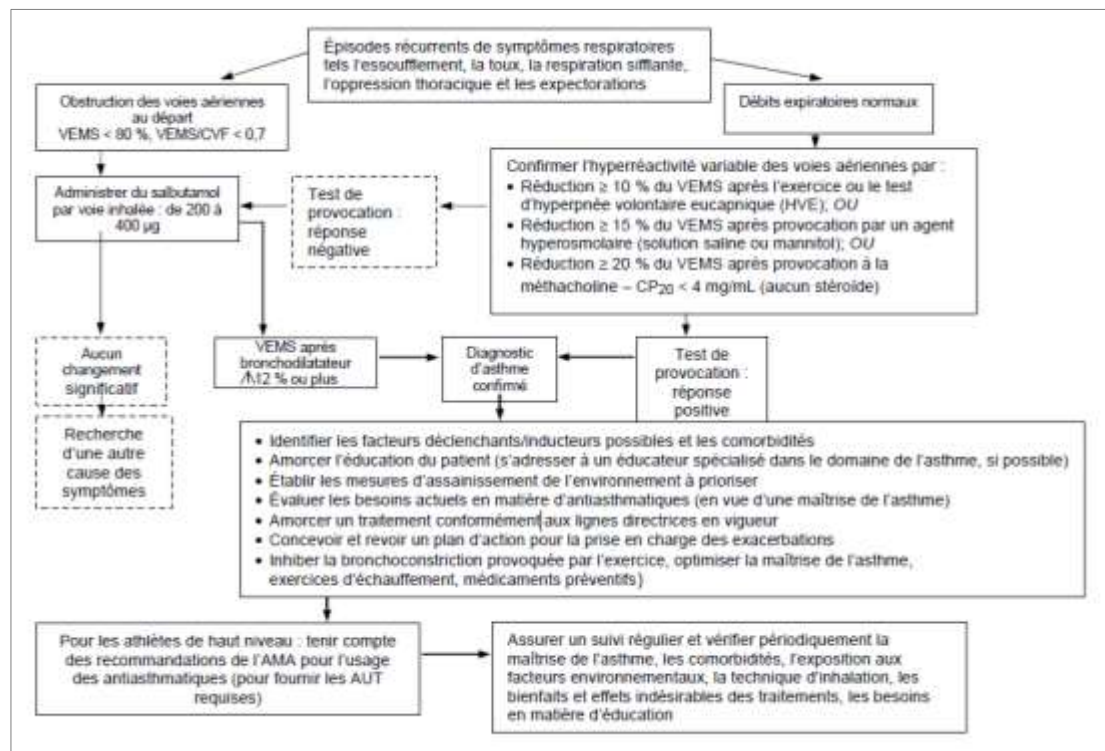


Figure 8 : Gestion de l'asthme chez l'athlète.²³⁰ Si le médicament requis fait partie de la liste des interdictions de la WADA (ou AMA pour Agence Mondiale Antidopage)²²³, une autorisation à des fins thérapeutiques (AUT) peut permettre à l'athlète de prendre la médication.

1.5.2.3 Rhinite

Le contrôle de la rhinite vise à minimiser les symptômes et à réduire possiblement l'augmentation associée à l'hyperréactivité bronchique. Les corticoïdes topiques nasaux sont considérés comme le traitement de première ligne pour la rhinite allergique et la rhinite non-

allergique. Pour la rhinite allergique, des antihistaminiques peuvent également être prescrits. En raison de leur action rapide, ces médicaments sont conseillés pour traiter la rhinite intermittente. Par ailleurs, les antihistaminiques oraux et les antileucotriènes sont d'autres options de traitement (Figure 9).⁶

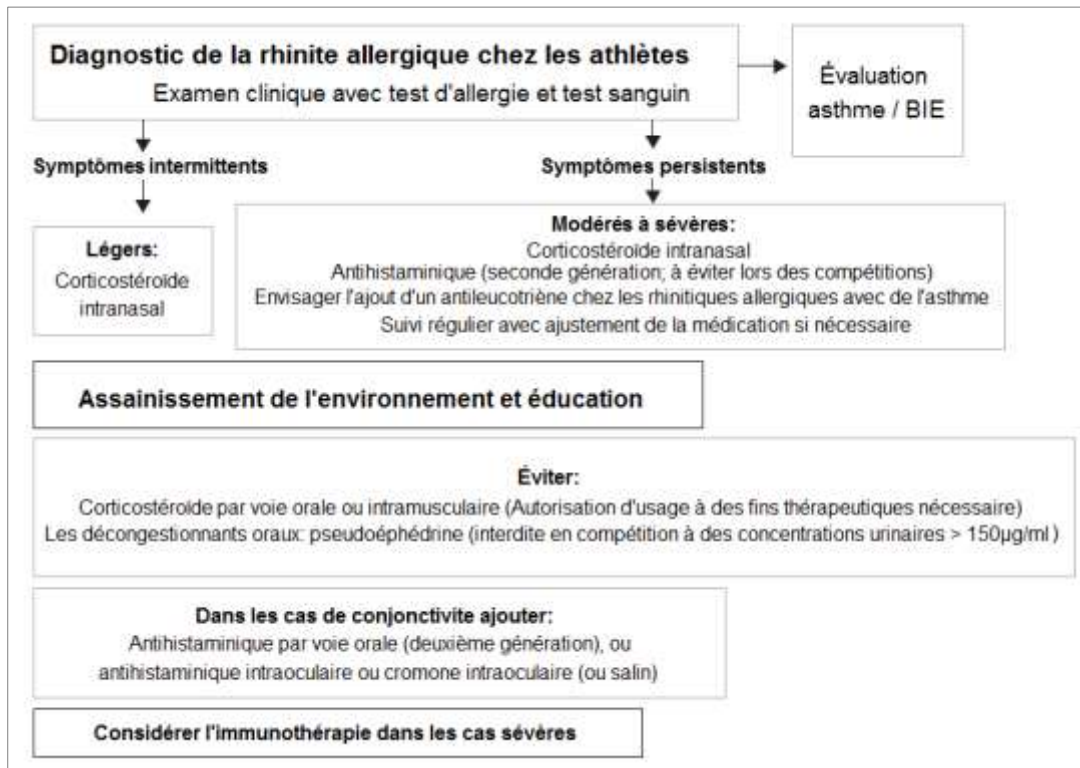


Figure 9 : Gestion de la rhinite chez l'athlète (figure adaptée de Dijkstra et al. 2011).¹⁷⁶ BIE : Bronchoconstriction induite par l'exercice.

L'administration d'anticholinergiques nasaux comme l'ipratropium peut aider à soulager la rhinorrhée. De plus, l'irrigation nasale avec une solution saline (isotonique et hypertonique) peut être efficace pour améliorer le contrôle des symptômes de rhinite.²³⁶ Dans le même genre d'idée, la rhinométrie acoustique a démontré que l'utilisation d'un dilateur nasal externe, comme Breathe Right®, permet en moyenne une augmentation de 25 % de la surface de la valve nasale.⁶ Néanmoins, les effets bénéfiques de ces aides nécessitent d'autres validations.

1.5.2.4 Allergies

L'administration orale d'antihistaminiques peut efficacement réduire les symptômes associés aux allergies. Par contre, les antihistaminiques associés à de la pseudoéphédrine doivent être évités, car ils sont interdits en compétition par la WADA lorsque leur concentration dans l'urine dépasse 150 µg/ml.²²³ De plus, la prise d'antihistaminiques de première génération doit également être évitée, car elle peut générer des effets potentiels sur le système nerveux central, dont des troubles cognitifs, de la somnolence, et une diminution des temps de réaction.^{236;237}

L'immunothérapie contre les allergènes environnementaux peut possiblement être utile si une rhinite sans asthme est observée chez les athlètes fortement exposés aux allergènes. Cependant, l'immunothérapie sous-cutanée, avec injections régulières, peut occasionner un problème de gestion du temps pour l'athlète d'élite qui voyage beaucoup, et peut parfois augmenter transitoirement les symptômes respiratoires. L'immunothérapie par voie sublinguale pourrait être solution avantageuse¹⁶⁴, mais dans ces deux cas, le bénéfice de telles thérapies chez l'athlète doit cependant être mieux documenté.

1.5.2.5 Reflux gastro-oesophagien

Si les antécédents médicaux, les signes et symptômes sont compatibles avec le RGO, et que le médecin ne suspecte pas une pathologie plus grave, l'essai thérapeutique avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) doit être envisagé avant d'effectuer les tests diagnostiques.²³⁸ Cet essai comprend une dose d'IPP, par exemple 20 mg d'oméprazole (Mopral®) ou 30 mg de lansoprazole (Prevacid®), une fois par jour, avant le repas, pendant deux semaines : il est à noter que la prise chronique d'IPP est habituellement sans danger²³⁸ et que l'administration d'inhibiteur de la pompe à protons est acceptée par la WADA.²²³ Si une amélioration de 80 % des symptômes est observée, le traitement est maintenu pendant 4 à 8 semaines. Dans le cas contraire, il est recommandé de prendre une dose supplémentaire d'IPP par jour. Des symptômes récurrents après trois mois de traitement suggèrent une autre maladie qui nécessite d'autres examens pour être identifiée. À ce point, il est conseillé d'effectuer une endoscopie digestive²¹⁷ ou une impédancemétrie œsophagienne (couplée à une pH-métrie)

pour détecter la présence de reflux non acide et confirmer l'absence de reflux acide. Si le diagnostic de reflux non acide est confirmé, l'administration de chélateurs d'acides biliaires (qui captent les acides biliaires et les séquestrent afin de faciliter leur digestion) peut être envisagée.

Actuellement, un intérêt particulier est porté vers les inhibiteurs de relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage pour traiter autant le reflux acide que le reflux non-acide. En effet, les relaxations transitoires du sphincter gastroesophagien inférieur sont considérées comme le principal mécanisme causant les épisodes de reflux.²³⁹

1.6 BUTS ET HYPOTHÈSES

Les athlètes pratiquant des sports d'hiver rapportent fréquemment l'apparition d'une toux après un exercice intense. Il existe peu d'études sur les causes et les mécanismes impliqués dans la toux induite par l'exercice. De plus, peu d'études ont évalué l'effet de différents médicaments pour traiter les symptômes de toux chez les athlètes d'élite.

1.6.1 Objectif général

Ce projet de recherche vise à évaluer l'étiologie de la toux induite par l'entraînement en air froid chez les athlètes d'hiver.

1.6.2 Objectifs spécifiques

- 1) Documenter les caractéristiques des athlètes rapportant de la toux à l'effort (chapitre 2).
- 2) Déterminer si les athlètes symptomatiques (toux) présentent une bronchoconstriction induite par l'exercice (chapitre 2 et 3).
- 3) Déterminer si la prise d'ipratropium avant l'effort permet de diminuer les symptômes et le nombre de toux après l'exercice (chapitre 3).

1.6.3 Hypothèses

- 1) L'atteinte des voies aériennes supérieures (rhinite), l'atopie et le reflux gastro-œsophagien (RGO) peuvent être impliqués dans la toux induite par l'exercice chez l'athlète (chapitre 2).
- 2) La toux rapportée par les athlètes s'entraînant en air froid n'est pas nécessairement associée à une bronchoconstriction induite par l'exercice (chapitre 2 et 3).
- 3) La prise d'anticholinergiques (ipratropium) avant l'effort permet de diminuer les symptômes et le nombre de toux après l'exercice (chapitre 3).

CHAPITRE 2

Characteristics of winter athletes with exercise-induced cough

M. Bordeleau, J. Turmel, L.-P. Boulet

AVANT-PROPOS

To be submitted soon to *British Journal of Sports Medicine*

Title: Characteristics of Winter Athletes with Exercise-Induced Cough

Authors: Martine Bordeleau, B.Sc.
Julie Turmel, Ph.D.
Louis-Philippe Boulet, MD

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Institutional affiliation: Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, 2725 chemin Sainte-Foy, Québec, Canada G1V 4G5

Correspondence to: Louis-Philippe Boulet, MD
Institut universitaire de cardiologie
et de pneumologie de Québec
2725, chemin Ste-Foy
Québec, Canada G1V 4G5
Tel.: 418-656-4747
Fax: 418-656-4762

Keywords: athletes, cold air, cough

Finance: This research was supported by local funds.

Authors' contributions: **MB:** Conception and design of the study, data generation, analysis and interpretation of the data, and preparation of the manuscript.

JT: Conception and design of the study, data generation, analysis and interpretation, and critical revision of the manuscript.

LPB: Conception and design of the study, data generation, interpretation of the data, and critical revision of the manuscript.

RÉSUMÉ

Introduction: Les athlètes qui s'entraînent intensément à l'extérieur pendant la saison hivernale rapportent fréquemment l'apparition de symptômes respiratoires incommodes, principalement de la toux, possiblement causés par une exposition importante à l'air froid et sec. Cependant, plusieurs autres causes peuvent être responsables de la toux induite par l'exercice, telles que l'asthme, la rhinite et le reflux gastro-oesophagien (RGO). Le but de cette étude était de caractériser les athlètes d'hiver présentant de la toux induite par l'exercice.

Méthodes: Lors d'une première visite, 20 athlètes de ski de fond (9H: 11F, âge: 17 ± 2 ans, entraînement : 9 ± 1 heures par semaine) ont répondu à des questionnaires portant sur les symptômes respiratoires à l'exercice et dans d'autres situations et sur ceux causés par le RGO. Par la suite, ils ont effectué un test d'hyperventilation volontaire eucapnique (HVE) afin de détecter une bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE) et des tests cutanés d'allergie aux allergènes respiratoires les plus communs. Enfin, une évaluation clinique a été faite par un pneumologue pour évaluer la présence d'asthme induit par l'exercice (AIE) et/ou de rhinite. Lors d'une deuxième visite, une pH-métrie a été réalisée chez 10 athlètes ayant préalablement participé à la première visite (5H: 5F, âge: 17 ± 2 ans, entraînement: 9 ± 2 heures par semaine). Ce test avait pour but de détecter la présence de RGO pendant et après un test d'effort maximal sur ergocycle. Après l'insertion du cathéter, les athlètes ont mangé un léger repas. Une heure après le repas, le test d'effort maximal a été réalisé et le nombre de toux a été enregistré jusqu'à 60 minutes après l'effort. Le reflux oesophagien d'acide gastrique a également été évalué par un score DeMeester modifié. La pH-métrie s'est terminée à la fin de la période d'enregistrement de la toux.

Résultats: Au questionnaire, 16 athlètes (80%) ont rapporté une toux pendant ou après l'exercice. Parmi ceux-ci, 6,3% avaient une BIE (HVE (+) vs 93,7% HVE (-), $p = 0,0005$). La majorité (75%) des athlètes rapportant de la toux à l'exercice étaient atopiques. Cependant, la prévalence de l'AIE et de la rhinite n'était pas significativement plus élevée chez ces athlètes. Un diagnostic d'AIE a été porté chez 40% des athlètes, ($p = 0,7$) et 53% présentaient une rhinite ($p = 1,0$). Sur les 10 athlètes qui ont eu une pH-métrie et qui ont rapporté de la toux pendant l'exercice (au questionnaire), un seul était symptomatique (nombre de toux ≥ 5) pendant l'heure qui a suivi le test d'effort maximal. De plus, un RGO acide n'a été retrouvé que chez deux athlètes (score de DeMeester $\geq 14,72$).

Conclusions: Les fortes prévalences d'AIE, de rhinite et d'atopie observées chez les athlètes ne semblent pas être les seuls facteurs expliquant la toux induite par l'exercice chez ces athlètes d'hiver. Ces résultats suggèrent que la toux induite par l'exercice ne semble pas être causée principalement par la bronchoconstriction ou le RGO.

ABSTRACT

Rationale: Winter athletes who train intensely outdoors frequently experience troublesome respiratory symptoms, such as cough, possibly caused by an intense exposure to cold and dry air. However, several other causes may be involved in exercise-induced cough (EIC), such as asthma, rhinitis and gastroesophageal reflux (GER). The aim of this exploratory study was to examine the characteristics of winter athletes with EIC.

Methods: At the first visit, 20 cross-country skiers (9M: 11F, age: 17 ± 2 years, training: 9 ± 1 hours per week) were asked to answer questionnaires on their respiratory and reflux symptoms. The athletes then underwent a Eucapnic Voluntary Hyperpnoea (EVH) test, to assess the presence of exercise-induced bronchoconstriction (EIB), and skin prick allergy tests for the most common respiratory allergens, to determine the presence of atopy. Finally, a clinical assessment of each athlete was performed by a respirologist, who made the diagnosis of exercise-induced asthma (EIA) and/or rhinitis. During the second visit, a pH-meter catheter was installed in 10 fasting athletes from the first visit (5M: 5F, age: 17 ± 2 years, training: 9 ± 2 hours per week) to detect the presence of GER during and after a maximal exercise test on an ergometer. Following catheter insertion, the athletes ate a light meal. The exercise test was performed on each athlete one hour after the meal and the number of coughs for each skier was recorded for a period of 60 minutes with microphone headsets. Oesophageal acid reflux was also recorded using a modified DeMeester score. The pH measurement was completed at the end of the 60 minute recording time.

Results: Sixteen athletes (80%) reported coughing during or following exercise. Of these, 6.3% had EIB (EVH (+) vs. 93.7% EVH (-), $p = 0.0005$). The majority of athletes presenting EIC were atopic (75%). However, the prevalence of EIA and rhinitis was not significantly higher in these athletes. Forty percent had a diagnosis of EIA ($p = 0.7$) and 53% had rhinitis ($p = 1.0$). At the second visit, among the 10 athletes who reported cough during exercise, as assessed by the questionnaire from the first visit, only one was symptomatic (number of coughs ≥ 5) during the hour following the maximal exercise test. Only 2 athletes (20%) had abnormal oesophageal pH (DeMeester score ≥ 14.72).

Conclusions: The high prevalence of EIA and rhinitis in elite athletes does not seem to be the main determinant of EIC in winter athletes. These results suggest that EIC is induced by mechanisms other than those related to bronchoconstriction or GER in winter athletes.

LIST OF TABLES

Table 1.	Subjects' characteristics	65
----------	---------------------------	----

LIST OF FIGURES

- | | | |
|-----------|--|----|
| Figure 1. | Prevalence of athletes with respiratory symptoms following exercise and in other non-exercise situations. | 66 |
| Figure 2. | Prevalence of athletes with respiratory symptoms according to the onset of symptoms. | 67 |
| Figure 3. | Prevalence of athletes reporting exercise-induced cough according to the underlying conditions possibly involved in the etiology of cough. | 68 |

LIST OF ABBREVIATIONS

CO ₂	Carbon dioxide
EIA	Exercise-induced asthma
EIC	Exercise-induced cough
EIB	Exercise-induced bronchoconstriction
EVH	Eucapnic voluntary hyperpnoea
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second
FVC	Forced vital capacity
GER	Gastroesophageal reflux
GERD	Gastroesophageal reflux disease
RARs	Rapidly adapting receptors
RSI	Reflux symptoms index
VE	Ventilation
VCO ₂	Carbon dioxide production
VO ₂	Oxygen consumption
VO ₂ max	Maximal oxygen consumption
UACS	Upper airway cough syndrome

BACKGROUND

Elite athletes, particularly those involved in endurance sports and those in contact with allergens, pollutants and other air irritants, are more at risk of developing respiratory ailments¹⁻³. For example, cross-country skiers are repeatedly exposed to cold freezing temperatures throughout the competitive season. At rest, inhaled air is almost fully conditioned to reach the body's temperature and relative humidity before it enters the lower respiratory tract². During intense exercise, however, athletes' minute ventilation can reach more than 200 litres⁴. Accordingly nasal breathing switches to mouth breathing and causes the loss of heat and water. Repeated hyperpnoea exposes the airway epithelium to mechanical⁵, thermal⁶ and osmotic⁷ stress that may lead to the sensitization^{8;9} and deformation⁶ of cough receptors, and the release of prostaglandins^{10;11} which may stimulate cough receptors. Two receptor types are involved in the cough reflex: the rapidly adapting receptors (RARs), stimulated chemically or mechanically, and the C fibers, stimulated chemically¹².

In winter sports, it is common to find a high prevalence of athletes with respiratory problems¹³. Heir *et al.*¹⁴ have observed that 86% of cross-country skiers reported at least one respiratory symptom during exercise compared to 35% of non-athletes. In both groups, cough was the most frequently reported symptom. A persistent cough can be very uncomfortable for the athlete and can directly affect his performances¹⁵. Cough usually appears after exercise and can be induced by many causes such as asthma, rhinitis, atopy, and gastroesophageal reflux (GER)¹⁶. It is important to identify the causes of cough to optimize the treatment of symptomatic athletes.

Elite athletes have a higher prevalence of asthma (11% to 50%)¹⁷⁻²¹, especially endurance athletes like cross-country skiers, compared to the general population (1% to 18%)²². Cough in asthma is mostly related to the bronchospasm reflex, but it may also be due to airway inflammation¹².

Rhinitis affects 10% to 20% of the general population^{23;24} but its prevalence is higher in athletes (36% to 74%)²⁵. In rhinitis, cough may be caused by post-nasal discharge but could

also be triggered by the inflammation and irritation of airway structures with direct activation of cough receptors (upper airway cough syndrome - UACS)¹⁶. Rhinitis may be allergic or not.²⁶ Between 25% to 56% of athletes suffer from respiratory allergies²⁷. Moreover, in allergic athletes, cough receptors can be activated by several factors including mediators caused by local inflammatory reactions such as tachykinins¹⁵.

GER is defined as the passage in the oesophagus of gastric contents (acid, pepsin, etc.)²⁶. Such reflux is a normal phenomenon which is usually asymptomatic. It becomes pathological when it induces troublesome symptoms (cough, heartburn, nausea, vomiting, epigastric pain, etc.) usually associated with pathologies such as chronic oesophagitis (then called gastroesophageal reflux disease - GERD)²⁸. According to several studies, approximately 50% of athletes report gastrointestinal symptoms during intense exercise²⁹⁻³¹. Indeed, intense exercise at 90% of maximal oxygen consumption (VO_2max) or more increases the number of occurrences and the duration of reflux episodes during exercise in elite athletes^{32,33}. This suggests that intense efforts may increase the number of reflux causing a significant rise of oesophagus acidity. Moreover, during exercise this acidification can be intensified due to the decrease of saliva swallowed: saliva is acting as a buffer in the stomach³⁴. In addition, during exercise, blood flow from digestive tract is diverted to the muscles³⁵ and can be altered by the increased of intra-abdominal pressure³⁶. Thus, eating before exercise can slow digestion and worsen GER symptoms³⁵. Potential mechanisms which can explain the activation of cough receptors in athletes with GER include microaspirations of gastric content in the tracheobronchial tree, the presence of reflux in the oesophagus, and post-reflux laryngeal irritation³⁷.

To investigate the long-term effects of training in cold air, we examined the characteristics of cross-country skiers with exercise-induced cough (EIC). The aim of this exploratory was to determine the role of exercise-induced asthma (EIA), rhinitis, allergies and gastroesophageal reflux in EIC.

METHODS

Subjects

The data collection was carried out in 2012 between April and September at the *Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec* (Quebec City, Canada). Twenty elite winter athletes were recruited. They were from Canadian National teams and Quebec provincial teams. They were aged 15 to 23 years and were all non-smokers. During the study, athletes were asked not to take: 1) inhaled corticosteroids for four weeks before each visit, 2) short-acting β_2 -agonists 8 hours before testing, 3) long-acting β_2 -agonists 48 hours before testing, and 4) leukotriene receptor antagonists 72 hours before testing. To be included in the study, athletes had to be free of respiratory infections for at least three weeks before their visit. For the second visit, athletes were asked not to take: 1) proton-pump inhibitors 7 days before testing, and 2) H_2 -receptor antagonists 48 hours before testing. Written informed consent was obtained from each subject and/or their parents or guardians before inclusion in the study. The protocol was approved by the local ethics committee.

Study design

At the first visit, athletes reported their respiratory and reflux symptoms using questionnaires. Athletes also underwent a eucapnic voluntary hyperpnoea (EVH) test, to assess the presence of exercise-induced bronchoconstriction (EIB), and skin prick allergy tests, to assess atopy caused by common airborne allergens. Finally, the athletes were all examined by a pulmonologist, who made the diagnosis of EIA and/or rhinitis. Ten of the athletes from this first visit agreed to participate in a second visit. During this visit, a pH-metry was performed to detect the presence of GER during and after a maximal exercise test.

Respiratory and reflux symptoms questionnaires

The following non-validated questions were used to evaluate respiratory symptoms during exercise and in other non-exercise situations.

1) When you exercise, do you have one of these respiratory symptoms?

- Cough
- Breathlessness
- Sputum
- Chest tightness
- Wheezing

2) When do these symptoms appear? You can choose more than one answer.

- During exercise
- Immediately after exercise
- One hour after exercise

3) Do you have any of these respiratory symptoms in other non-exercise situations (in the morning, at night, when you are in contact with cigarette smoke, dust, etc.)? You can choose more than one answer.

- Cough
- Breathlessness
- Sputum
- Chest tightness
- Wheezing

The reflux symptoms index (RSI) is a validated self-administered questionnaire composed of 9 questions used to assess GER³⁸. Athletes answered questions using a scale from 0 to 5 (0 = no problem, 5 = severe problem). Each score was summed to obtain a total score, for a maximum total score of 45.

Skin-prick tests

Skin-prick tests were done with a battery of 25 commonly-inhaled allergens. Histamine and saline were used, respectively, as positive and negative controls. At 10 minutes, skin wheal diameters were recorded as the mean of two perpendicular measurements. A positive reaction was expressed as a skin wheal diameter ≥ 3 mm³⁹.

Spirometry

Forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were evaluated from flow-volume curves performed according to American Thoracic Society standards⁴⁰. An American Thoracic Society-approved spirometer was used (Micro 5000, Medisoft Belgium, Sorinnes, Namur, Belgium)⁴¹. Predicted values were derived from Knudson *et al.*⁴² Baseline FEV₁ was calculated with the best of the three reproducible measurements.

Eucapnic voluntary hyperpnoea test (EVH)

The EVH test was conducted as described by Anderson and Brannan⁴³. Athletes inhaled a dry-air mixture containing 5% CO₂ at room temperature for 6 minutes. The target ventilation was 30 times the baseline FEV₁. FEV₁ was measured twice before the test and twice again at 3, 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes after the EVH test. If there was a difference greater than 10% between two measurements at any point, a third FEV₁ was performed. After the test, the maximal decrease in FEV₁ was calculated using the higher of two reproducible values. The EVH test was considered positive if the post-EVH maximal percent fall in FEV₁ was equal or greater than 10% from baseline, maintained during 5 minutes or observable at two consecutive time-points.

Diagnosis of EIA and rhinitis

The diagnosis of EIA and rhinitis was determined by the evaluation of medical histories. EIA was defined by the occurrence of respiratory symptoms (cough, breathlessness, secretions,

chest tightness, wheezing) and a positive bronchoprovocation challenge (EVH, methacholine inhalation test (MIT), or field test) during the visit or in the last 12 months⁴⁴.

Rhinitis was characterized by symptoms such as nasal itching, sneezing, rhinorrhea and nasal obstruction. Each diagnosis included an assessment of symptoms, a nasal and chest examination by the respirologist, and the determination of whether atopy to common airborne allergens was present or not²⁷.

Ambulatory pH monitoring

After a minimum of 8 hours of fasting, local anesthesia of nose and throat mucosa was done with 1cc of Xylocaine® 2%. Then, an ambulatory pH monitoring double electrode catheter (ComforTec® PLUS Acid Reflux Monitoring Probes, Sandhill Scientific, Highlands Ranch, USA) was placed according to the pH step-up method⁴⁵. This method consists of inserting a catheter through the nose and sending it down into the stomach (pH < 4). Afterwards, the catheter is gently pulled back up until it reaches the lower oesophageal sphincter (pH > 4). It is then fixed 5 cm above that point. The pH monitoring device (Digitrapper® pH Amulatory 24-Hour pH Recorder, Sierra Scientific Instruments, Los Angeles, USA) is attached to the waist.

Following the catheter insertion, athletes ate a light meal (about 400 calories) including a banana (150 g) or grapes (100 g), a slice of brown bread (40 g) with jam (100 ml) and a Greek yogurt (100 g). One hour after the meal, the exercise test was performed on each athlete and the number of coughs was recorded for a period of 60 minutes following exercise with microphone headsets. If this were the case, reflux symptoms and their onset time were noted. The pH measurement was completed at the end of the recording period. The data were analyzed with the AccuView™ software (version 5.2). The oesophagus exposure to acid was evaluated by a modified DeMeester score (from the beginning of the maximal exercise test up to the end of the cough recording period). The diagnosis of reflux was considered positive when the DeMeester score was abnormal (≥ 14.72) and when the peaks of reflux were associated with the presence of reflux symptoms (cough, heartburn, nausea, etc.).

Maximal exercise test

A progressive maximal exercise test was performed on each athlete using a cycle ergometer (Corival, Lode BV, Groningen, Netherlands). At the beginning of the test there was no charge for one minute. This was followed by a gradual increase of the charge to the anaerobic threshold (approximately 70% of $VO_2\text{max}$). The threshold charge was maintained for 5 minutes. Thereafter, the charge continued to increase gradually until each athlete's exhaustion occurred. During this test, the athletes breathed through mouthpiece connected to gas analyzers (CPX Cardio2 Ultima, Medical Graphics Co., St-Paul, MN, USA) to measure oxygen consumption (VO_2), carbon dioxide production (VCO_2) and ventilation (VE). Heart rate was also continuously measured (CardioPerfect software, Welch-Allyn Inc., Skaneateles Falls, NY, USA). Blood pressure was measured every two minutes (STBP-780, Colin Medical Instruments Corp., San Antonio, TX, USA).

Cough recording

The number of coughs was recorded 60 minutes after the maximal exercise test with microphone headsets (Stereo Headset with Noise-Canceling Microphone, Dynex™, Richfield, MN, USA). The sound was analyzed with the Audacity software (version 1.3.13 Beta)⁴⁶.

Statistical analysis

The data were expressed as means \pm SD or percentages according to the variables' distributions to summarize clinical characteristics of subjects. A McNemar's test for measures of classification agreement was performed for symptoms data at rest compared to the ones during exercise. To compare symptoms at exercise and after exercise, a general linear mixed model was performed using unstructured covariance dependence among measurements under a binomial distribution. To determine if the proportion of athletes with symptoms of cough was different depending on the diagnosis of asthma, atopy, rhinitis and EIB, a binomial test for a one-way table with null proportion fixed at 0.05 was realized. The results were

considered significant with p-values ≤ 0.05 . All analyses were conducted using the statistical package, SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

RESULTS

Subjects' characteristics

The subjects' characteristics are summarized in Table 1 for both visits. The cross-country skiers' mean age was 17 ± 2 years for both visits. On average, they had trained for 9 ± 3 years at the first visit and 8 ± 4 years at the second visit. They trained for a mean of 9 ± 1 hours per week at the first visit and 9 ± 2 hours per week at the second visit. No significant difference was observed between the variables of the two visits. Some athletes were taking regular medication: Synthroid® (1), Nasonex® as needed (1), insulin (1), combined oral contraceptive pill (3), Ventolin® as needed (4), antihistamine as needed (8), and nutritional supplement (10).

Respiratory and reflux symptoms

At exercise, cough was the most frequently reported respiratory symptom (80%). In addition to this, athletes reported significantly more cough at exercise than in other situations (80% vs 15%; $p = 0.002$) (Figure 1). There was no significant difference upon the arrival of exercise-induced symptoms ($p > 0.05$) (Figure 2). For athletes who realized the second visit, RSI total scores were very low (5.00 ± 4.2).

Exercise-induced cough

Of the sixteen athletes who reported cough during or following exercise, 6.3% had EIB (EVH (+) vs 93.7% EVH (-), $p = 0.0005$). The majority of athletes reporting EIC were atopic (75%, $p = 0.08$). It was the same case for those who did not report EIC (50%). However, the prevalence of EIA and rhinitis was not significantly higher in these athletes. Forty percent had a diagnosis of EIA whereas 60% had none ($p = 0.7$). Of the six athletes diagnosed with EIA, only one had a positive EVH test. Fifty-three percent had rhinitis (Figure 3).

With regard to the second visit, in the 10 athletes who reported cough during exercise, only one was symptomatic (number of coughs ≥ 5) after the maximal exercise test. However, his episode of cough was not associated with acid reflux. Also, only two athletes (20%) had abnormal oesophageal pH (abnormal DeMeester score ≥ 14.72) without GER symptoms. Thus, none of the athletes had a positive diagnosis of GER (Figure 3).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study that has examined the characteristics of winter sport athletes with exercise-induced cough. Cross-country skiers are known to frequently experience troublesome respiratory symptoms, and cough is the most frequently mentioned one¹⁴. In this study, among all self-reported respiratory symptoms following exercise, cough was the most frequently reported symptom by these athletes (80%). Also, cough appeared more often at exercise than in other situations.

In keeping with previous reports, the results of this study show that cross-country skiers have high prevalences of EIA, atopy and rhinitis. Our results suggest however that these previous conditions do not explain coughing after exercise in these athletes. It is also possible that EIC is not the result of one single factor, but rather, that is due to a combination of factors, particularly related to what could be considered a normal airway response to intense drying (and possibly freezing) of the upper and/or lower airways, as previously suggested in studies by Banner *et al.* on non-athletes^{6;7}. In this context, loss of water caused by the marked rise in minute ventilation increases extracellular osmolarity of the airway mucosa. This results in the passage of intracellular water to the extracellular space⁴⁷ increasing intracellular ions concentration⁴⁸. Intracellular dehydration triggers the release of inflammatory mediators (leukotrienes, prostaglandins, histamine, etc.) by epithelial and mast cells^{47;49}. In asthmatic subjects, this reaction can cause bronchoconstriction and increase cough reflex¹². Conversely, the cooling of the airways can induce vasoconstriction of bronchial blood vessels⁵⁰. At the end of exercise, the ventilation decreases rapidly, and so is bronchial cooling. This can lead to vasodilation of airways blood vessels, followed by a hyperemia associated with plasma

exudation and therefore the swelling of the bronchial wall. In predisposed individuals, the resulting bronchial edema, associated with smooth muscle bronchoconstriction, and mucus hypersecretion⁵¹, may not only reduce the bronchial lumen diameter but also increase the cough reflex¹².

We found no association between cough and EIB. Only one symptomatic athlete had a positive response to the EVH test. It should be noted that this test was performed during the summer, outside of the competitive season. One may speculate that airway responsiveness could have been influenced to some degree by the variation of seasons, but Turmel *et al.*⁵² showed that there is no significant variation in response to EVH between seasons in winter athletes.

None of the athletes in our study were diagnosed with GER. This is surprising due to the high prevalence of athletes reporting symptoms associated with GER in literature. However, it has been reported in non-athletes that a large proportion of patients with GER proven by pH-metry have either no symptoms or only a cough and it may also be so in athletes despite a higher prevalence of GER-related symptoms⁵³. Moreover, oesophageal pH-metry was used to detect acid reflux episodes (pH < 4), so some athletes may still have had non-acid reflux (that can also cause cough), which is not detectable by ambulatory pH-monitoring. The evaluation of reflux has recently been improved using oesophageal impedance. This new technique can detect both acid and non-acid reflux (produced by bile, pancreatic secretions and gas)⁵⁴. Unfortunately, this technique is more expensive than ambulatory pH monitoring, that is why we did not choose it. It is also possible that exercise duration was not sufficient to induce reflux in some athletes. In addition to this, another possible explanation for the few reflux symptoms observed during pH-monitoring could be our small sample size. Further studies with more GER symptomatic and asymptomatic athletes are needed. It should be noted that the standardized meal served before exercise test may not correspond to athletes' eating habits. Their usual food consumption before training may be different from what we provided during this study, and possibly more likely to trigger reflux with an associated cough.

Exercise in cold air can possibly damage natural barriers, facilitate infectious processes, and possibly cause transient immune deficiencies such as decreased lymphoproliferative responses⁵⁰. Recurrent respiratory infections in athletes may leave damages that may promote cough by stimulates the pharynx and larynx cough receptors ⁵⁵ and sensitizes sensory nerves⁵⁶. For this reason, another aim of this study was to evaluate the presence of inflammation using induced sputum cell differential with the method described by Pin et al.⁵⁷ and modified by Pizzichini and his team⁵⁸. Unfortunately, only 4 of the 20 athletes (20%) were able to expectorate. Due to the small number of samples, analysis was not performed. Thus, future studies are needed to characterize this type of inflammation using techniques with a potentially higher success of sampling rate in athletes such as the biomarker analysis in exhaled breath condensate (EBC) or olfactometry. However, the usefulness of these techniques for such evaluation is uncertain and measurement of neurogenic or inflammatory mediators remain to be standardized.

CONCLUSION

In this exploratory study, we reported the characteristics of winter athletes with EIC by assessing various causes of exercise-induced cough in winter athletes. A high prevalence of EIA and rhinitis do not seem to be the only factors explaining exercise-induced cough in these athletes. In addition, our results suggest that exercise-induced cough is not caused by GER either. Other causes such as non-acid reflux or neurogenic inflammation as well as a non-specific trigger of cough receptors by intense respiratory heat exchange should be explored.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Mr. Andy Straisfeld (Mui Scientific) for ambulatory pH-monitoring material and technical help, Mrs. Hélène Villeneuve, Mrs. Francine Deschesnes, Mrs. Joanne Milot, Mrs. Johane Lepage, Mrs. Myl  ne Bertrand, Mrs. Genevi  ve Lortie, Mr. Gabriel Pépin, Mr.   ric Nadreau, Mr. Vincent Mainguy, Mr. Fernand St-George for their help with the data generation, Mr. Serge Simard for his help with the statistical analysis, Mr. Lynn Atton for his technical help, Mr. Bruce Doucet for the linguistic correction of the manuscript, Mrs. Nadine Bonneville for her

dietary advices, Mrs. Marie-Eve Boulay and Mr. Philippe Prince for their help with the data generation and interpretation, and their help with the critical revision of the manuscript.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

Table 1: Subjects' characteristics

Variables	Visit 1 (n=20)	Visit 2 (n=10)
Age (years)	17 ± 2	17 ± 2
Body mass index (kg/m ²)	21 ± 2	22 ± 1
Men : Women	9:11	5:5
Baseline FEV ₁ (L)	3.8 ± 0.5	3.9 ± 0.7
Baseline FEV ₁ (% predicted)	108 ± 6	103 ± 7
Baseline FVC (L)	4.8 ± 0.7	4.8 ± 0.9
Baseline FVC (% predicted)	116 ± 7	107 ± 8
Hours of training per week	9 ± 1	9 ± 2
Years of training in cross-country skiing	9 ± 3	8 ± 4
VO ₂ max (mL/kg/min) Men : Women	-	62 ± 5 : 49 ± 4

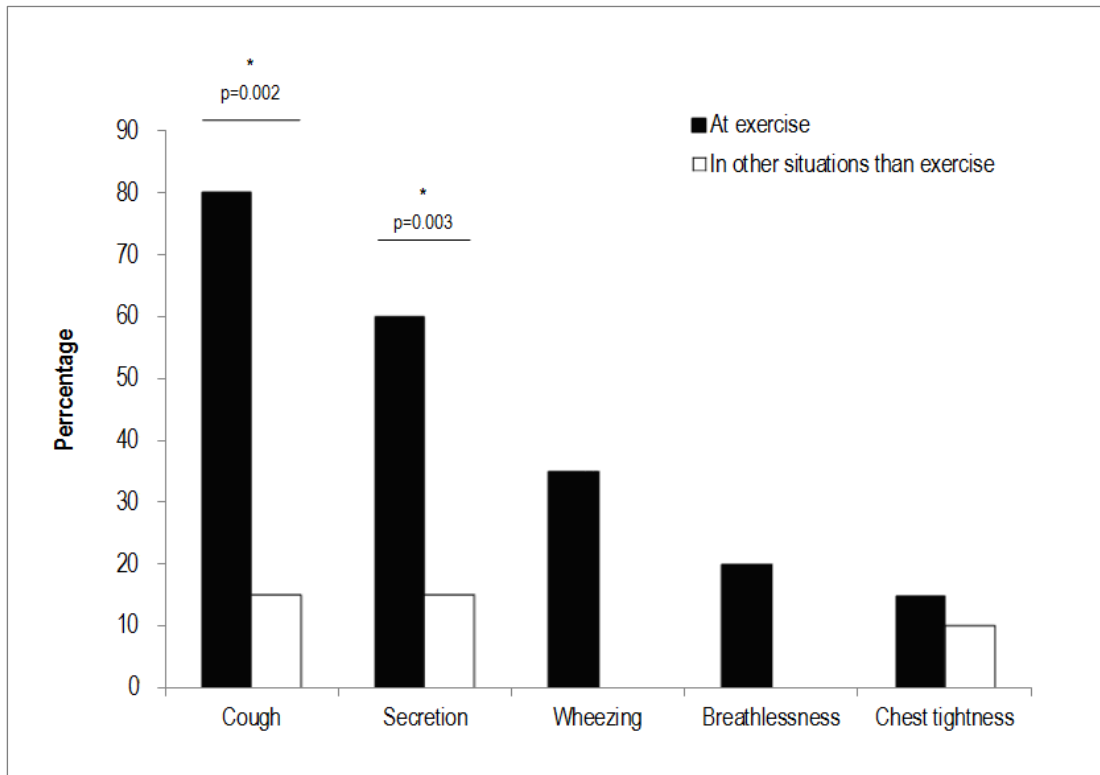
FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second

FVC: Forced vital capacity

VO₂max: Maximal oxygen consumption

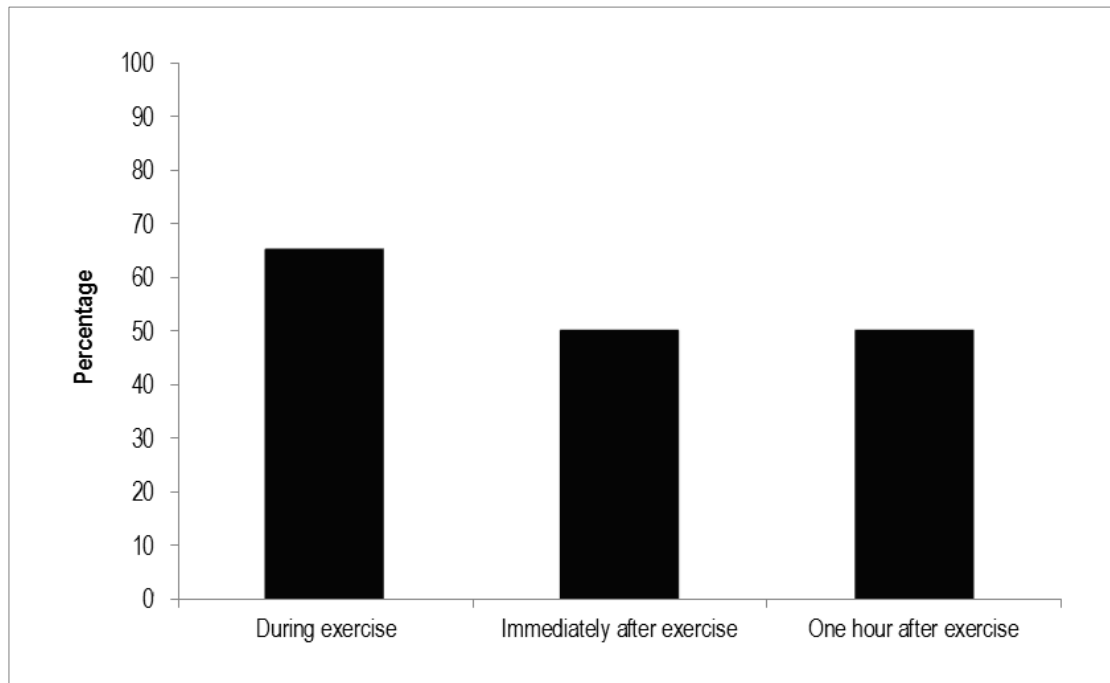
Data were expressed using mean ± SD unless otherwise stated.

Figure 1: Prevalence of athletes with respiratory symptoms following exercise and in other non-exercise situations.



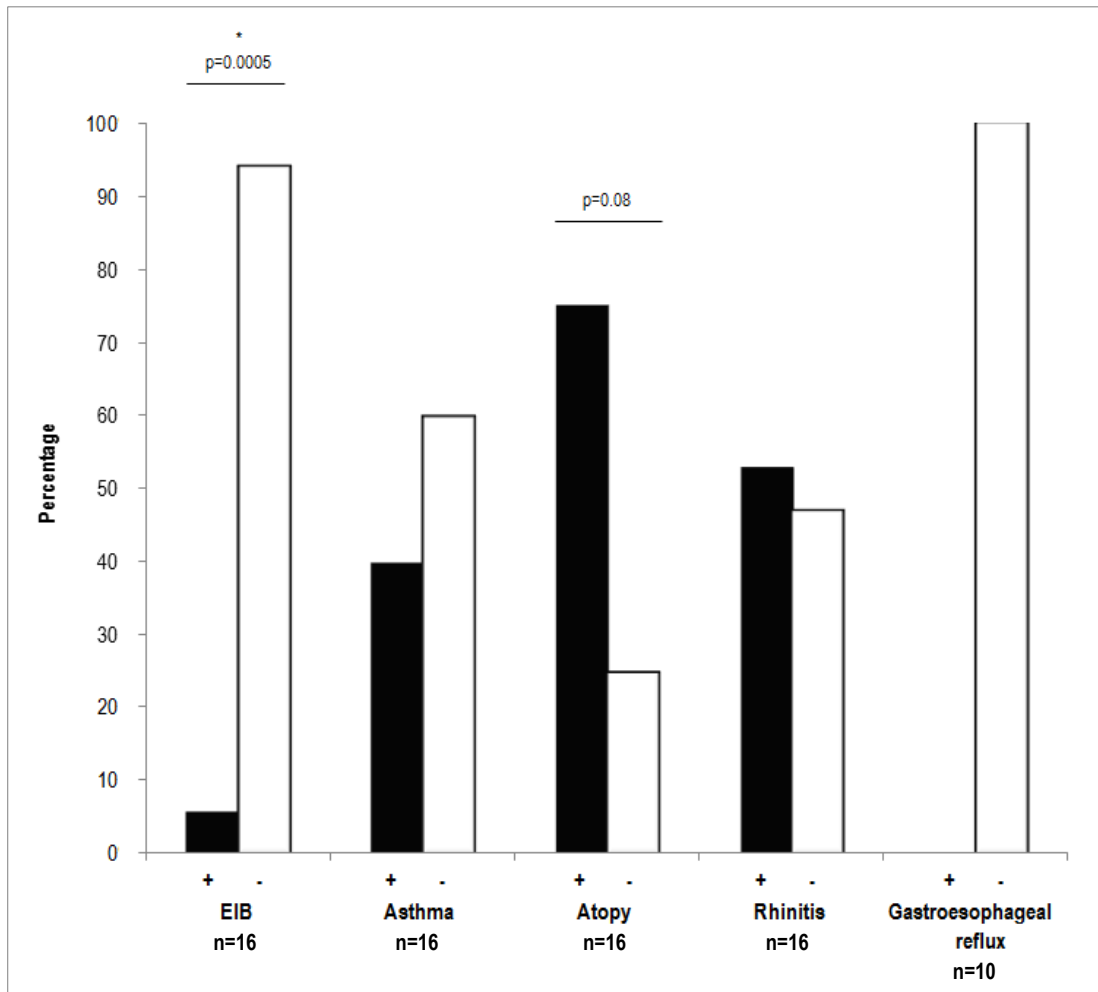
The black bars represent the prevalence of athletes who reported symptoms at exercise and the white bars represent the prevalence of athletes who reported symptoms in others situations than exercise.

Figure 2: Prevalence of athletes with respiratory symptoms according to the onset of symptoms.



From these results, 35% of athletes reported respiratory symptoms (cough, breathlessness, sputum, chest tightness or wheezing) during and immediately after exercise, 5% reported cough during and one hour after exercise, and 10% reported a cough during, immediately after, and one hour after exercise.

Figure 3: Prevalence of athletes reporting exercise-induced cough according to the underlying conditions possibly involved in the etiology of cough.



EIB: Exercise-induced bronchoconstriction

The black bars (+) represent the prevalence of athletes reporting exercise-induced cough who had a positive diagnosis for the various conditions possibly involved in the etiology of cough. The white bars (-) represent the prevalence of athletes reporting exercise-induced cough who had a negative diagnosis.

REFERENCES

- (1) Bougault V, Boulet LP. Airway dysfunction in swimmers. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):402-406.
- (2) Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):397-401.
- (3) Rundell KW. Effect of air pollution on athlete health and performance. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):407-412.
- (4) Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of Sport and Exercise*. 5 ed. USA: Human Kinetics, 2011; P621.
- (5) Kippelen P, Anderson SD. Airway injury during high-level exercise. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):385-390.
- (6) Banner AS, Chausow A, Green J. The tussive effect of hyperpnea with cold air. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(3):362-367.
- (7) Banner AS, Green J, O'Connor M. Relation of respiratory water loss to coughing after exercise. *N Engl J Med* 1984; 311(14):883-886.
- (8) Millqvist E, Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. *Respir Med* 2001; 95(1):19-21.
- (9) Millqvist E, Bende M, Lowhagen O. Sensory hyperreactivity--a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms. *Allergy* 1998; 53(12):1208-1212.
- (10) Piper P, Vane J. The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 180:363-385.
- (11) Coleridge HM, Coleridge JC, Ginzler KH et al. Stimulation of 'irritant' receptors and afferent C-fibres in the lungs by prostaglandins. *Nature* 1976; 264(5585):451-453.
- (12) Delacourt C. [Physiopathology of the cough]. *Arch Pediatr* 2001; 8 Suppl 3:600-602.
- (13) Carlsen KH. Sports in extreme conditions: the impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. *Br J Sports Med* 2012; 46(11):796-799.
- (14) Heir T. Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and control subjects. *Scand J Med Sci Sports* 1994; 4(2):134-139.
- (15) Katz RM, Siegel SC, Rachelefsky GS. Chronic cough in athletes. *Clin Rev Allergy* 1988; 6(4):431-441.
- (16) Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):1S-23S.
- (17) Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med* 2002; 32(9):583-600.
- (18) Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L et al. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(4):732-737.
- (19) Weiler JM, Ryan EJ, III. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(2):267-271.

- (20) Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971; 26(4):396-401.
- (21) Heir T, Larsen S. The influence of training intensity, airway infections and environmental conditions on seasonal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 1995; 5(3):152-159.
- (22) Global Initiative for Asthma. GINA report: global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf [Accessed date : 22-11-2012].
- (23) Bousquet J, Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 Suppl):S147-S334.
- (24) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86:8-160.
- (25) Randolph CC. Allergic rhinitis and asthma in the athlete. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(2):104-109.
- (26) Garnier M, Delamare V, Delamare T. Dictionnaire illustré des termes de médecine. 29 ed. Maloine, 2006; P1048.
- (27) Boulet LP. Cough and upper airway disorders in elite athletes: a critical review. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):417-421.
- (28) Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114(2 Suppl Managing):133S-181S.
- (29) Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. *Sports Med* 1993; 15(4):242-257.
- (30) Halvorsen FA, Lyng J, Glomsaker T et al. Gastrointestinal disturbances in marathon runners. *Br J Sports Med* 1990; 24(4):266-268.
- (31) Moses FM. The effect of exercise on the gastrointestinal tract. *Sports Med* 1990; 9(3):159-172.
- (32) de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(5):533-538.
- (33) Viola TA. Evaluation of the athlete with exertional abdominal pain. *Curr Sports Med Rep* 2010; 9(2):106-110.
- (34) Soffer EE, Merchant RK, Duethman G et al. Effect of graded exercise on esophageal motility and gastroesophageal reflux in trained athletes. *Dig Dis Sci* 1993; 38(2):220-224.
- (35) Kantsevov SV. Digestive Disorders 2007: Johns Hopkins White Papers. Johns Hopkins Medicine; 1st edition , 2007; P88.
- (36) Simons SM, Kennedy RG. Gastrointestinal problems in runners. *Curr Sports Med Rep* 2004; 3(2):112-116.
- (37) Dicipinigaitis PV. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1):116-124.
- (38) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16(2):274-277.
- (39) Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67(1):18-24.

- (40) American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):1107-1136.
- (41) Gardner RM. Standardization of spirometry: a summary of recommendations from the American Thoracic Society. The 1987 update. *Ann Intern Med* 1988; 108(2):217-220.
- (42) Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(6):725-734.
- (43) Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24(1):27-54.
- (44) Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008; 63(4):387-403.
- (45) Pehl C, Boccali I, Hennig M et al. pH probe positioning for 24-hour pH-metry by manometry or pH step-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(4):375-382.
- (46) Audacity. Audacity software version 1.3.13 (Beta). www.audacity.sourceforge.net/download/beta_windows [Accessed date : 07-03-2012].
- (47) Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):453-459.
- (48) Eveloff JL, Warnock DG. Activation of ion transport systems during cell volume regulation. *Am J Physiol* 1987; 252(1 Pt 2):F1-10.
- (49) Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2):225-235.
- (50) LaVoy EC, McFarlin BK, Simpson RJ. Immune responses to exercising in a cold environment. *Wilderness Environ Med* 2011; 22(4):343-351.
- (51) Cohen A, Belmatoug N. *Coeur et médecine interne*. 1 ed. Paris: Estem, 2002; P3880.
- (52) Turmel J, Bougault V, Boulet LP. Seasonal variations of cough reflex in athletes training in cold air compared to sedentary subjects. 2008.
- (53) Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):80S-94S.
- (54) Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Lung* 2008; 186 Suppl 1:S29-S34.
- (55) Irwin RS, Pratter MR, Holland PS et al. Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984; 85(3):346-352.
- (56) O'Connell F, Thomas VE, Studham JM et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med* 1996; 90(5):279-286.
- (57) Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47(1):25-29.
- (58) Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1):308-317.

CHAPITRE 3

The effect of ipratropium on exercise-induced cough in winter athletes

M. Bordeleau, J. Turmel, L.-P. Boulet

AVANT-PROPOS

To be submitted soon to *British Journal of Sports Medicine*

Title: The effect of ipratropium on exercise-induced cough in winter athletes

Authors: Martine Bordeleau, B.Sc.
Julie Turmel, Ph.D.
Louis-Philippe Boulet, MD

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Institutional affiliation: Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, 2725 chemin Sainte-Foy, Québec, Canada G1V 4G5

Correspondence to: Louis-Philippe Boulet, MD
Institut universitaire de cardiologie
et de pneumologie de Québec
2725, chemin Ste-Foy
Québec, Canada G1V 4G5
Tel.: 418-656-4747
Fax: 418-656-4762

Keywords: Athletes, cold air, cough, ipratropium

Finance: This research was supported by local funds.

Authors' contributions: **MB:** Conception and design of the study, data generation, analysis and interpretation of the data, and preparation of the manuscript.

JT: Conception and design of the study, data generation, analysis and interpretation and critical revision of the manuscript.

LPB: Conception and design of the study, data generation, interpretation of the data, and critical revision of the manuscript.

RÉSUMÉ

Introduction: La toux induite par l'exercice est fréquemment rapportée par les athlètes d'hiver. Ce symptôme n'est pas toujours associé à une hyperréactivité bronchique et/ou à une bronchoconstriction induite par l'exercice. Comme les athlètes ont une prédominance parasympathique après plusieurs années d'entraînement, il est possible que cet état favorise la toux induite par l'exercice. Les objectifs de cette étude étaient de: 1) déterminer si la toux induite par l'exercice chez les athlètes d'hiver est associée à une bronchoconstriction, 2) déterminer si la toux induite par l'exercice peut être diminuée ou éliminée avec l'inhalation d'ipratropium, un anticholinergique.

Méthodes: Lors de deux visites, 22 skieurs de fond (10H: 12F, âge: 17 ± 3 ans, entraînement: 9 ± 2 heures par semaine) ont effectué un exercice en plein air (30 minutes d'échauffement, suivi de 3 minutes de sprint) précédé par l'inhalation d'ipratropium ou d'un placebo. Une spirométrie a été réalisée avant et après l'inhalation de l'ipratropium ou du placebo. L'exercice a ensuite été réalisé, suivi par des mesures du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et de l'enregistrement du nombre de toux 60 minutes après l'exercice. Avant et après l'exercice, la perception de l'intensité de la toux a été évaluée avec une échelle Borg.

Résultats: Onze athlètes (50%) étaient symptomatiques suivant l'exercice (nombre de toux ≥ 5). Il n'y avait pas de corrélation entre la chute maximale du VEMS après l'exercice et le nombre de toux ($r = 0,09$, $p = 0,8$). Le score de perception de l'intensité de la toux (score Borg moyen \pm SD; ipratropium: $1,7 \pm 1,4$ vs placebo: $1,8 \pm 1,2$, $p = 0,9$) et le nombre de toux après l'exercice (nombre moyen de toux \pm SD; ipratropium: 21 ± 24 vs placebo: 22 ± 16 , $p = 0,8$) n'étaient significativement pas différents entre l'ipratropium et le placebo. Cependant, l'ipratropium a diminué le nombre de toux chez 6 athlètes, alors qu'il l'a augmenté chez 5 athlètes. Une différence significative a été observée entre les réponses individuelles à l'ipratropium selon le sexe (différence moyenne en nombre de toux \pm SD, H: 22 ± 24 vs F: -13 ± 19 , $p = 0,02$).

Conclusions: Ces résultats suggèrent que la toux induite par l'exercice n'est pas associée à une bronchoconstriction induite par l'exercice intense en air froid. De plus, l'ipratropium ne semble pas influencer la perception et le nombre de toux après l'exercice chez ces athlètes. Par contre, il semble que certains athlètes répondent à l'ipratropium. Un plus grand nombre d'athlètes symptomatiques permettrait probablement de mieux définir ce phénotype et ainsi cibler les athlètes qui bénéficieraient de ce traitement. Il serait également nécessaire d'évaluer d'autres causes possibles de toux chez ces athlètes.

ABSTRACT

Rationale: Exercise-induced cough (EIC) is frequently reported by winter athletes, but this symptom is not always associated with airway hyperresponsiveness and/or exercise-induced bronchoconstriction. It is possible that athletes are more susceptible to exercise-induced cough due to an increased vagal tone. The aims of this study were: 1) to determine if exercise-induced cough in winter athletes is associated with bronchoconstriction, 2) to determine if exercise-induced cough can be inhibited or reduced with the inhalation of ipratropium, an anticholinergic.

Methods: On two visits, 22 cross-country skiers (10M:12F, age: 17 ± 3 years, training: 9 ± 2 hours per week) performed an outdoor exercise (30-minute warm up, followed by 3-minute sprint), preceded by the inhalation of ipratropium or a placebo. A spirometry was performed at baseline and after inhalation of the ipratropium or the placebo. Exercise was then performed, followed by the taking of measurements for forced expiratory volume in one second (FEV_1) and the recording of the number of coughs until 60 minutes after exercise. Before and after exercise, the perception of cough intensity was evaluated using a Borg scale.

Results: Eleven athletes (50%) were symptomatic following exercise (number of coughs ≥ 5). There was no correlation between the post-exercise maximal percent fall in FEV_1 and the number of coughs ($r=0.09$, $p=0.8$). The perception score for cough intensity (mean Borg score \pm SD; ipratropium: 1.7 ± 1.4 vs placebo: 1.8 ± 1.2 , $p=0.9$) and the number of coughs after exercise (mean number of coughs \pm SD; ipratropium: 21 ± 24 vs placebo: 22 ± 16 , $p=0.8$) were not significantly different between the ipratropium and the placebo. However, ipratropium decreased the number of coughs in 6 of the 11 athletes, whereas it increased the number of coughs in the other 5. A significant difference was observed between the individual responses to ipratropium according to gender (mean difference in cough number \pm SD; M: 22 ± 24 vs F: -13 ± 19 ; $p=0.02$).

Conclusions: These results suggest that exercise-induced cough is not associated with exercise-induced bronchoconstriction during intense outdoor exercise. Ipratropium does not appear to influence the perception and the number of coughs following exercise in these cross-country skiers. However, some athletes seem to demonstrate a positive response to ipratropium. Increasing the number of symptomatic athletes would help better define this possible phenotype in order to target those who may benefit from this medication. Other causes of exercise-induced cough should also be examined.

LIST OF TABLES

Table 1.	Subjects' characteristics	97
Table 2.	Comparison between ipratropium and placebo	98

LIST OF FIGURES

Figure 1.	Correlation between post-exercise maximal percent fall in FEV ₁ and the number of coughs in symptomatic athletes at placebo	99
Figure 2.	Individual responses to ipratropium	100
Figure 3.	Difference in the number of coughs between ipratropium and placebo according to gender.	101

LIST OF ABBREVIATIONS

15-HETE	15-hydroxyeicosatetraenoic acid
ACh	Acetylcholine release
AHR	Airway hyperresponsiveness
CO ₂	Carbon dioxide
EIB	Exercise-induced bronchoconstriction
EIC	Exercise-induced cough
EVH	Eucapnic voluntary hyperpnoea
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second
FVC	Forced vital capacity
GER	Gastroesophageal reflux
LTB ₄	Leukotriene B ₄
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
URI	Upper respiratory tract infection
SP	Substance P

BACKGROUND

Elite athletes, especially endurance athletes such as cross-country skiers, are commonly affected by asthma-like respiratory symptoms¹. These symptoms usually appear after exercise, but they are not always associated with airway hyperresponsiveness (AHR) and/or exercise-induced bronchoconstriction (EIB)²⁻⁴. Heir *et al.* observed that 86% of cross-country skiers mentioned at least one respiratory symptom during exercise and that cough was the most frequently reported one⁵. In addition, Turmel *et al.* demonstrated that cough was more frequently self-reported during the winter season in winter endurance athletes, while cough reflex sensitivity to capsaicin remained unchanged⁶.

Cough is an essential respiratory reflex that leads to the elimination of particles, irritants and mucus excess deposited on the airway mucosa⁷. This respiratory reflex is mediated through the vagal nerve and triggered by mechanical stimuli (such as bronchoconstriction) or chemical irritants (such as inflammatory mediators)⁸. An increased vagal tone has been observed in athletes compared to sedentary non-athletes, as a consequence of many years of intense training⁹. This increase of the parasympathetic tone might therefore explain why a high prevalence of AHR, EIB and/or exercise-induced cough (EIC) is observed in winter endurance athletes. Indeed, Langdeau *et al.*¹⁰ have shown that the sympatho-vagal balance may contribute to the increased AHR, but this influence alone cannot explain the higher prevalence of AHR in athletes. In regard to the role of the sympatho-vagal tone in EIC, there is a lack of data and studies are therefore needed.

The release of acetylcholine from the parasympathetic nerves activates the muscarinic receptors present on airways smooth muscle and on submucosal glands¹¹. Anticholinergic mainly act by blocking the effects of acetylcholine on muscarinic receptors. Surprisingly, few studies have explored their effect on cough sensitivity. Pounsford *et al.* demonstrated the capacity of ipratropium to reduce citric acid-induced cough in asthmatics, but this effect was not found in normal volunteers¹². Holmes *et al.*, for their part, demonstrated the efficiency of 320 mg/day of ipratropium compared to a placebo in relieving cough in subjects with persistent

post-infectious cough¹³. Lowry *et al.* also showed that oxitropium bromide inhibited cough stimulation by ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic and healthy volunteers¹⁴, but not in volunteers with acute viral upper respiratory tract infections (URI)¹⁵. Dicipinigaitis *et al.* also observed that tiotropium effectively inhibited the cough reflex to capsaicin in individuals with an URI (cholinergic tone is increased during respiratory infections)¹⁶. Nevertheless, some also demonstrated a lack of efficiency of anticholinergics in treating cough¹⁷.

Up to now, the mechanisms by which anticholinergic agents could inhibit the cough reflex are still unclear. When activated, muscarinic receptors promote bronchoconstriction, glandular secretion, and blood vessel vasodilation^{11;18}. As there are no muscarinic receptors on airway sensory afferent nerves, it is unlikely that anticholinergic agents act through a direct effect on the cough reflex¹⁸. They may instead exert their effect by different mechanisms than bronchodilation¹⁶. It has been suggested that anticholinergic agents may decrease mucus secretion and then, the sensitivity of cough receptors¹⁶. Moreover, acetylcholine may trigger the release of chemokines, cytokines, and pro-inflammatory eicosanoids such as 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) and prostaglandin E₂ (PGE₂)^{19;20}. Furthermore, Buhling *et al.* have demonstrated the ability of tiotropium to decrease the acetylcholine-mediated release of chemotactic mediators such as leukotriene B₄ (LTB₄), suggesting that anticholinergics may inhibit airway inflammation in asthmatics²¹. Thus, further studies examining the effects of this medication on EIC in winter athletes are needed.

The aims of this study were to determine: 1) if exercise-induced cough in winter athletes is associated with bronchoconstriction; and 2) if exercise-induced cough can be inhibited or reduced by an anticholinergic agent, inhaled ipratropium.

METHODS

Subjects

Data were collected in February and March 2012 at the athletes' training site. Twenty-two elite winter athletes from Canadian national teams and provincial Quebec teams were recruited.

Subjects were aged 15 to 23 years and were all steroid-naïve non-smokers. During the study, athletes were asked not to take short-acting β_2 -agonists 8 hours before testing, long-acting β_2 -agonists 48 hours before testing, and leukotriene receptor antagonists 72 hours before testing. Written informed consent was obtained from each subject and/or their parents or guardians before inclusion in the study. The protocol was approved by our local ethics committee.

Study design

On two randomized visits at one week interval, 22 cross-country skiers performed an outdoor exercise (30-minute warm up, followed by 3-minute sprint), preceded by the inhalation of ipratropium (4 inhalations of 20 mcg) or a placebo. A spirometry was performed at baseline and after inhalation of the ipratropium or the placebo. Following the exercise, maximum percentage fall in forced expiratory volume in one second (FEV_1) was determined to assess the presence of bronchoconstriction, and the number of coughs was recorded for one hour with microphone headsets. Before and after exercise, the perception of cough intensity was evaluated with a modified Borg scale.

Sample size

According to Kelsall et al. 2011, to evaluate the antitussive effect of a drug, we have to achieve a clinically significant decrease in the number of objective cough (35%) in 11 symptomatic athletes (for an alpha of 0.05 and a power of 80%)²².

Spirometry

Following American Thoracic Society specifications²³, FEV_1 and forced vital capacity (FVC) were determined from flow-volume curves performed using American Thoracic Society-approved spirometers (EasyOne™ Spirometer, Medical Technologies, Andover, MA, USA; Micro 5000, Medisoft Belgium, Sorinnes, Namur, Belgium). Predicted values were from Knudson²⁴. The highest of three reproducible measurements (maximum difference of 5% and

200 mL) was used for analysis. Due to technical problems, post-exercise maximal fall in FEV₁ was not measured in 1 symptomatic athlete under placebo.

Perception of cough intensity

A modified Borg scale from 0 to 10 was used to assess the perception of respiratory symptoms intensity (cough, breathlessness, sputum, chest tightness, wheezing) before the exercise test and again 5, 10, 20, 30, 40, 50, and 60 minutes after exercise. To avoid influencing the results, before and during the study, the subjects were not informed that cough was the main parameter recorded but were told that general respiratory responses to exercise before and after an anticholinergic agent or placebo were examined.

Medication

Inhaled ipratropium and placebo were obtained from the *Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec's* pharmacy. The treatments were randomized and administered in a double-blind fashion. The randomization list was randomly determined. The pharmacist was aware of treatment group. The treatments had a similar appearance.

Temperature and humidity measurements

Before each exercise test, ambient temperature and the percentage of relative humidity were measured using a digital display device which included both a thermometer and a hygrometer (Indoor/Outdoor Wireless Thermometer and Hygrometer, BIOS Weather, Thermor, Newmarket, ON, Canada).

Exercise test

At the training site, athletes skied for 30 minutes to warm-up, and this was followed by 3 minutes of sprint (>85% of maximum heart rate monitored by a Polar® watch). This choice of exercise pattern was selected as it is considered the most potent to induce respiratory symptoms. FEV₁ was measured before the exercise and again 5, 10, 30, and 60 minutes after

the exercise test. At each time interval, FEV₁ was measured twice. A third FEV₁ measurement was taken if there was a difference greater than 10% between the two initial measurements. After the test, the highest of the two reproducible values was used to calculate the maximal percent fall in FEV₁. A post-exercise maximal percent fall in FEV₁ of at least 10% from baseline was considered positive for bronchoconstriction.

Cough recording

The number of coughs was recorded for a period of 60 minutes after the exercise using microphone headsets (Stereo Headset with Noise-Canceling Microphone, Dynex™, Richfield, MN, USA). The sound was analyzed with Audacity software (version 1.3.13 Beta)²⁵. Cough counting was performed by two different collaborators blinded to the administered medication.

Statistical analysis

Data were expressed using mean \pm SD or percentage according to the variables' distribution to summarize the clinical characteristics of patients. A mixture distribution was used to compare subjects who received ipratropium first and were then crossed to the placebo with subjects who received the inverse sequence for "perception data" as zero inflated data occurred as well. A cross-over design was defined using a linear predictor, which is a combination of sequence, treatment, and period effect with an additional single random effect linked to subjects. To improve the convergence performance, a linear model with a normal distribution was fitted first on values greater than 0 and the resulting parameter estimates were used as initial values in a subsequent fit of the nonlinear model. When needed, the confounding variables (age, weight, height, gender, FEV₁, FVC, humidity, temperature, and training duration) were validated one at a time. For statistical analyses, none of these variables reached significant effect in results. To understand why the individual responses to ipratropium were so heterogeneous, a binomial test for a one-way table with null proportion fixed at 0.05 was used to determine if the "difference in the number of coughs" between ipratropium and placebo was different according to gender, to the number of years of training, to the number of hours of training per week, and to the diagnosis of asthma, atopy and rhinitis (the diagnosis

was based on medical history). The difference in the number of coughs was evaluated by counting the number of coughs after ipratropium and subtracting it from the number of coughs after placebo. For example, if an athlete coughed once after ipratropium and 38 times after placebo, the difference in the number of coughs would be -37. The results were considered significant with p-values ≤ 0.05 . All analyses were conducted using the statistical package, SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

RESULTS

Subjects' characteristics

The subjects' characteristics are summarized in Table 1. The mean age of the cross-country skiers was 17 ± 3 years. On average, they had trained for 9 ± 3 years, and they trained for a mean of 9 ± 2 hours per week.

Weather conditions

During the study, the mean ambient temperature was $-2.0 \pm 4.5^{\circ}\text{C}$ and the mean percentage of relative humidity was $44.7 \pm 13.6\%$. Confounding variables (temperature and humidity) had no significant effect on the magnitude of post-exercise maximal percent fall in FEV_1 , or on the perception of cough intensity and on the number of coughs.

Cough symptoms

Due to technical problems, cough was not recorded in 6 athletes. Eleven athletes out of 16 (69%) developed a cough following the exercise test. To be considered symptomatic, an athlete had to cough at least 5 times during the hour of recording that followed the test. However, the perception of cough intensity at placebo was very low (mean Borg score \pm SD; placebo: 1.8 ± 1.2).

Exercise-induced bronchoconstriction

None of the athletes had significant exercise-induced bronchoconstriction with ipratropium or with the placebo (Figure 1). In addition to this, no correlation was found between the post-exercise maximal percent fall in FEV₁ and the number of coughs ($r=0.09$, $p=0.8$).

Comparison between ipratropium and the placebo

The post-exercise maximal percent fall in FEV₁, the perception score for cough intensity and the number of coughs after exercise were not significantly different between the ipratropium and the placebo (Table 2). Also, the perception score for breathlessness, sputum, chest tightness and wheezing intensity were not significantly different between the ipratropium and the placebo.

Individual responses to ipratropium

Ipratropium decreased the number of coughs in 6 of the 11 athletes; however, it increased the number of coughs in the other 5 (Figure 2). No significant differences were found between the individual responses to ipratropium and the number of years of training, the number of hours of training per week, and the diagnosis of asthma, atopy, and/or rhinitis ($p>0.05$). However, a significant difference was observed between the individual responses to ipratropium inhalation according to gender (mean difference in the number of coughs \pm SD; Men: 22 ± 24 vs Women: -13 ± 19 ; $p=0.02$) (Figure 3).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study looking at the potential inhibitory effects of an anticholinergic agent on exercise-induced cough in winter athletes. Cross-country skiers frequently report troublesome respiratory symptoms following exercise, and cough is usually the most common symptom reported⁵. In this study, 69% of athletes exhibited significant cough in the hour following exercise field test at the training site.

No association was found between cough and EIB. In fact, no symptomatic athlete showed significant bronchoconstriction. It has been previously reported that more than 35% of winter sport athletes are affected by EIB, the highest prevalence being found in cross-country skiers²⁶.

In this study, low rates of significant EIB may be explained by the low baseline airway responsiveness of subjects and possibly by the warm-up period before exercise (to avoid injuries in these high-level athletes), therefore possibly inducing a refractory period preventing bronchoconstriction. Nevertheless, this certainly does not invalidate our results as a significant number of athletes experienced a post-exercise cough. We cannot exclude, however, that the prevalence of bronchoconstriction-induced cough could have been higher without warm-up and in colder air temperatures. It is also possible that the duration of the sprint (3 minutes) was not sufficient to induce EIB. Indeed, the International Olympic Committee's Medical Commission suggests that exercising at 85% maximum heart rate for a minimum of 6 to 8 minutes is required to induce EIB. In this study, however, the choice of exercise pattern was selected as it is considered the most potent to induce respiratory symptoms.

In this study, the high prevalence of cough after exercise may be explained by other causes than EIB such as rhinitis or gastroesophageal reflux (GER)²⁷. In EIB, cough is mostly related to the bronchospasm reflex and to airway inflammation by the mechanical or chemical activation of cough receptors (C-fibers and rapidly adapting receptors) present in the airways²⁸. Rhinitis-induced cough is related to post-nasal discharge, the inflammation and irritation of airway structures with direct activation of cough receptors (upper airway cough syndrome - UACS)²⁷. The potential activation of cough receptors in athletes with GER includes post-reflux laryngeal irritation and microaspirations of gastric content in the tracheobronchial tree and in the oesophagus, triggering an oeso-tracheobronchial reflex²⁹. But these other causes have not been evaluated in our study.

Ipratropium does not appear to have influenced the perception of cough intensity and the number of coughs following exercise in the cross-country skiers who took part in this study. Moreover, no significant differences were found between the individual responses to

ipratropium and the number of years of training, the number of hours of training per week, or the diagnosis of asthma, atopy, and rhinitis. However, heterogeneity of responses to ipratropium was observed, as women seem to better respond to the anticholinergic agent than men. The mechanisms to explain this difference between genders are unknown. Others have observed that the cough reflex is more sensitive in women than in men. For their part, Fujimura *et al.*³⁰ showed that the enhanced cough sensitivity in women was not due to age, weight, height, or pulmonary function, and furthermore, they found that premenopausal women had a higher cough threshold than postmenopausal women. This suggests that cough sensitivity in women may be due to hormonal factors. Indeed, parasympathetic activity seems predominant in the follicular phase of the menstrual cycle³¹. Moreover, Sympathetic tone is lower in women than in men until the age of 50 years³². Thus, the increased response to ipratropium in female athletes could be explained by the differences in cough reflex sensitivity. Nevertheless, the validity of post-hoc analyzes is questionable due to the small number of participants. More data are needed to confirm this hypothesis and understand the mechanisms.

Davis *et al.* studied the effects of cold air hyperventilation in a population of sled dogs. The authors found a significantly higher accumulation of bronchial intraluminal, 24 hours and 48 hours after a race, compared with sled dogs who had not exercised for 2 weeks³³. Thus, cold air hyperventilation can cause injury to the airways. Indeed, epithelial damage expose nerve endings and can cause tachykinin secretions, such as substance P (SP) which stimulate cough receptors in the airways³⁴. Otsuka *et al.* found that increased plasma SP levels were associated with persistent cough in human subjects³⁵. Moreover, Crimi *et al.* demonstrated that bronchoconstriction induced by SP may be due to cholinergic activation³⁶. To support this, Gallego *et al.* observed that otilonium bromide (an antimuscarinic) significantly inhibited the direct contraction produced by acetylcholine (Ach) and SP in isolated smooth muscle cells from human sigmoid colon³⁷. In our study, we tried to determine if the levels of SP in spontaneous sputum (with the method described by Pin *et al.*³⁸ and modified by Pizzichini and his team³⁹) could be influenced by ipratropium. Unfortunately, only seven of the athletes were able to produce spontaneous sputum (17%). Due to the small number of samples, analysis by specific enzyme immunoassays kits was not performed. Therefore, to characterize neurogenic inflammation in future studies, we suggest the use of techniques with a higher success rate

such as the analysis of biomarkers in exhaled breath condensate (EBC) or by olfactometry. However, measurement of neurogenic mediators using these methodologies remains to be validated.

CONCLUSION

These results suggest that EIC in winter athletes is not associated with bronchoconstriction during intense outdoor exercise. Globally, ipratropium does not appear to have influenced the perception of cough intensity and the number of coughs following exercise in the cross-country skiers who took part in this study. However, there seems to be heterogeneity of responses to ipratropium in the form of a dual pattern (improvement vs. worsening), which requires further studies in order to possibly target athletes who will benefit from the use of ipratropium in preventing EIC. In future studies, it would be interesting to quantify cough during exercise. Other causes of cough such as rhinitis and gastroesophageal reflux should also be evaluated.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Mr. Lynn Atton for his technical help, Mr. Serge Simard for his help with the statistical analysis, Mrs. Hélène Villeneuve, Mrs. Francine Deschesnes, Mrs. Joanne Milot, Mrs. Johane Lepage, Mrs. Myl  ne Bertrand, Mrs. Genevi  ve Lortie and Mr. Gabriel Pépin for their help with the data generation, Mr. Bruce Doucet for the correction of the manuscript, Mrs. Marie-Eve Boulay and Mr. Philippe Prince for their help with the data generation and interpretation and their help with the critical revision of the manuscript.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

Table 1: Subjects' characteristics.

Variables	Athletes (n=22)
Age (years)	17 ± 3
Body mass index (kg/m ²)	22 ± 2
Men : Women	10:12
Baseline FEV ₁ (L)	3.7 ± 0.4
Baseline FEV ₁ (% predicted)	110 ± 9
Baseline FVC (L)	4.1 ± 0.6
Baseline FVC (% predicted)	106 ± 6
Hours of training per week	9 ± 2
Years of training in cross-country skiing	9 ± 3

FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second.

FVC: Forced vital capacity.

Data were expressed using mean ± SD unless otherwise stated.

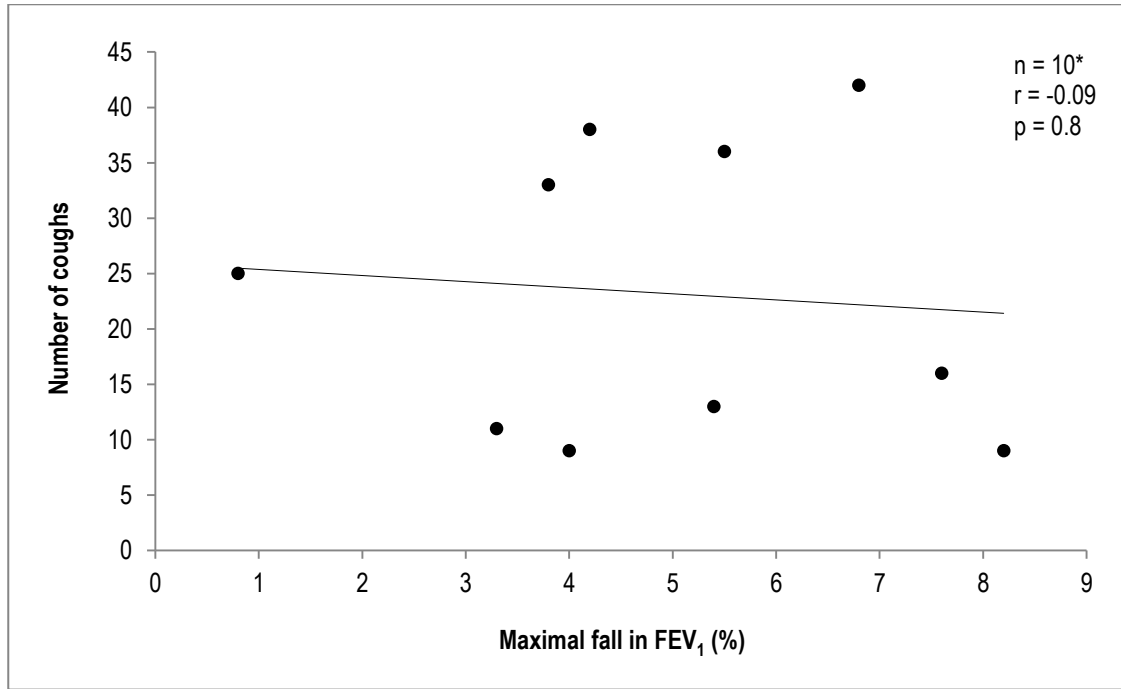
Table 2: Comparison between ipratropium and placebo for the FEV₁ maximal fall, the number and the intensity of cough post-exercise.

Variables (post-exercise)	n	Ipratropium	Placebo	p-value
Maximal fall in FEV ₁ (%)	22	4.2 ± 4.1	6.1 ± 5.6	0.29
Perception of cough intensity (Borg maximum score)	22	1.7 ± 1.4	1.8 ± 1.2	0.94
Number of coughs in symptomatic athletes	11	22.1 ± 16	21.2 ± 24	0.83

FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second.

Data were expressed using mean ± SD unless otherwise stated.

Figure 1: Correlation between post-exercise maximal percent fall in FEV₁ and the number of coughs in symptomatic athletes under placebo.



*Due to technical problems, post-exercise maximal fall in FEV₁ was not measured in 1 symptomatic athlete.

Figure 2: Individual responses to ipratropium inhalation post-exercise.

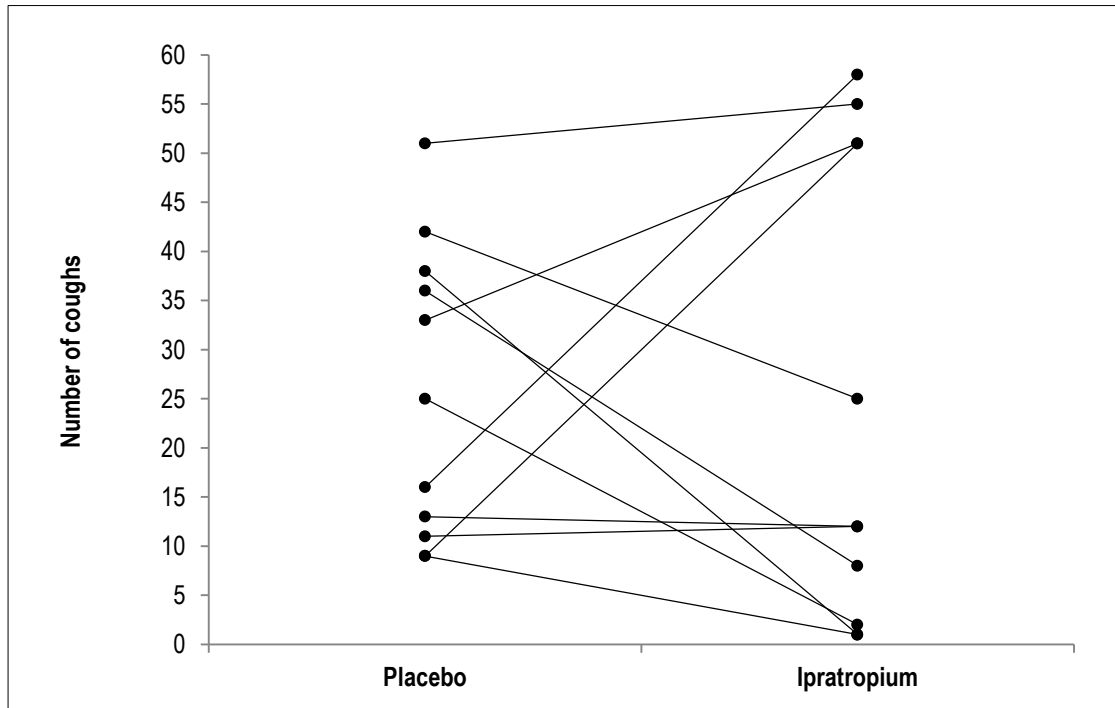
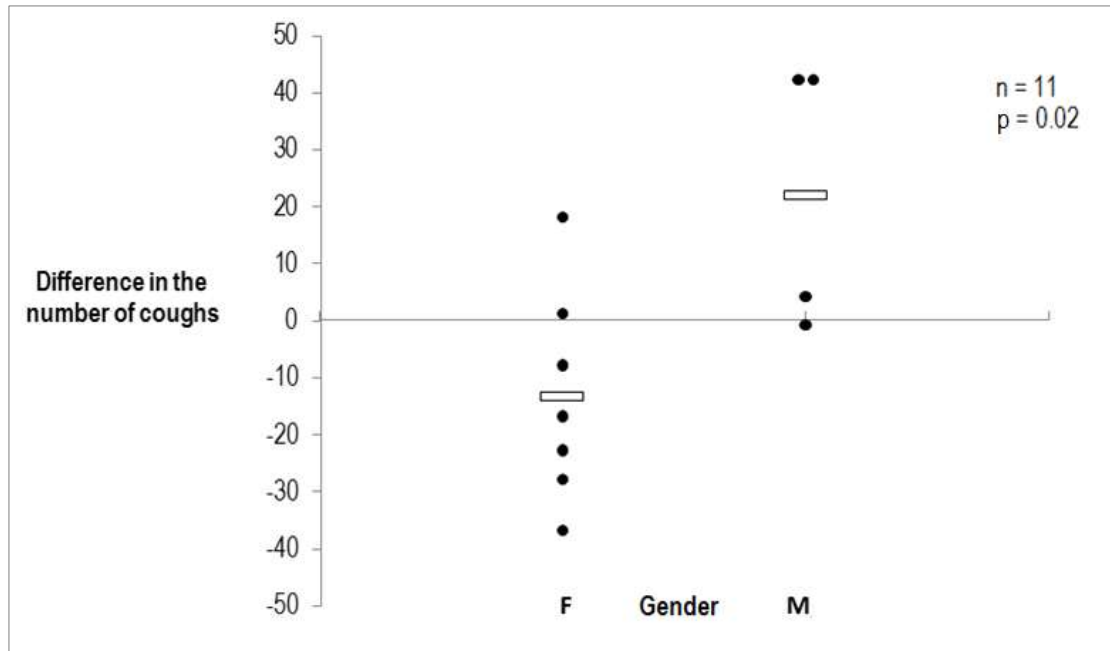


Figure 3: Difference in the number of coughs between ipratropium and placebo according to gender.



F: Female

M: Male

Empty rectangles represent the average of the difference in the number of coughs.

REFERENCES

- (1) Boulet LP. Cough and upper airway disorders in elite athletes: a critical review. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):417-421.
- (2) Rundell KW, Spiering BA, Evans TM et al. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(3):405-410.
- (3) Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M et al. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6):2086-2091.
- (4) Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM et al. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):1479-1484.
- (5) Heir T. Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and control subjects. *Scand J Med Sci Sports* 1994; 4(2):134-139.
- (6) Turmel J, Bougault V, Boulet LP. Seasonal variations of cough reflex sensitivity in elite athletes training in cold air environment. *Cough* 2012; 8(1):2.
- (7) Chung KF. Drugs to suppress cough. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14(1):19-27.
- (8) Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8(7):1193-1202.
- (9) Goldsmith RL, Bigger JT, Jr., Steinman RC et al. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(3):552-558.
- (10) Langdeau JB, Turcotte H, Desagne P et al. Influence of sympatho-vagal balance on airway responsiveness in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83(4 -5):370-375.
- (11) Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD. Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1(3):223-229.
- (12) Pounsford JC, Birch MJ, Saunders KB. Effect of bronchodilators on the cough response to inhaled citric acid in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1985; 40(9):662-667.
- (13) Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med* 1992; 86(5):425-429.
- (14) Lowry R, Wood A, Johnson T et al. Antitussive properties of inhaled bronchodilators on induced cough. *Chest* 1988; 93(6):1186-1189.
- (15) Lowry R, Wood A, Higenbottam T. The effect of anticholinergic bronchodilator therapy on cough during upper respiratory tract infections. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37(2):187-191.
- (16) Dicipinigaitis PV, Spinner L, Santhyadka G et al. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. *Lung* 2008; 186(6):369-374.
- (17) Chang AB, McKean M, Morris P. Inhaled anti-cholinergics for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD004358.
- (18) Bateman ED, Rennard S, Barnes PJ et al. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(6):533-542.

- (19) Gosens R, Zaagsma J, Meurs H et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res* 2006; 7:73.
- (20) Salari H, Chan-Yeung M. Release of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) and prostaglandin E2 (PGE2) by cultured human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989; 1(3):245-250.
- (21) Buhling F, Lieder N, Kuhlmann UC et al. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. *Respir Med* 2007; 101(11):2386-2394.
- (22) Kelsall A, Houghton LA, Jones H et al. A novel approach to studying the relationship between subjective and objective measures of cough. *Chest* 2011; 139(3):569-575.
- (23) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):1107-1136.
- (24) Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(6):725-734.
- (25) Audacity. Audacity software version 1.3.13 (Beta). www.audacity.sourceforge.net/download/beta_windows [Accessed date : 07-03-2012].
- (26) Ogston J, Butcher JD. A sport-specific protocol for diagnosing exercise-induced asthma in cross-country skiers. *Clin J Sport Med* 2002; 12(5):291-295.
- (27) Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):1S-23S.
- (28) Delacourt C. [Physiopathology of the cough]. *Arch Pediatr* 2001; 8 Suppl 3:600-602.
- (29) Dicipinigitis PV. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1):116-124.
- (30) Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y et al. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J* 1996; 9(8):1624-1626.
- (31) Sato N, Miyake S, Akatsu J et al. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med* 1995; 57(4):331-335.
- (32) Carter JB, Banister EW, Blaber AP. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8):1333-1340.
- (33) Davis MS, McKiernan B, McCullough S et al. Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6):878-882.
- (34) Naline E, Devillier P, Drapeau G et al. Characterization of neurokinin effects and receptor selectivity in human isolated bronchi. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(3):679-686.
- (35) Otsuka K, Niimi A, Matsumoto H et al. Plasma substance P levels in patients with persistent cough. *Respiration* 2011; 82(5):431-438.
- (36) Crimi N, Palermo F, Oliveri R et al. Influence of antihistamine (astemizole) and anticholinergic drugs (ipratropium bromide) on bronchoconstriction induced by substance P. *Ann Allergy* 1990; 65(2):115-120.
- (37) Gallego D, Auli M, Aleu J et al. Effect of otilonium bromide on contractile patterns in the human sigmoid colon. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(6):e180-e191.
- (38) Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47(1):25-29.

- (39) Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1):308-317

CONCLUSION GÉNÉRALE

En résumé, les problèmes respiratoires sont fréquents chez les athlètes d'endurance s'entraînant pendant la saison hivernale. Les mécanismes sous-tendant les symptômes post-exercice tels la toux chez ces athlètes sont encore à élucider et des modes de prévention et de traitement de ces problèmes sont à identifier. À cet effet, ce mémoire a permis d'étudier les causes directes et indirectes de la toux induite par l'exercice associée à l'hyperpnée prolongée et régulière d'air froid et sec.

Dans une première étude, la caractérisation d'athlètes de ski de fond rapportant une toux induite par l'exercice a permis de démontrer que malgré une prévalence élevée, l'asthme, la rhinite et l'atopie ne semblent pas être les seuls facteurs impliqués dans la toux induite par l'exercice. De plus, les résultats suggèrent que cette toux n'est pas causée par le reflux acide gastro-œsophagien ou associée à une bronchoconstriction.

Dans la seconde étude, les résultats obtenus démontrent que l'inhalation d'ipratropium n'influçait pas significativement la perception de l'intensité de la toux et le nombre de toux après l'exercice. De plus, l'analyse de la réponse individuelle à l'ipratropium, suggère que les femmes démontrent une plus grande sensibilité à cet agent anticholinergique, car le nombre de toux après l'exercice était diminué contrairement aux hommes. Néanmoins, d'autres études devront être réalisées à partir de cohortes plus importantes d'athlètes symptomatiques afin de confirmer ces observations. En effet, l'évaluation d'un plus grand nombre d'athlètes symptomatiques permettrait probablement de mieux définir ce phénotype et ainsi cibler les athlètes qui bénéficieraient de ce traitement. Il serait également nécessaire d'évaluer d'autres causes possibles de toux chez ces athlètes.

Par exemple, le reflux non-acide, ainsi que les conséquences des infections respiratoires récurrentes reste à être étudié. De futures études pourront mieux caractériser le rôle de l'inflammation neurogénique retrouvée chez l'athlète d'air froid via des techniques ayant une faisabilité plus accrue que l'analyse d'expectoration induite ou spontanée. Entre autres,

l'olfactométrie ou l'analyse de biomarqueurs dans le condensat de l'air expiré sont des techniques plus facile et rapides à réaliser que l'expectoration induites ou spontanée. Néanmoins, leur utilisation pour l'identification de biomarqueurs de l'inflammation neurogénique et post-infectieuse demeurent imprécises et nécessitent d'être validées. Par ailleurs, il serait intéressant de mieux quantifier le nombre de toux pendant l'exercice.

Il est clair que l'entraînement en air froid peut causer une toux incommode qui peut influencer les performances athlétiques. Toutefois, les connaissances actuelles sur le développement de la toux chez l'athlète demeurent incomplètes et d'autres études demeurent nécessaires. Finalement, afin de réduire les impacts possibles de l'entraînement en air froid, des stratégies pharmacologiques (pour traiter l'asthme, la rhinite, l'atopie, etc.) et non-pharmacologiques (éducation, suivi clinique, préventions contre les conditions environnementales et infections respiratoires, etc.) ont été proposées dans ce mémoire à l'intention des athlètes, entraîneurs et des médecins.

RÉFÉRENCES

- (1) Bougault V, Boulet LP. Airway dysfunction in swimmers. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):402-406.
- (2) Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):397-401.
- (3) Rundell KW. Effect of air pollution on athlete health and performance. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):407-412.
- (4) Carlsen KH. Sports in extreme conditions: the impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. *Br J Sports Med* 2012; 46(11):796-799.
- (5) Engebretsen L, Steffen K, Alonso JM et al. Sports injuries and illnesses during the Winter Olympic Games 2010. *Br J Sports Med* 2010; 44(11):772-780.
- (6) Sacha JJ, Quinn JM. The environment, the airway, and the athlete. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(2):81-87.
- (7) Saibene F, Mogroni P, Lafortuna CL et al. Oronasal breathing during exercise. *Pflugers Arch* 1978; 378(1):65-69.
- (8) Niinimaa V, Cole P, Mintz S et al. The switching point from nasal to oronasal breathing. *Respir Physiol* 1980; 42(1):61-71.
- (9) Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of Sport and Exercise*. 5 ed. USA: Human Kinetics, 2011; P621.
- (10) Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD et al. Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med* 2012; 46(7):471-476.
- (11) Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):444-452.
- (12) Deal EC, Jr., McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr. et al. Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46(3):476-483.
- (13) Jaeger JJ, Deal EC, Jr., Roberts DE et al. Cold air inhalation and esophageal temperature in exercising humans. *Med Sci Sports Exerc* 1980; 12(5):365-369.
- (14) McFadden ER, Jr., Nelson JA, Skowronski ME et al. Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1):221-226.
- (15) Muza SR, Young AJ, Sawka MN et al. Respiratory and cardiovascular responses to cold stress following repeated cold water immersion. *Undersea Biomed Res* 1988; 15(3):165-178.
- (16) McFadden ER, Jr. Exercise-induced asthma. Assessment of current etiologic concepts. *Chest* 1987; 91(6 Suppl):151S-157S.
- (17) Cohen A, Belmatoug N. *Coeur et médecine interne*. 1 ed. Paris: Estem, 2002; P3880.
- (18) Huchon G. *Pneumologie: pour le clinicien*. Paris: Elsevier Masson, 2001; P383.
- (19) Gilbert IA, McFadden ER, Jr. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1992; 90(3):699-704.
- (20) Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):453-459.

- (21) Eveloff JL, Warnock DG. Activation of ion transport systems during cell volume regulation. *Am J Physiol* 1987; 252(1 Pt 2):F1-10.
- (22) Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2):225-235.
- (23) Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):419-428.
- (24) Wikipedia. Relative humidity. http://en.wikipedia.org/wiki/Relative_humidity [Accessed date : 14-11-2012].
- (25) Kippelen P, Anderson SD. Airway injury during high-level exercise. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):385-390.
- (26) Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6):1233-1244.
- (27) Piper P, Vane J. The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 180:363-385.
- (28) Coleridge HM, Coleridge JC, Ginzler KH et al. Stimulation of 'irritant' receptors and afferent C-fibres in the lungs by prostaglandins. *Nature* 1976; 264(5585):451-453.
- (29) Turmel J, Bougault V, Boulet LP. Seasonal variations of cough reflex sensitivity in elite athletes training in cold air environment. *Cough* 2012; 8(1):2.
- (30) Bolger C, Tufvesson E, Sue-Chu M et al. Hyperpnea-induced bronchoconstriction and urinary CC16 levels in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(7):1207-1213.
- (31) Blomberg A, Mudway I, Svensson M et al. Clara cell protein as a biomarker for ozone-induced lung injury in humans. *Eur Respir J* 2003; 22(6):883-888.
- (32) Van Citters RL, Franklin DL. Cardiovascular performance of Alaska sled dogs during exercise. *Circ Res* 1969; 24(1):33-42.
- (33) Phillips CJ, Coppinger RP, Schimel DS. Hyperthermia in running sled dogs. *J Appl Physiol* 1981; 51(1):135-142.
- (34) Davis MS, McKiernan B, McCullough S et al. Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6):878-882.
- (35) Richard F, Villeneuve C. *Vivre les changements climatiques: réagir pour l'avenir*. 3 ed. Multimondes, 2007; P486.
- (36) Rundell KW, Caviston R, Hollenbach AM et al. Vehicular air pollution, playgrounds, and youth athletic fields. *Inhal Toxicol* 2006; 18(8):541-547.
- (37) Williams C. Environmental factors affecting elite young athletes. *Med Sport Sci* 2011; 56:150-170.
- (38) Dockery DW, Pope CA, III. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994; 15:107-132.
- (39) Cutrufello PT, Smoliga JM, Rundell KW. Small things make a big difference: particulate matter and exercise. *Sports Med* 2012; 42(12):1041-1058.
- (40) Larsson BM, Sehlstedt M, Grunewald J et al. Road tunnel air pollution induces bronchoalveolar inflammation in healthy subjects. *Eur Respir J* 2007; 29(4):699-705.
- (41) Campen MJ, Lund AK, Doyle-Eisele ML et al. A comparison of vascular effects from complex and individual air pollutants indicates a role for monoxide gases and volatile hydrocarbons. *Environ Health Perspect* 2010; 118(7):921-927.
- (42) Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM et al. Bronchoconstriction provoked by exercise in a high-particulate-matter environment is attenuated by montelukast. *Inhal Toxicol* 2005; 17(2):99-105.

- (43) Florida-James G, Donaldson K, Stone V. Athens 2004: the pollution climate and athletic performance. *J Sports Sci* 2004; 22(10):967-980.
- (44) Zielinski H, Mudway IS, Berube KA et al. Modeling the interactions of particulates with epithelial lining fluid antioxidants. *Am J Physiol* 1999; 277(4 Pt 1):L719-L726.
- (45) Rundell KW, Caviston R. Ultrafine and fine particulate matter inhalation decreases exercise performance in healthy subjects. *J Strength Cond Res* 2008; 22(1):2-5.
- (46) Marr LC, Ely MR. Effect of air pollution on marathon running performance. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(3):585-591.
- (47) Cutrufello PT, Rundell KW, Smoliga JM et al. Inhaled whole exhaust and its effect on exercise performance and vascular function. *Inhal Toxicol* 2011; 23(11):658-667.
- (48) Rundell KW, Slee JB, Caviston R et al. Decreased lung function after inhalation of ultrafine and fine particulate matter during exercise is related to decreased total nitrate in exhaled breath condensate. *Inhal Toxicol* 2008; 20(1):1-9.
- (49) Horstman D, Roger LJ, Kehrl H et al. Airway sensitivity of asthmatics to sulfur dioxide. *Toxicol Ind Health* 1986; 2(3):289-298.
- (50) Sandstrom T, Stjernberg N, Eklund A et al. Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose-response study. *Eur Respir J* 1991; 4(3):332-339.
- (51) Bauer MA, Utell MJ, Morrow PE et al. Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(6):1203-1208.
- (52) Nurkiewicz TR, Porter DW, Barger M et al. Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure. *Environ Health Perspect* 2006; 114(3):412-419.
- (53) Rundell KW, Hoffman JR, Caviston R et al. Inhalation of ultrafine and fine particulate matter disrupts systemic vascular function. *Inhal Toxicol* 2007; 19(2):133-140.
- (54) Karjalainen J, Lindqvist A, Laitinen LA. Seasonal variability of exercise-induced asthma especially outdoors. Effect of birch pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 1989; 19(3):273-278.
- (55) Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med* 1998; 32(2):125-129.
- (56) Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; 61(1):111-118.
- (57) Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2):221-228.
- (58) Muranaka M, Suzuki S, Koizumi K et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77(4):616-623.
- (59) Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T et al. Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1):36-42.
- (60) Salvi S, Blomberg A, Rudell B et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3):702-709.

- (61) Kobayashi T, Ikeue T, Ikeda A. Four-week exposure to diesel exhaust induces nasal mucosal hyperresponsiveness to histamine in guinea pigs. *Toxicol Sci* 1998; 45(1):106-112.
- (62) Diaz-Sanchez D, Penichet-Garcia M, Saxon A. Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6):1140-1146.
- (63) Larsson K, Tornling G, Gavhed D et al. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J* 1998; 12(4):825-830.
- (64) Davis MS, Williams CC, Meinkoth JH et al. Influx of neutrophils and persistence of cytokine expression in airways of horses after performing exercise while breathing cold air. *Am J Vet Res* 2007; 68(2):185-189.
- (65) Davis MS, Schofield B, Freed AN. Repeated peripheral airway hyperpnea causes inflammation and remodeling in dogs. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(4):608-616.
- (66) Bougault V, Turmel J, St-Laurent J et al. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J* 2009; 33(4):740-746.
- (67) Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M et al. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6):2086-2091.
- (68) Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5(2):116-122.
- (69) Chimenti L, Morici G, Paterno A et al. Endurance training damages small airway epithelium in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(5):442-449.
- (70) Sue-Chu M, Karjalainen EM, Altraja A et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(2):597-601.
- (71) Verges S, Flore P, Blanche MP et al. A 10-year follow-up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers--athletes and bronchial dysfunctions. *Scand J Med Sci Sports* 2004; 14(6):381-387.
- (72) Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40.
- (73) Langdeau JB, Turcotte H, Desagne P et al. Influence of sympatho-vagal balance on airway responsiveness in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83(4-5):370-375.
- (74) Solter M, Brkic K, Petek M et al. Thyroid hormone economy in response to extreme cold exposure in healthy factory workers. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(1):168-172.
- (75) Houben H, Thien T, Wijnands G et al. Effects of cold exposure on blood pressure, heart rate and forearm blood flow in normotensives during selective and non-selective beta-adrenoceptor blockade. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14(6):867-870.
- (76) Hiramatsu K, Yamada T, Katakura M. Acute effects of cold on blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines and adrenal steroids in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984; 11(2):171-179.

- (77) Therminarias A, Flore P, Oddou-Chirpaz MF et al. Influence of cold exposure on blood lactate response during incremental exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989; 58(4):411-418.
- (78) Izawa S, Kim K, Akimoto T et al. Effects of cold environment exposure and cold acclimatization on exercise-induced salivary cortisol response. *Wilderness Environ Med* 2009; 20(3):239-243.
- (79) Dolny DG, Lemon PW. Effect of ambient temperature on protein breakdown during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1988; 64(2):550-555.
- (80) Warren JB. A comparison of the bronchodilator and vasopressor effects of exercise levels of adrenaline in Man. *Clinical Science* 1983; 64(5):475-479.
- (81) Gotshall RW. Airway response during exercise and hyperpnoea in non-asthmatic and asthmatic individuals. *Sports Med* 2006; 36(6):513-527.
- (82) Goldsmith RL, Bigger JT, Jr., Steinman RC et al. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(3):552-558.
- (83) Filipe JA, Falcao-Reis F, Castro-Correia J et al. Assessment of autonomic function in high level athletes by pupillometry. *Auton Neurosci* 2003; 104(1):66-72.
- (84) Barnes PJ. Cholinergic control of airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(4 Pt 2):S42-S45.
- (85) Larsson K, Ohlsen P, Larsson L et al. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ* 1993; 307(6915):1326-1329.
- (86) Sue-Chu M, Larsson L, Bjermer L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: differences between Norway and Sweden. *Respir Med* 1996; 90(2):99-105.
- (87) Melillo E, Woolley KL, Manning PJ et al. Effect of inhaled PGE2 on exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5):1138-1141.
- (88) Walters EH, Bevan C, Parrish RW et al. Time-dependent effect of prostaglandin E2 inhalation on airway responses to bronchoconstrictor agents in normal subjects. *Thorax* 1982; 37(6):438-442.
- (89) Koskela H, Di Sciascio MB, Anderson SD et al. Nasal hyperosmolar challenge with a dry powder of mannitol in patients with allergic rhinitis. Evidence for epithelial cell involvement. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11):1627-1636.
- (90) Baraniuk JN, Ali M, Yuta A et al. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):655-662.
- (91) Lazarowski ER, Tarran R, Grubb BR et al. Nucleotide release provides a mechanism for airway surface liquid homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279(35):36855-36864.
- (92) Greiff L, Andersson M, Erjefalt JS et al. Airway microvascular extravasation and luminal entry of plasma. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23(6):301-306.
- (93) Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5(2):116-122.
- (94) Persson CG, Erjefalt JS, Andersson M et al. Extravasation, lamina propria flooding and luminal entry of bulk plasma exudate in mucosal defence, inflammation and repair. *Pulm Pharmacol* 1996; 9(3):129-139.

- (95) Persson CG, Erjefalt JS, Greiff L et al. Plasma-derived proteins in airway defence, disease and repair of epithelial injury. *Eur Respir J* 1998; 11(4):958-970.
- (96) Naline E, Devillier P, Drapeau G et al. Characterization of neurokinin effects and receptor selectivity in human isolated bronchi. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(3):679-686.
- (97) Marek E, Volke J, Muckenhoff K et al. Exercise in cold air and hydrogen peroxide release in exhaled breath condensate. *Adv Exp Med Biol* 2013; 756:169-177.
- (98) Rhoden KJ, Barnes PJ. Effect of hydrogen peroxide on guinea-pig tracheal smooth muscle in vitro: role of cyclo-oxygenase and airway epithelium. *Br J Pharmacol* 1989; 98(1):325-330.
- (99) Kramer K, Rademaker B, Rozendal WH et al. Influence of lipid peroxidation on beta-adrenoceptors. *FEBS Lett* 1986; 198(1):80-84.
- (100) Henricks PA, Nijkamp FP. Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(6):409-420.
- (101) Delpierre S, Fornaris E, Andriantsimahavandy A et al. Asthme à l'effort. *Med Maghreb* 1991; 6 (26):21-23.
- (102) Ishii Y, Kitamura S. Hyperventilation stimulates the release of prostaglandin I₂ and E₂ from lung in humans. *Prostaglandins* 1990; 39(6):685-691.
- (103) Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced refractoriness in asthmatic subjects involves leukotriene and prostaglandin interdependent mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(4 Pt 1):950-954.
- (104) Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3):374-380.
- (105) Holzer K, Anderson SD, Chan HK et al. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):534-537.
- (106) Sue-Chu M, Brannan JD, Anderson SD et al. Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers. *Br J Sports Med* 2010; 44(11):827-832.
- (107) Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA et al. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004; 125(3):909-915.
- (108) Hardy CC, Robinson C, Tattersfield AE et al. The bronchoconstrictor effect of inhaled prostaglandin D₂ in normal and asthmatic men. *N Engl J Med* 1984; 311(4):209-213.
- (109) Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C₄, leukotriene D₄, and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984; 39(7):500-504.
- (110) Haby MM, Anderson SD, Peat JK et al. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994; 7(1):43-49.
- (111) Backer V, Dirksen A, Bach-Mortensen N et al. The distribution of bronchial responsiveness to histamine and exercise in 527 children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(1):68-76.

- (112) Holley AB, Cohee B, Walter RJ et al. Eucapnic voluntary hyperventilation is superior to methacholine challenge testing for detecting airway hyperreactivity in nonathletes. *J Asthma* 2012; 49(6):614-619.
- (113) Boulet LP. Cough and upper airway disorders in elite athletes: a critical review. *Br J Sports Med* 2012; 46(6):417-421.
- (114) Rundell KW, Spiering BA, Evans TM et al. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(3):405-410.
- (115) Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM et al. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):1479-1484.
- (116) Larsson L, Hemmingsson P, Boethius G. Self-reported obstructive airway symptoms are common in young cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 1994; 4(3):124-127.
- (117) Heir T, Oseid S. Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 1994; 4(2):128-133.
- (118) Heir T. Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and control subjects. *Scand J Med Sci Sports* 1994; 4(2):134-139.
- (119) Garnier M, Delamare V, Delamare T. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. 29 ed. Maloine, 2006; P1048.
- (120) Parker S. *Le corps humain*. ERPI, 2008; P137.
- (121) Chung KF. Drugs to suppress cough. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14(1):19-27.
- (122) Moinard J, Manier G. [Physiology of cough]. *Rev Mal Respir* 2000; 17(1):23-28.
- (123) Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. *Respir Physiol* 1998; 114(1):5-15.
- (124) Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28(1):59-70.
- (125) Das RM, Jeffrey PK, Widdicombe JG. The epithelial innervation of the lower respiratory tract of the cat. *J Anat* 1978; 126(Pt 1):123-131.
- (126) Katz RM, Siegel SC, Rachelefsky GS. Chronic cough in athletes. *Clin Rev Allergy* 1988; 6(4):431-441.
- (127) Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):1S-23S.
- (128) Johansson A, Lowhagen O, Millqvist E et al. Capsaicin inhalation test for identification of sensory hyperreactivity. *Respir Med* 2002; 96(9):731-735.
- (129) Millqvist E, Bende M, Lowhagen O. Sensory hyperreactivity--a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms. *Allergy* 1998; 53(12):1208-1212.
- (130) Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):63S-71S.
- (131) Hughes WT. The athlete: an immunocompromised host. *Adv Pediatr Infect Dis* 1997; 13:79-99.
- (132) Barrett B, Locken K, Maberry R et al. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS): a new research instrument for assessing the common cold. *J Fam Pract* 2002; 51(3):265.

- (133) Ekblom B, Ekblom O, Malm C. Infectious episodes before and after a marathon race. *Scand J Med Sci Sports* 2006; 16(4):287-293.
- (134) Spence L, Brown WJ, Pyne DB et al. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(4):577-586.
- (135) Fricker PA. Infectious problems in athletes : an overview. Blackwell Science, 1997; P412.
- (136) LaVoy EC, McFarlin BK, Simpson RJ. Immune responses to exercising in a cold environment. *Wilderness Environ Med* 2011; 22(4):343-351.
- (137) Jansky L, Pospisilova D, Honzova S et al. Immune system of cold-exposed and cold-adapted humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996; 72(5-6):445-450.
- (138) Jurankova E, Jezova D, Vigas M. Central stimulation of hormone release and the proliferative response of lymphocytes in humans. *Mol Chem Neuropathol* 1995; 25(2-3):213-223.
- (139) Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J et al. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology* 1998; 89(5):1133-1140.
- (140) Lackovic V, Borecky L, Vigas M et al. Activation of NK cells in subjects exposed to mild hyper- or hypothermic load. *J Interferon Res* 1988; 8(3):393-402.
- (141) Johnson DG, Hayward JS, Jacobs TP et al. Plasma norepinephrine responses of man in cold water. *J Appl Physiol* 1977; 43(2):216-220.
- (142) Walsh NP, Bishop NC, Blackwell J et al. Salivary IgA response to prolonged exercise in a cold environment in trained cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(10):1632-1637.
- (143) Castellani JW, IK MB, Rhind SG. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(12):2013-2020.
- (144) Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D et al. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol* 1982; 2(3):173-178.
- (145) McFarlin BK, Mitchell JB. Exercise in hot and cold environments: differential effects on leukocyte number and NK cell activity. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74(12):1231-1236.
- (146) Irwin RS, Pratter MR, Holland PS et al. Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984; 85(3):346-352.
- (147) O'Connell F, Thomas VE, Studham JM et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med* 1996; 90(5):279-286.
- (148) Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977; 137(9):1186-1191.
- (149) Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med* 1992; 86(5):425-429.
- (150) Dicipinigaitis PV, Spinner L, Santhyadka G et al. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. *Lung* 2008; 186(6):369-374.
- (151) Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(4):297-304.
- (152) Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD. Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1(3):223-229.
- (153) Bateman ED, Rennard S, Barnes PJ et al. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(6):533-542.

- (154) Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4 ed. The McGraw-Hill Companies, 2008; P2948.
- (155) Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med* 2002; 32(9):583-600.
- (156) Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L et al. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(4):732-737.
- (157) Weiler JM, Ryan EJ, III. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(2):267-271.
- (158) Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971; 26(4):396-401.
- (159) Heir T, Larsen S. The influence of training intensity, airway infections and environmental conditions on seasonal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 1995; 5(3):152-159.
- (160) Global Initiative for Asthma. GINA report: global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf [Accessed date : 22-11-2012].
- (161) Ali Z, Norsk P, Ulrik CS. Mechanisms and management of exercise-induced asthma in elite athletes. *J Asthma* 2012; 49(5):480-486.
- (162) Delacourt C. [Physiopathology of the cough]. *Arch Pediatr* 2001; 8 Suppl 3:600-602.
- (163) Helenius I, Rytila P, Sarna S et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6):962-968.
- (164) Carlsen KH, Hem E, Stensrud T. Asthma in adolescent athletes. *Br J Sports Med* 2011; 45(16):1266-1271.
- (165) Phillips YY, Jaeger JJ, Laube BL et al. Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture. A simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(1):31-35.
- (166) Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR et al. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 1992; 102(2):347-355.
- (167) Roach JM, Hurwitz KM, Argyros GJ et al. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique. Comparison with methacholine inhalation in asthmatics. *Chest* 1994; 105(3):667-672.
- (168) Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM et al. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest* 1995; 108(5):1240-1245.
- (169) Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM et al. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996; 109(6):1520-1524.
- (170) Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24(1):27-54.

- (171) Juniper EF, Cockcroft DW, Hargrave FE. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method : Laboratory Procedure and Standardisation. Canadian Thoracic Society, 1994; P52.
- (172) Boulet LP, Turcotte H, Laprise C et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(1):52-59.
- (173) Bousquet J, Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 Suppl):S147-S334.
- (174) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86:8-160.
- (175) Randolph CC. Allergic rhinitis and asthma in the athlete. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(2):104-109.
- (176) Dijkstra HP, Robson-Ansley P. The prevalence and current opinion of treatment of allergic rhinitis in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(2):103-108.
- (177) Passali D, Damiani V, Passali GC et al. Alterations in rhinosinusal homeostasis in a sportive population: our experience with 106 athletes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(9):502-506.
- (178) Bonini S, Bonini M, Bousquet J et al. Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2006; 61(6):681-692.
- (179) Krouse JH, Altman KW. Rhinogenic laryngitis, cough, and the unified airway. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43(1):111-11x.
- (180) Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3):469-476.
- (181) Tatar M, Plevkova J, Brozmanova M et al. Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(2):121-126.
- (182) Clark M. *Asthma: A Clinician's Guide*. Jones & Bartlett Learning, 2011; P174.
- (183) Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD et al. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79(1):16-24.
- (184) Durham SR, Craddock CF, Cookson WO et al. Increases in airway responsiveness to histamine precede allergen-induced late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(5 Pt 1):764-770.
- (185) National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program; Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf [Accessed date : 20-11-2012].
- (186) Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C et al. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1):301-304.
- (187) Steensberg A, Toft AD, Bruunsgaard H et al. Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cells in the circulation. *J Appl Physiol* 2001; 91(4):1708-1712.
- (188) Lakier SL. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? *Sports Med* 2003; 33(5):347-364.

- (189) Mittal RK. Current concepts of the antireflux barrier. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19(3):501-516.
- (190) Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114(2 Suppl Managing):133S-181S.
- (191) Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. *Sports Med* 1993; 15(4):242-257.
- (192) Halvorsen FA, Lyng J, Glomsaker T et al. Gastrointestinal disturbances in marathon runners. *Br J Sports Med* 1990; 24(4):266-268.
- (193) Moses FM. The effect of exercise on the gastrointestinal tract. *Sports Med* 1990; 9(3):159-172.
- (194) de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(5):533-538.
- (195) Viola TA. Evaluation of the athlete with exertional abdominal pain. *Curr Sports Med Rep* 2010; 9(2):106-110.
- (196) Pauwels A, Blondeau K, Dupont L et al. Cough and gastroesophageal reflux: from the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(2):135-138.
- (197) Dicipinigitis PV. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1):116-124.
- (198) Smith J, Woodcock A, Houghton L. New developments in reflux-associated cough. *Lung* 2010; 188 Suppl 1:S81-S86.
- (199) Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002; 121(4):1132-1140.
- (200) Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Lung* 2008; 186 Suppl 1:S29-S34.
- (201) Storms WW. Review of exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(9):1464-1470.
- (202) Turmel J, Poirier P, Bougault V et al. Cardiorespiratory screening in elite endurance sports athletes: the Québec study. *Phys Sportsmed* 2012; 40(3).
- (203) Fédération Internationale de Ski. International Ski Competition Rules. 2 ed. Switzerland: FIS, 2008; P126.
- (204) Nisar M, Spence DP, West D et al. A mask to modify inspired air temperature and humidity and its effect on exercise induced asthma. *Thorax* 1992; 47(6):446-450.
- (205) Millqvist E, Bake B, Bengtsson U et al. A breathing filter exchanging heat and moisture prevents asthma induced by cold air. *Allergy* 1995; 50(3):225-228.
- (206) Beuther DA, Martin RJ. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 2006; 129(5):1188-1193.
- (207) Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD et al. Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med* 2012; 46(7):471-476.
- (208) Williams C. Environmental factors affecting elite young athletes. *Med Sport Sci* 2011; 56:150-170.
- (209) Lorenc TM, Kernan MT. Lower respiratory infections and potential complications in athletes. *Curr Sports Med Rep* 2006; 5(2):80-86.


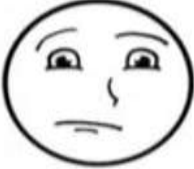


- (210) Friman G, Larsson E, Rolf C. Interaction between infection and exercise with special reference to myocarditis and the increased frequency of sudden deaths among young Swedish orienteers 1979-92. *Scand J Infect Dis Suppl* 1997; 104:41-49.
- (211) Ilback NG, Fohlman J, Friman G. Exercise in coxsackie B3 myocarditis: effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. *Am Heart J* 1989; 117(6):1298-1302.
- (212) Eichner ER. Infection, immunity, and exercise. What to tell patients? *Phys Sportsmed* 1993; 21(1):125.
- (213) Ali Z, Norsk P, Ulrik CS. Mechanisms and management of exercise-induced asthma in elite athletes. *J Asthma* 2012; 49(5):480-486.
- (214) McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr. Exercise-induced airway obstruction. *Annu Rev Physiol* 1983; 45:453-463.
- (215) Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD et al. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med* 2007; 101(8):1770-1778.
- (216) Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA et al. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(10):1181-1189.
- (217) Waterman JJ, Kapur R. Upper gastrointestinal issues in athletes. *Curr Sports Med Rep* 2012; 11(2):99-104.
- (218) Buscail, L., Frexinos, J., and Fourtanier, G. Pathologie de l'oesophage et affections gastro-duodenales. www.medicine.ups-tlse.fr/dcem3/module16/chap%201-Oesogastrique.2008-09.pdf [Accessed date : 13-12-2012].
- (219) Levy DR. La médecine sportive: Partie intégrante de la pratique familiale. *Can Fam Physician* 1982; 28:1060-1063.
- (220) Boulet LP. L'asthme: notions de base, éducation et intervention. Québec: Les Presses de l'Université Laval, 1997; P388.
- (221) Hueston WJ, Mainous AG, III. Acute bronchitis. *Am Fam Physician* 1998; 57(6):1270-1272.
- (222) Loughheed MD, Lemiere C, Dell SD et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum--2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J* 2010; 17(1):15-24.
- (223) WADA. List of Prohibited Substances and Methods. <http://list.wada-ama.org/list/s6-stimulants/#pseudoephedrine> [Accessed date : 17-11-2012].
- (224) Inman MD, O'Byrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1):65-69.
- (225) Weinberger M. Long-acting beta-agonists and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2):251-253.
- (226) Société Canadienne de Thoracologie. 2012 SCT Dépliant: Recommandations sur le diagnostic et la prise en charge de l'asthme des enfants d'âges préscolaire, des enfants et des adultes. www.lignesdirectricesrespiratoires.ca/2012-sct-depliant-asthme [Accessed date : 27-10-2012].
- (227) Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Turner LA et al. Randomized controlled trial of fish oil and montelukast and their combination on airway inflammation and hyperpnea-induced bronchoconstriction. *PLoS One* 2010; 5 (10) e13487.
- (228) Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319(8):486-494.

- (229) Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne. Spiriva. <http://www.e-therapeutics.ca.ezproxy.bibl.ulaval.ca/cps.select.preliminaryFilter.action?simplePreliminaryFilter=tiotropium+monohydrat%C3%A9%2C+bromure+de#> [Accessed date : 2013-03-21].
- (230) AMA - Programme mondial antidopage. Information médicale pour éclairer les décisions des CAUT. www.wada-ama.org/Documents/Science_Medicine/Medical_info_to_support_TUECs/WADA-Medical-info-Asthma-4.0-FR.pdf [Accessed date : 18-12-2012].
- (231) Riesenfeld EP, Sullivan MJ, Thompson-Figueroa JA et al. Inhaled salmeterol and/or fluticasone alters structure/function in a murine model of allergic airways disease. *Respir Res* 2010; 11:22.
- (232) Demnati R, Fraser R, Martin JG et al. Effects of dexamethasone on functional and pathological changes in rat bronchi caused by high acute exposure to chlorine. *Toxicol Sci* 1998; 45(2):242-246.
- (233) Sont JK, Willems LN, Bel EH et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1):1043-1051.
- (234) Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(4 Pt 1):890-899.
- (235) Ward C, Pais M, Bish R et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57(4):309-316.
- (236) Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2 Suppl):S1-84.
- (237) Alaranta A, Alaranta H, Heliovaara M et al. Allergic rhinitis and pharmacological management in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(5):707-711.
- (238) Leggit JC. Evaluation and treatment of GERD and upper GI complaints in athletes. *Curr Sports Med Rep* 2011; 10(2):109-114.
- (239) Galmiche, J. P. and Bruley, S. Le reflux non-acide Association Française de formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/70.pdf [Accessed date : 19-12-2012].

ANNEXES

Annexe A : Échelle de perception des symptômes respiratoires.

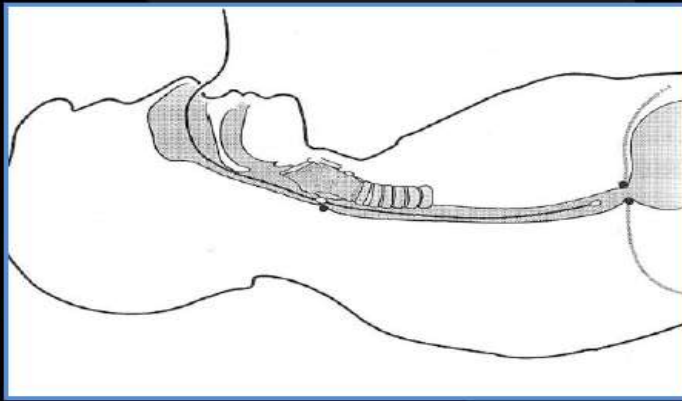
Cette échelle Borg a été utilisée pour évaluer l'intensité des symptômes respiratoires aux chapitres 2 et 3.

SYMPTÔMES RESPIRATOIRES				
Toux	Essoufflement	Oppression	Crachats	Sillements
	0	Rien du tout		
	0,5	Très très léger		
	1	Très léger		
	2	Léger		
	3	Modéré		
	4	Assez sévère		
	5	Sévère		
	6			
	7	Très sévère		
	8			
	9	Très très sévère		
	10	Maximal		

©Martine Bordeleau

pH-métrie gastro-œsophagienne

PAMPHLET EXPLICATIF



Description

La pH-métrie est un examen qui consiste à étudier le reflux gastrique (liquide acide de l'estomac qui remonte dans l'œsophage).

Procédure

Cet examen est réalisé en passant un petit cathéter de 1mm de diamètre, muni d'un capteur d'acidité, par l'une des narines en le faisant glisser jusqu'au bas de l'œsophage. Après avoir noté le pH, il est légèrement remonté.

Le cathéter est finalement fixé sur le nez et la joue à l'aide d'un adhésif. Il est relié à un appareil enregistreur portable gardé pendant environ 4 heures.

Risques

Il n'y a pas de risque comme tel. Vous pouvez cependant ressentir des malaises tels que: irritation de la gorge et/ou du nez, nausées et vomissements causés par l'intolérance du cathéter. Il est très rare qu'une personne ne puisse tolérer le cathéter.

Objectif de l'étude

Déterminer si l'apparition de symptômes respiratoires lors d'un effort intense est causée par une forte acidité dans l'œsophage.

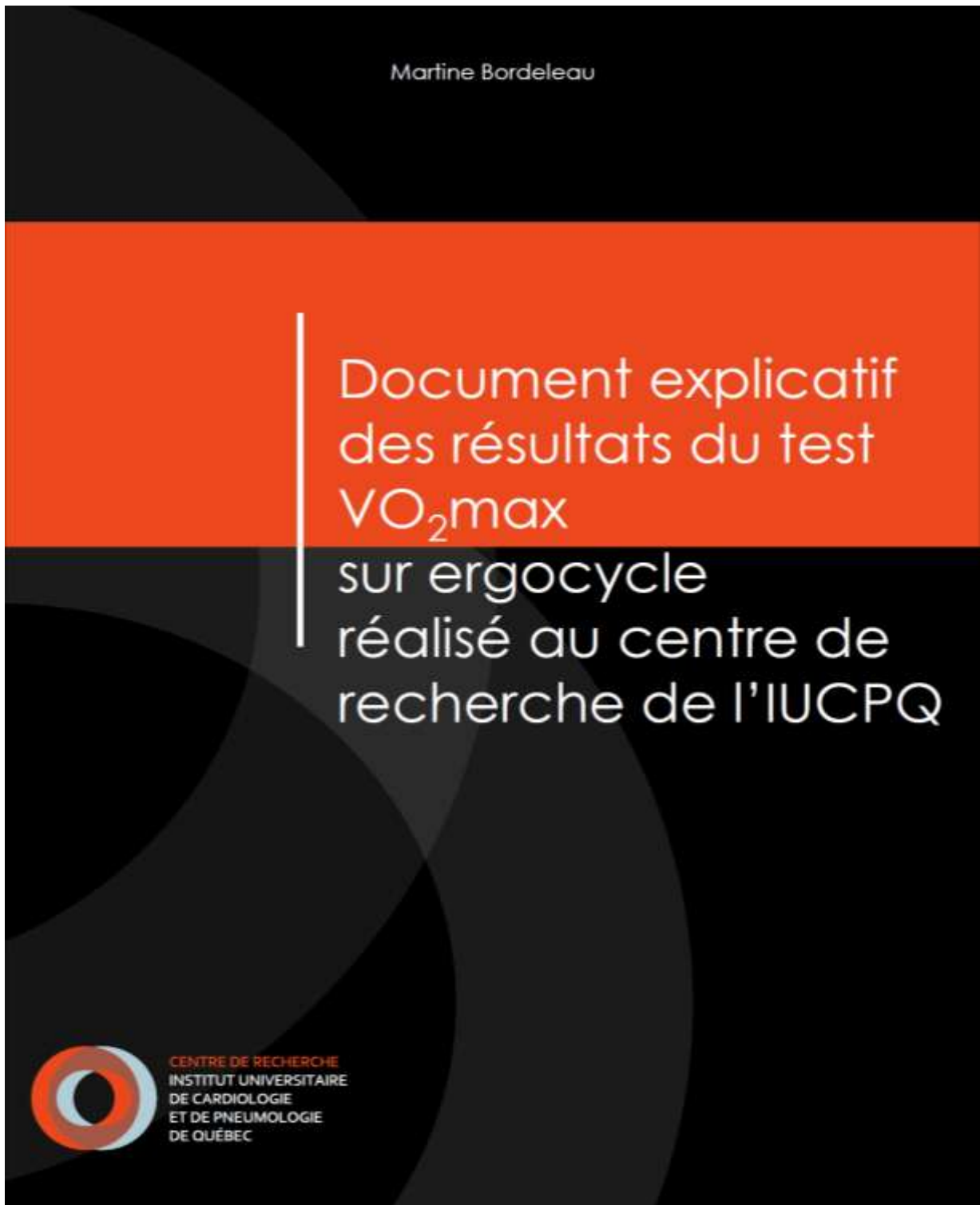
N'hésitez pas à poser des questions si les explications ne sont pas claires.

Annexe B : Document explicatif de la pH-métrie.

Les athlètes ayant accepté de participer au test diagnostique du reflux gastro-oesophagien à l'exercice ont reçu ce document explicatif avant leur visite (chapitre 2).

Annexe C : Document expliquant les résultats de la VO₂max.

Ce document a été remis à tous les athlètes ayant réalisé le test d'effort maximal. Chaque athlète a reçu une version personnalisée en fonction de ces propres résultats.



Définition de la $VO_2\text{max}$

Le test d'effort maximal permet de mesurer la consommation d'oxygène (VO_2), la production de dioxyde de carbone (VCO_2) et la ventilation (VE).

La $VO_2\text{max}$ se décrit comme « L'aptitude maximale de l'individu à capter l'oxygène, à le transporter et à l'utiliser au niveau musculaire ».

On considère souvent la consommation maximale d'oxygène ($VO_2\text{max}$) comme le meilleur indicateur de l'aptitude cardiorespiratoire à l'endurance.



Définition de la $VO_2\text{max}$

Le tableau 1 présente le classement en rang centile de la consommation maximale d'oxygène de milliers d'individus entre 1970 et 2002.



Tableau 1: Rang centile de la consommation maximale d'oxygène ($VO_2\text{max}$) en mL/kg/min

FEMMES					
Rang centile	19 ans et -	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans
90	49,4	49,0	45,8	42,6	37,8
80	45,6	44,2	41,0	39,4	34,6
70	41,7	41,0	39,4	36,2	33,0
60	39,8	39,4	36,2	34,6	31,4
50	38,1	37,8	34,6	33,0	29,9
40	36,7	36,2	33,0	31,4	28,3
30	34,6	33,0	31,4	29,9	26,7
20	33,2	31,4	29,9	28,3	25,1
10	31,1	28,3	26,7	25,1	21,9

HOMMES					
Rang centile	19 ans et -	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans
90	55,9	55,1	52,1	50,6	49,0
80	53,1	52,1	50,6	49,0	44,2
70	49,7	49,0	47,4	45,8	41,0
60	48,2	47,4	44,2	44,2	39,4
50	46,9	44,2	42,6	41,0	37,8
40	44,2	42,6	41,0	39,4	36,2
30	42,6	41,0	39,4	36,2	34,6
20	41,1	37,8	36,2	34,2	31,4
10	38,4	34,6	33,0	31,4	29,9

Tiré de Aerobics Center longitudinal study (ACLS), 1970-2002. The Cooper Institute, Dallas, Tx.

Facteurs influençant la VO₂max



Parmi les paramètres les plus importants influençant la VO₂max, on retrouve le nombre d'années d'entraînement, l'âge, le poids et le sexe.

Le type de sport influence également les valeurs maximales de consommation d'oxygène (tableau 1).

Chez les femmes, les niveaux de VO₂max sont en moyenne 10% inférieurs à ceux des hommes.

Ceci s'explique en raison d'une masse musculaire plus faible et d'un plus bas taux d'hémoglobine diminuant leur capacité à transporter l'oxygène.

De plus, à faible impact, il est possible que le niveau d'anxiété avant le test et le phénomène d'apprentissage puissent influencer les résultats de la VO₂max.

En effet, lorsque l'exercice devient familier, il se peut que le test soit mieux réalisé.

Tableau 1: Comparaison des valeurs de VO₂max en mL/kg/min chez des sédentaires et des athlètes

GROUPE	ÂGE	VO ₂ MAX	
		HOMME	FEMME
Sédentaire	10-19	47-56	38-46
	20-29	43-52	33-42
	30-39	39-48	30-38
	40-49	36-44	26-35
	50-59	34-41	24-33
	60-69	31-38	22-30
Ski de fond	20-28	65-94	60-75
Cyclisme	18-26	62-74	47-57
Course de fond	18-39	60-85	50-75
Basketball	18-30	40-60	43-60
Natation	10-25	50-70	40-60
Hockey	10-30	50-63	-
Patinage de vitesse	18-24	50-70	40-60

Tiré de Physiologie du sport et de l'exercice, 4^e édition

Facteurs influençant la $VO_2\text{max}$

Par ailleurs, de tous les facteurs pouvant intervenir dans les variations de la $VO_2\text{max}$, l'hérédité influence à elle seule de 25% à 50% des résultats.

Les facteurs génétiques sont responsables de la grande variabilité des réponses entre les athlètes pour un même programme d'entraînement.

Entre autre, ce facteur peut expliquer un résultat de $VO_2\text{max}$ relativement élevé chez des individus sans aucun passé d'entraînement en endurance.



Pour une $VO_2\text{max}$ semblable, les athlètes les plus performants seront ceux possédant la plus grande endurance, soit « l'aptitude à maintenir un haut pourcentage du $VO_2\text{max}$ pendant un laps de temps donné ».

METS et prédite de la VO_2 max

Un MET (*metabolic equivalent*) représente 3,5mL d' O_2 /kg/min. Cette consommation d' O_2 constitue le métabolisme de repos.

Si vous lisez ce texte en position assise, vous êtes présentement en état de métabolisme de repos. Votre consommation d' O_2 (ou dépense calorique) correspond alors à 1 MET.

On calcule votre nombre de METS en divisant votre mesure de VO_2 max par 3,5 mL.

Quant à elle, la prédite de la VO_2 max est une valeur théorique qui nous indique ce que vous devriez avoir comme VO_2 max en fonction de votre âge, poids, taille et sexe.

Elle ne prend toutefois pas en compte le niveau d'activité physique. On la compare avec votre valeur réelle obtenue durant l'épreuve physique en laboratoire.



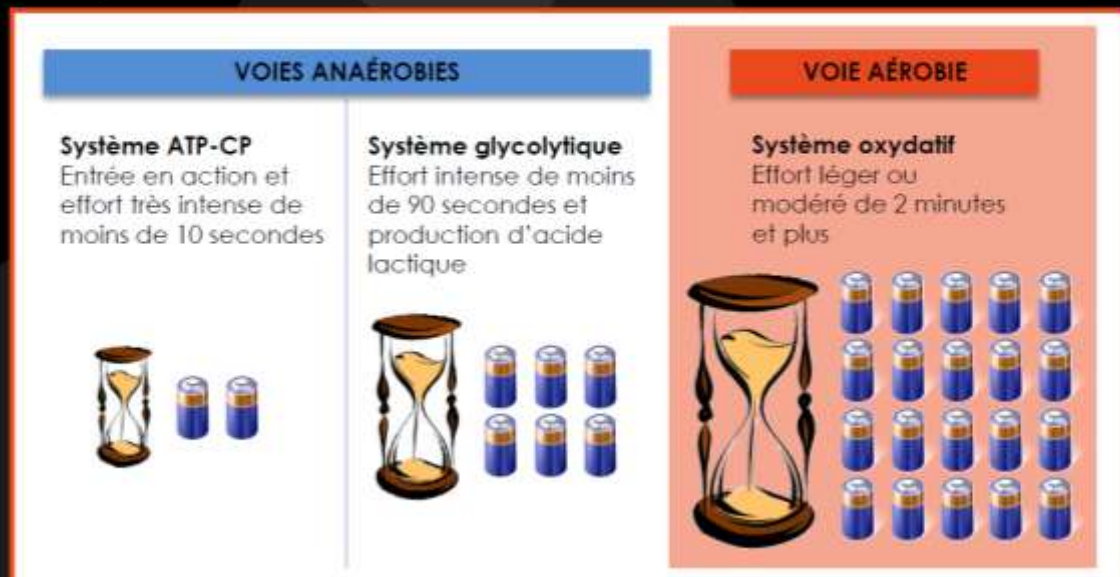
Systèmes producteurs d'énergie

Sur le vélo, plus la charge augmente, plus vos muscles ont besoin d'énergie pour réaliser l'effort que vous leur demandez.

L'adénosine triphosphate (ATP) est une molécule gorgée d'énergie qui se retrouve dans toutes les cellules musculaires. C'est grâce à l'énergie qu'elle libère que les muscles peuvent se contracter.

Le corps compte trois systèmes qui lui permettent d'alimenter les muscles en ATP: le système ATP-CP (CP pour créatine phosphate), le système glycolytique et le système oxydatif.

Les deux premiers systèmes sont anaérobies puisqu'ils renouvellent l'ATP sans oxygène. Ils donnent la force et la rapidité. Le troisième est aérobie puisqu'il produit de l'ATP en présence d'oxygène. C'est ce système qui permet de soutenir un effort pendant plusieurs minutes, voire plusieurs heures.



D'après À vous marques, prêts, santé! , 4^e édition

Systeme ATP-CP

Extrêmement rapide, ce système anaérobie fournit l'énergie de démarrage et lors d'efforts très intenses à partir des réserves d'ATP et de créatine phosphate (CP) instantanément disponibles dans chaque cellule musculaire.

L'ATP mise en réserve permet de maintenir un effort maximal pendant environ 3 secondes.

À mesure que le corps puise dans cette réserve, la CP commence la production de nouvelles molécules d'ATP.



Les muscles contiennent de 3 à 4 fois plus de CP que d'ATP. Ainsi, la CP permet de soutenir de 3 à 4 fois plus longtemps un effort maximal (9 à 15 secondes) que le ferait l'ATP seule.

Systeme glycolytique

En plus des réserves d'ATP-CP, une petite quantité de sucre (le glycogène) est emmagasinée dans les cellules musculaires.

Le système glycolytique utilise, sans apport d'oxygène, ces réserves de sucre pour produire de nouvelles molécules d'ATP. Il permet à l'organisme de fournir un effort intense pendant près de 90 secondes.

En contrepartie, il entraîne la production d'acide lactique : vos muscles d'abord vigoureux deviennent douloureux et tremblotants. L'acidose responsable des courbatures est provoquée par l'accumulation d'acide lactique.



Photo: Pui L. Tam

À partir du départ jusqu'à l'atteinte de votre seuil anaérobie, votre capacité à éliminer l'acide lactique est en équilibre.

Une fois votre seuil atteint, l'acide lactique s'accumule dans vos muscles car sa production dépasse la capacité de votre corps à l'éliminer.

Systeme oxydatif

De son côté, le système oxydatif est considérablement plus lent. En effet, avant d'atteindre le muscle actif, l'oxygène doit parcourir un trajet phénoménalement long de plus de 100 000 km!

Ce délai oblige l'entrée en action du système ATP-CP, et parfois celui du système à glycogène, dès le début de l'effort musculaire.

Néanmoins, lorsque l'oxygène parvient aux cellules musculaires, la production d'ATP devient quasi illimitée.



Photo: Enrico Verwanger

Les courses de ski de fond demandent une grande endurance aérobie. En plus d'améliorer votre capacité à soutenir un effort pendant une longue durée, l'entraînement vous permettra d'augmenter l'efficacité du système oxydatif en augmentant sa capacité à utiliser l'oxygène de votre système oxydatif.

Résultats de votre test VO_2 max

À partir du graphique 1, vous pouvez voir que plus la charge augmente, plus votre consommation d'oxygène et votre production de dioxyde de carbone augmentent.

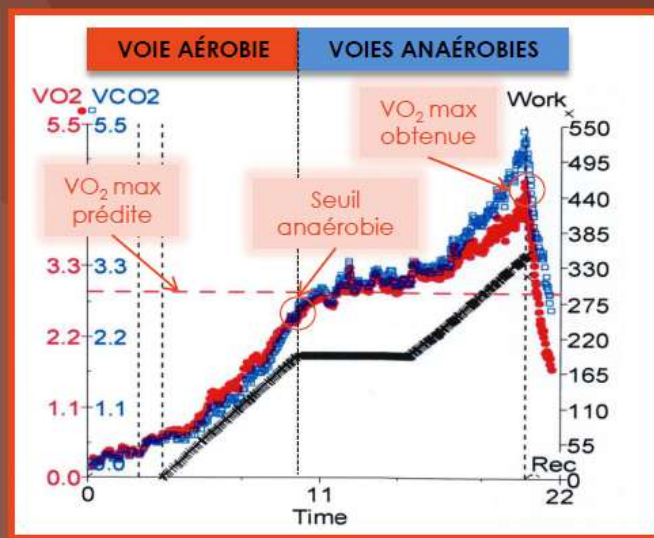
Du début de l'exercice, jusqu'à votre seuil anaérobie (dans votre cas 66% de votre VO_2 max), votre corps emprunte majoritairement la voie aérobie pour fournir l'énergie aux muscles.

Durant cette période, votre demande en oxygène est en équilibre avec votre consommation d'oxygène.

Une fois passé votre seuil anaérobie, la demande en oxygène est plus grande que ce que votre corps est capable de fournir. À ce point, les voies anaérobies sont majoritairement utilisées pour produire l'ATP, déclenchant l'acidose des muscles.

L'entraînement en endurance peut augmenter l'efficacité de la voie aérobie, vous permettant de repousser vers la droite votre seuil. La production d'acide lactique et la fatigue musculaire seront alors retardées.

Graphique 1: Votre production de CO_2 (points bleus), de votre consommation d' O_2 (points rouges) et la charge (points noirs) en fonction du temps.



Résultats de votre test VO₂max

Nom

Technicien

Âge

Date

Poids

Taille

VEMS* prédit (L)	3,90
VEMS* obtenu (L)	4,09
% du VEMS* obtenu par rapport à la valeur prédite	105
VO ₂ max prédite (mL/kg/min)	43,4
VO ₂ max obtenue (mL/kg/min)	66,2
METS prédit	12,4
METS obtenu	18,9
FC au repos / au seuil anaérobie (BPM)	59 / 163,5
FC max prédite (BPM)	205
FC max obtenue (BPM)	202
Ventilation au repos / au seuil anaérobie (L/min)	5,5 / 68,4
Ventilation max prédite (L/min)	153
Ventilation max obtenue (L/min)	160,7
Charge max prédite (Watts)	235
Charge max obtenue (Watts)	348
Temps de test (min:sec)	20:17



*Le VEMS correspond au volume expiratoire maximale en une seconde. C'est le résultat de la spirométrie avant le test. Il indique le volume d'air maximal soufflé dans la première seconde d'une expiration explosive réalisée avec un spiromètre.

Quelques VO_2 max célèbres

Photo: Ivar Haugen



Nom Espen Harald Bjerke

Sport Ski de fond

VO_2 max 96 mL/kg/min

Photo: Anders Wiklund



Nom Bjørn Dæhlie

Sport Ski de fond

VO_2 max 94 mL/kg/min

Photo: Dylan Martinez



Nom Usain Bolt

Sport Sprinteur

VO_2 max 85 mL/kg/min

Mot de la fin

En résumé, la VO_2 max est considérée comme le meilleur indicateur de l'aptitude cardiorespiratoire à l'endurance.

Cependant, notez bien qu'une excellente VO_2 max ne suffit pas à vous assurer une place sur le podium.

En effet, pour améliorer vos performances, vous devez travailler sur votre capacité à maintenir le plus longtemps possible un pourcentage élevé de votre VO_2 max.

Merci pour votre précieuse collaboration à ce projet de recherche. Je vous souhaite le meilleur succès pour la suite de votre carrière sportive!

J'aimerais également remercier mesdames Julie Turmel (coordonnatrice aux services médicaux en santé cardiorespiratoire de l'athlète) et Marie-Eve Boulay (professionnelle de recherche), ainsi que messieurs Philippe Prince (professionnel de recherche), Éric Nadreau (professionnel de recherche) et Louis-Philippe Boulet (pneumologue), pour leur aide dans la confection de ce document explicatif.

Martine Bordeleau

Références

Chevalier R., 2006. À vos marques, prêts, santé! Éditions du Renouveau Pédagogique Inc., 4^e édition, Québec, 386 p.

Fontolliet T. Qu'est-ce que la «VO₂ max» et comment la mesure-t-on ? Faculté de médecine, ISMMS Université de Genève, disponible à: http://www.rrms.ch/joomla/images/stories/documents/STAGE-VO2max_Fontolliet.pdf

Thibault G., 2009. Entraînement cardio, sport d'endurance et performance. Vélo Québec Éditions, Québec, 253 p.

Wilmore J.H., Costill D.L., Kenney W.L., 2009. Physiologie du sport et de l'exercice. Éditions De Boeck Université, 4^e édition, Bruxelles, 540 p.

Photographies: Toutes les images utilisés dans ce document, mises à part celles identifiées, proviennent de la collection d'images clipart de Microsoft Word.

Annexe D : Photographie du test de $VO_2\text{max}$ pendant une pH-métrie (chapitre 2).



L'athlète a donné son autorisation pour la publication de cette photographie (2012).

Annexe E : Photographie de la prise de données sur le lieu d'entraînement (chapitre 3).

Casque
d'écoute avec
microphone
(enregistrement
de la toux)



L'athlète a donné son autorisation pour la publication de cette photographie (2012).

